



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 / № 4

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.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнёва Е.А., д.м.н.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Сукачева Е.Л.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+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.

Бакулев А.Л. (Саратов), 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.

Богомилский 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.

Константиноулос А. (Афины, Греция), проф.

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

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.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

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), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф., акад. РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+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/ № 4/ 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 205 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.У. Сабитов, М.В. Фрайфельд

- 206 **БЕЗОПАСНОСТЬ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНОЙ (СЕРОГРУППЫ А, С, Y, W) ВАКЦИНЫ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 1–4 ЛЕТ С ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ И ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ ЗАКРЫТОГО ТИПА: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

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

- 211 **СВЯЗЬ МАССЫ ТЕЛА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 11 И 15 ЛЕТ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

В.В. Семериков, Е.С. Зубова, Л.В. Софронова

- 216 **ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ И МАССОВОЙ СТРАТЕГИИ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В.Г. Калугина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева,
Ю.Г. Левина, П.С. Аримова

- 229 **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Д.В. Федоров, Л.А. Опрятин, В. Ахмад
РОЛЬ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА В ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ С ГЕНОДЕРМАТОЗАМИ

- 234
241 **ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА И ПРИМЕНЕНИЕ ЭМОЛЕНТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 248 **ТЕЗИСЫ УЧАСТНИКОВ V КОНФЕРЕНЦИИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

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

Saygıtoğlu 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

Vishneva E.A., MD, PhD

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Sukhacheva E.L.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: +7(916) 129-35-36
Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 650-03-48

Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+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

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

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

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

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant professor

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

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

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

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD

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

Shen K. (Beijing, China), 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, academician
of RAS

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

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

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

Yang Yo. (Beijing, China), PhD, professor, academician
of RAS

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX,
81-1 Vavilova Street, 2nd floor,
117335, Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.
Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance 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

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 205 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- Alebai U. Sabitov, Mariya V. Frajfeld
206 **SAFETY OF TETRAVALENT CONJUGATE MENINGOCOCCAL VACCINE (SEROTYPES A, C, Y, W) FOR 1–4 YEARS OLD CHILDREN WITH DISTRESSES AND CHRONIC DISEASES IN CLOSED HEALTHCARE FACILITY: COHORT STUDY**
- Ksenia A. Eletsckaya, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena V. Kaytukova, Svetlana G. Makarova, Irina K. Filimonova
211 **THE CORRELATION BETWEEN BODY WEIGHT AND ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN 11 AND 15 YEARS OLD CHILDREN: RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY**
- Vadislav V. Semerikov, Elena S. Zubova, Lyudmila V. Sofronova
216 **THE EFFECT OF SELECTIVE AND MASS IMMUNIZATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION ON THE MORBIDITY AND MORTALITY DUE TO COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE**

CLINICAL CASES

- Vera G. Kalugina, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishnyova, Anna A. Alexeyeva, Yliya G. Levina, Polina S. Arimova
229 **SUCCESSFUL TREATMENT OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS: CLINICAL CASE**

TO THE PEDIATRICIAN PRACTISE

- Nikolay N. Murashkin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Dmitri V. Fedorov, Leonid A. Opryatin, Wasel Ahmad
234 **ROLE OF THE EPIDERMAL BARRIER IN THE FORMATION OF FOOD ALLERGIES IN CHILDREN WITH GENODERMATOSIS**
- Nikolay N. Murashkin, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Dmitri V. Fedorov, Leonid A. Opryatin, Wasel Ahmad
241 **FEATURES OF THE FORMATION OF THE EPIDERMAL BARRIER AND THE USE OF EMOLLIENTS IN PREMATURE AND YOUNG CHILDREN**

SHORT MESSAGES

- 248 **ABSTRACTS OF V CONFERENCE FOR STUDENTS AND YOUNG SCIENTISTS «PEDIATRIC READINGS»**



Защита с широким охватом серогрупп менингококка*¹

Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста¹

Снижение частоты носительства в популяции и формирование **коллективного иммунитета**²

Современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с 15-летним опытом клинического применения в мире³

Эффективная и безопасная защита от менингококков А, С, Y, W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых



В России вакцинация от менингококковой инфекции включена в **эпид. часть Национального календаря профилактических прививок для групп риска**⁴



- Около 15 лет используется в мире⁶
- Зарегистрирована в более чем **70-ти странах**⁶
- Включена в календари в 35 странах мира (в том числе в США, Канаде, Италии, Испании, Швейцарии, Англии, Греции)⁷



- Произведено более 100 миллионов доз⁶
- Удобная полностью жидкая форма позволяет **минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции**⁸



- В России применяется с 2015 г.
- Поставляется в 85 регионов России

К ГРУППАМ РИСКА ПО МИ ОТНОСЯТСЯ:⁵



дети до 5 лет
(в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе);



подростки в возрасте 13-17 лет
(в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);



профессиональные группы
(призывники, студенты, спортсмены, паломники на хадж, медицинские работники про профилу «инфекционные болезни», работники промышленных предприятий и вахтовые работники)



Самым надежным и эффективным способом профилактики менингококковой инфекции является вакцинация

Краткая инструкция: **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель — дифтерийный анатоксин): полисахариды серогрупп А, С, Y и W-135 по 4 мкг каждого. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес. до 55 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность с системными проявлениями к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение других вакцин, включающих те же компоненты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес. в течение 7 дней после вакцинации наиболее часто отмечались: чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались: болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались: болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению. Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратиться к тексту полной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-эвентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

SPRU.MENAC.19.05.0129

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ¹

Апрель 2014
Зарегистрирован
по показанию ХИК* в России

69% снижение тяжести зуда^{2**}

70% уменьшение числа волдырей^{2**}

76% улучшение показателя качества жизни^{2**}



 NOVARTIS

Ксолар
омализумаб

Изображение не является изображением реального пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РУ: ЛОР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. **Примечание:** перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантного ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Способ применения и дозы.** Атопическая БА: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. **Особые указания.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия,

«приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактикоподобные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопецию, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота, ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новartis Фарма АГ, Швейцария.

1. Tharp M. D. et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence // JAMA dermatology. – 2019. – Т. 155. – №. 1. – С. 29-38.
2. Casale T. B. et al. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2015. – Т. 3. – №. 5. – С. 743-750. e1.

ООО «Новartis Фарма»
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс. +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

*хроническая идиопатическая крапивница.

** Процент снижения от исходных показателей на 12 неделе (P<.0001), согласно опросникам ISS (оценка тяжести зуда), UAS7 (оценка активности крапивницы) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни).



Варилрикс - сладких снов без ветрянки!

- ▶ Активная защита от ветряной оспы в удобной шприц-дозе^{1**}
- ▶ Детям и взрослым групп риска, не болевшим и не привитым ранее¹ (в том числе - призывникам)²
- ▶ Плановая профилактика: с 12 месячного возраста, двукратно. Экстренная профилактика: однократно (в первые 96 часов после контакта)¹
- ▶ Зарегистрирован в 93 странах, в мире использовано более 55 млн. доз³



НОВАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ*

1 флакон
пациент
инъекция⁵

до
73%
снижение частоты
обострений^{1,*}

Существенное
УЛУЧШЕНИЕ
качества жизни^{2,**}

Сохранение
**ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ
ИММУНИТЕТА**
связанной с эозинофилами³⁻⁵

**Дополнительная поддерживающая терапия тяжелой БА
препаратом Нукала показана при наличии следующих условий:^{4,5***}**

- Прием высоких доз ИГКС/ДДБА и/или пероральных ГКС
- 2 и более обострения за последний год
- Уровень эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент обследования или ≥ 300 клеток/мкл в любом анализе крови за последние 12 месяцев

* Рекомендуемая доза составляет 40 мг для детей в возрасте от 6 до 12 лет и 100 мг для подростков в возрасте 12 лет и старше. ** У пациентов с уровнем эозинофилов 500 клеток/мкл и выше; *** У пациентов с тяжелой эозинофильной бронхальной астмой в сравнении с плацебо; **** Должны присутствовать все 3 условия.

ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты; АЛП – антилейкотриеновые препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; КИ – клинические исследования; БА – бронхиальная астма
1. Ortega HG, Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-556; 2. Ortega HG et al. N Engl J Med. 2014;371:1198-1207; 3. Pouliquen J et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53:1015-1027; 4. Alberts FC et al. Durability of clinical response following long-term treatment with mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: the COLUMBA study. Poster presented at ATS 2018; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Нукала.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НУКАЛА НУКАЛА №ЛП-004794 от 17.09.2019 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: меполизумаб. Вспомогательные вещества: сахароза, динатрия гидрофосфат гептагидрат, полисорбат 80, хлористоводородная кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Количество меполизумаба в 1 дозе 100 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Препарат Нукала показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы пациентов в возрасте от 6 лет и старше. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к меполизумабу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Данные по применению препарата у беременных женщин ограничены (менее 300 исходов беременности). Влияние на плод человека неизвестно. Желательно избегать применения препарата во время беременности и кормления грудью. Если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Отсутствуют данные, касающиеся выделения меполизумаба с грудным молоком у человека. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше - рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Дети в возрасте от 6 до 12 лет - рекомендуемая доза составляет 40 мг меполизумаба в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Препарат Нукала предназначен для длительной терапии. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль. Часто: фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, заложенность носа, боль в верхних отделах живота, экзема, боль в спине, пирексия, местные реакции в месте инъекции, реакции на введение препарата (системные неаллергические; эти проявления регистрировали нечасто, у <1% пациентов, получавших меполизумаб подкожно в дозе 100 мг), реакции гиперчувствительности (системные - аллергические), которые регистрировали с общей частотой, сопоставимой с частотой при применении плацебо. Редко: анафилаксия (в пострегистрационном периоде). ПЕРЕДОЗИРОВКА. В клинической практике случаи передозировки не зарегистрированы. В клиническом исследовании с участием пациентов с эозинофильной бронхальной астмой однократные дозы до 1500 мг вводили внутривенно без признаков дозозависимой токсичности. Специфическое лечение передозировки меполизумабом отсутствует. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Ферменты системы цитохрома P450, эффлоксонные насосы и механизмы связывания с белком не принимают участия в клиренсе меполизумаба. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая. СООБЩЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии препаратом Нукала симптомы бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или отмечено их ухудшение. Снижение дозы кортикостероидов, при необходимости, должно быть постепенным и происходить под наблюдением врача. Острые и замедленные системные реакции, включая реакции гиперчувствительности, как правило, развиваются в течение нескольких часов после введения препарата, но в некоторых случаях они возникали с задержкой. Пациенты с существующими гельминтными инфекциями должны получить лечение по поводу инфекции до начала терапии препаратом Нукала. В случае развития инфекции у пациентов во время применения препарата Нукала и отсутствия ответа на противогельминтную терапию, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии препаратом Нукала. ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 100 мг. УСЛОВИЯ ВЫПУСКА. По рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратиться по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, к. 4, БЛ «Аркус III» - АО «ГласСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.RUcustomers@gsk.com - или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-36, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru



Дорогие друзья, коллеги!

Предлагаем вашему вниманию новый номер нашего журнала. Как обычно, в начале каждого выпуска мы анонсируем те материалы, к чтению которых хотим привлечь особое внимание наших читателей. Но в этом номере это сделать практически невозможно, так как данный выпуск весьма необычен. По сути, в нем представлены две совершенно разные группы публикаций: в первой части невероятно интересные статьи хорошо известных и любимых читателями авторов на самые актуальные педиатрические темы, а во второй — целая россыпь блестящих клинических примеров, описанных нашими молодыми коллегами. И, честно говоря, вам будет трудно выбрать самую интересную публикацию, потому что они все действительно очень хорошие!

Приятного вам прочтения!

С уважением,

**главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии
педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

205

Dear friends, colleagues!

Hereby is the new issue of our journal. We usually announce in the beginning of every issue the materials to which we want to attract special attention of our readers. However, it is almost impossible to do so in this issue because it is pretty special. It is divided on two totally different groups of articles: first part contains incredibly interesting articles of well-known and beloved authors on the most topical pediatric problems, and the second part contains various interesting clinical cases prepared by our young colleagues. Honestly, it would be really difficult to choose the most interesting article because they are all brilliant!

Sincerely yours,

**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,
Head of Research Institute of pediatrics and children's health in Central Clinical Hospital of
the Russian Academy of Sciences, WHO consultant, Member of the International Pediatric
Association (IPA) Standing Committee,
the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova**

А.У. Сабитов¹, М.В. Фрайфельд²¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Специализированный дом ребенка, Екатеринбург, Российская Федерация

Безопасность конъюгированной четырехвалентной (серогруппы А, С, Y, W) вакцины против менингококковой инфекции у детей в возрасте 1–4 лет с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, проживающих в медицинском учреждении закрытого типа: когортное исследование

206

Контактная информация:

Сабитов Алебай Усманович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-69, e-mail: postdiplom@usma.ru

Статья поступила: 18.07.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

Обоснование. Переносимость иммунизации конъюгированной четырехвалентной вакциной против менингококковой инфекции уязвимых категорий детей ранее не изучалась. **Цель исследования** — оценить безопасность конъюгированной четырехвалентной вакцины против менингококковой инфекции у детей, лишившихся родительской опеки. **Методы.** В проспективное когортное исследование включали детей в возрасте от 1 года до 4 лет с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями (заболевания нервной системы, врожденные пороки развития, генетические заболевания, аллергия), находящихся в медицинском учреждении закрытого типа. Безопасность иммунизации четырехвалентной (серогруппы А, С, Y, W) конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции при моно- и совместной иммунизации вакцинами, входящими в Национальный календарь профилактических прививок РФ, оценивали в условиях круглосуточного наблюдения в течение 7 дней после вакцинации. Регистрировались общие и местные побочные проявления после иммунизации (ПППИ). **Результаты.** Иммунизировано 105 детей. Поствакцинальный период при моно- и сочетанной вакцинации протекал гладко и бессимптомно у 94 (89,5 %) детей. Общих ПППИ (подъем температуры, длительный плач, рвота, диарея и сонливость) не зафиксировано. Местные ПППИ (болезненность, гиперемия и отек в месте инъекции) отмечены у 11 (10,5 %) привитых. Все местные ПППИ были слабыми и имели тенденцию к быстрому самокупированию как при моно-, так и совместной иммунизации. Обострений основного заболевания не зафиксировано. **Заключение.** Отмечена хорошая переносимость иммунизации четырехвалентной (серогрупп А, С, Y, W) конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции при моно- и совместной вакцинации детьми с отклонениями в состоянии здоровья, лишенных родительской опеки.

Ключевые слова: дети, закрытые детские учреждения, менингококковая инфекция, четырехвалентная конъюгированная менингококковая вакцина, реактогенность, безопасность.

(Для цитирования: Сабитов А.У., Фрайфельд М.В. Безопасность конъюгированной четырехвалентной (серогруппы А, С, Y, W) вакцины против менингококковой инфекции у детей в возрасте 1–4 лет с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, проживающих в медицинском учреждении закрытого типа: когортное исследование. *Педиатрическая фармакология.* 2019; 16 (4): 206–210. doi: 10.15690/pf.v16i4.2049)

ОБОСНОВАНИЕ

Менингококковая инфекция (МИ) остается одной из актуальных проблем здравоохранения. Медицинская и социальная значимость МИ обусловлена преимущественным поражением детей, подростков и молодых

взрослых, на долю которых приходится до 70 % заболевших [1], а также развитием тяжелых генерализованных форм инфекции (ГФМИ), высокой летальностью [1] и значительным числом случаев инвалидизации после перенесенного заболевания [2]. В России в 2017 г. было

зарегистрировано 857 случаев заболевания менингококковой инфекцией, из них 607 — у детей до 17 лет, показатель заболеваемости составил 0,58 на 100 тыс. населения. Случаи ГФМИ составили 80 % от общего числа случаев ($n = 683$), из в группе детей до 17 лет — 83 % [3, 4]. Наиболее высокая заболеваемость ГФМИ наблюдается среди детей в возрасте до 1 года (около 9 на 100 тыс.) и до 5 лет (4,1 на 100 тыс.). Показатели заболеваемости МИ среди детей от 0 до 4 лет превышают таковые у взрослых примерно в 25 раз [3, 4]. В 2018 г. показатель заболеваемости возрос на 40 % по сравнению с 2016 г. (0,5 на 100 тыс.) и составил 0,7 на 100 тыс. населения [5]. В России летальность при ГФМИ в 2017 г. зафиксирована на отметке 19 % (умерло 134 человека, из них 96 — дети до 17 лет) [1, 3]. В 2018 г. показатель летальности составил уже 22 % [5]. Причиной более 60 % случаев смерти у детей были гипертоксические формы болезни с молниеносным течением. При этом смерть ребенка, как правило, наступала в первые сутки заболевания, даже при своевременной диагностике и применении интенсивной комплексной терапии [6]. Важно отметить, что показатель смертности российских детей в возрасте до 5 лет в 2017 г. превысил средний показатель смертности от МИ в 7,8 раз и составил 0,7 на 100 тыс. детей [1]. Из числа выздоравливающих 70 % нуждаются в длительной реабилитационной терапии. У 20 % пациентов, выживших после перенесенной МИ, развиваются необратимые серьезные осложнения (глухота, потеря зрения, задержка умственного и физического развития, эпилепсия, некроз кожи, ампутация конечностей), которые снижают качество жизни пациента и членов его семьи [7], при этом наибольший риск развития осложнений наблюдается у детей до 5 лет [8].

Глобализация миграционных процессов создает предпосылки для интенсивной циркуляции возбудителя и появления его новых клонов, обладающих гипервирулентными свойствами. В настоящее время в различных регионах Российской Федерации наблюдается ухудшение эпидемической ситуации по заболеваемости ГФМИ

[9]. Особенностью серогруппового пейзажа возбудителей МИ в настоящее время является снижение доли серогруппы А и повышение доли серогруппы W в структуре заболеваемости [5]. В 2016 г. в этиологической структуре ГФМИ в г. Москве отмечена смена доминирующей серогруппы менингококка: впервые за последние годы среди всех случаев ГФМИ у 29,6 % заболевших детей и 25 % взрослых выделялся менингококк серогруппы W-135 [3, 10].

Самым эффективным способом контроля МИ является иммунопрофилактика, которая предусмотрена Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также регламентируется санитарными правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» [11]. На региональном уровне совместным Приказом Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 01.11.2017 г. был утвержден региональный календарь профилактических прививок Свердловской области, в котором вакцинация против МИ с использованием современных конъюгированных менингококковых вакцин с наиболее широким охватом серогрупп возбудителя начинается с 9 мес жизни. Такие многокомпонентные конъюгированные вакцины обладают более высокой иммуногенностью, обеспечивают длительный иммунитет, способствуют существенному снижению частоты носительства менингококков и, как следствие, формируют популяционный иммунитет в коллективах с достаточным охватом вакцинацией [12]. Согласно обновленным санитарным правилам СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» от 20.12.2018 г., воспитанники и персонал учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты) относятся к категории групп риска инфицирования и заболевания МИ [11]. Эти категории должны быть привиты в межэпидемический период в плановом порядке с использованием многокомпо-

Alebai U. Sabitov¹, Mariya V. Frajfeld²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Specialized Orphanage, Ekaterinburg, Russian Federation

Safety of Tetravalent Conjugate Meningococcal Vaccine (Serotypes A, C, Y, W) for 1–4 Years Old Children With Distresses and Chronic Diseases in Closed Healthcare Facility: Cohort Study

Background. Tolerance to immunization with conjugate tetravalent vaccine against meningococcal infection (serotypes A, C, Y, W) for vulnerable categories of children has not been studied before. The aim of the study is to estimate the safety of the conjugate tetravalent vaccine against meningococcal disease serotypes A, C, Y, W in children who deprived of parental care. **Methods.** Our cohort prospective study included 1-4 years old children with distresses and chronic diseases (neurological disorders, congenital defects, genetic diseases, allergy) in closed healthcare facility. The safety of tetravalent conjugate meningococcal vaccine (serotypes A, C, Y, W) was measured in 24-hour hospital during 7 days after vaccination in two ways: mono-vaccination and combined vaccination (with other vaccines from National vaccination calendar). General and local adverse effects (AE) were registered. **Results.** 105 children were immunized. 94 children (89.5 %) had asymptomatic postvaccinal period after using mono- and co-vaccination. General AEs such as fever, long-lasting crying, vomiting, diarrhea and drowsiness were not registered at all. Local AEs such as pain, hyperemia and edema in injection site were registered in 11 (10,5 %) children. All local AEs were mild and recovered fast both in mono-vaccination and combined vaccination. No aggravations of primary disease were mentioned. **Conclusion.** We can notice good immunization's tolerance in children with diseases and parental deprivation using the conjugate tetravalent vaccination against meningococcal disease (serotypes A, C, Y, W) in mono-vaccination and combined vaccination.

Keywords: children, closed communities, IMD, tetravalent conjugate meningococcal vaccine, reactogenicity, safety.

(**For citation:** Sabitov Alebai U., Frajfeld Mariya V. Safety of Tetravalent Conjugate Meningococcal Vaccine (Serotypes A, C, Y, W) for 1–4 Years Old Children With Distresses and Chronic Diseases in Closed Healthcare Facility: Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 206–210. doi: 10.15690/pf.v16i4.2049)

нентных конъюгированных вакцин с учетом их безопасности и переносимости. Переносимость иммунизации конъюгированной четырехвалентной вакциной против менингококковой инфекции уязвимых категорий детей ранее не изучалась.

Цель исследования — оценить переносимость четырехвалентной (против серогрупп А, С, W, Y) менингококковой конъюгированной вакцины Менактра (ЛП-002636) при моно- или совместной иммунизации с другими вакцинными препаратами у детей раннего возраста с различными отклонениями здоровья, проживающих в специализированном доме ребенка.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено в медицинском учреждении закрытого типа — Государственном казенном учреждении здравоохранения Свердловской области «Специализированный дом ребенка» Министерства здравоохранения Свердловской области.

Продолжительность исследования

Включение в исследование проводилось с 1 ноября 2017 по 26 апреля 2018 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети, находящиеся в медицинском учреждении закрытого типа;
- возраст от 1 года до 4 лет;
- отклонения в состоянии здоровья и хронические болезни (заболевания нервной системы, врожденные пороки развития, генетические заболевания, аллергия) на фоне стабильного состояния;
- показания для вакцинации четырехвалентной (серогрупп А, С, W, Y) конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции.

Критерии не включения:

- обострение основного или сопутствующего заболевания, острое заболевание.

В исследование включены 105 детей в возрасте от 1 года до 4 лет вне обострения основного или сопутствующего заболевания и на фоне стабильного состояния, вакцинированных четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, W, Y.

Описание медицинского вмешательства

Вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппы А, С, Y, W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином, против менингококковой инфекции (Менактра, Санофи Пастер, Франция) вводилась в дозировке 0,5 мл однократно в дельтовидную мышцу. При совместной иммунизации с другими вакцинами препараты вводились в разные группы мышц.

Исходы исследования

В качестве основного исхода исследования учитывалась частота общих и местных ПППИ, их выраженность в поствакцинальном периоде на протяжении 7 сут после проведенной иммунизации. Дополнительным исходом исследования являлась регистрация обострения основного заболевания в отдаленном периоде — до 30 дней после вакцинации.

Методы регистрации исходов

После вакцинации врачом-педиатром ежедневно проводились осмотр детей и термометрия. Результаты вносились в дневник участника исследования. В числе общих ПППИ учитывали подъем температуры, длительный плач, рвоту, диарею, наличие головной боли, снижение аппетита; среди местных — боль в месте инъекции и ее длительность, размеры покраснения и отека в месте инъекции (в мм) и их продолжительность. Выраженность общих и местных ПППИ врач-педиатр оценивал в баллах от 0 до 3, где 0 — симптом отсутствует, 1 — легко переносится, 2 — доставляет дискомфорт в такой степени, которая нарушает обычное поведение и повседневную активность, 3 — делает невозможным выполнение повседневных видов активности.

Анализ в подгруппах

Частота и выраженность ПППИ оценивалась у детей в зависимости от основного заболевания и формы иммунизации — моно- или совместной с другими вакцинами.

Этическая экспертиза

Экспертиза протокола исследования в Этическом комитете не проводилась. Вакцинация осуществлялась в соответствии с региональным календарем профилактических прививок Свердловской области и согласно санитарным правилам СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» от 20.12.2018 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование носило описательный характер.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Из 230 пациентов Дома ребенка в исследование было включено 105 детей, подходивших под критерии включения. Было вакцинировано 105 детей (девочек 34, мальчиков 71), из них в возрасте от 1 года до 2 лет — 40 (38 %), от 2 до 3 лет — 43 (40,9 %), от 3 до 4 — 22 (21,1 %). Диагноз резидуальной церебральной органической недостаточности умеренной и легкой степени был выставлен 73 (69 %) детям, детский церебральный паралич — 9 (9 %), врожденные пороки центральной нервной системы — 8 (8 %), синдром Дауна — 3 (3 %), хроническая персистирующая инфекция (цитомегаловирусная) — 9 (9 %), аллергический дерматит — 3 (3 %). Моноиммунизация менингококковой полисахаридной вакциной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированной с дифтерийным анатоксином, была проведена 59 детям. Совместная вакцинация менингококковой полисахаридной вакциной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированной с дифтерийным анатоксином, с вакцинами, входящими в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации, выполнена 46 детям. Другой вакциной при одновременной иммунизации были вакцины против гриппа ($n = 18$), пневмококковой инфекции ($n = 7$), кори-паротита-краснухи ($n = 6$), гемофильной инфекции типа b ($n = 2$), АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная) с бесклеточным коклюшным компонентом ($n = 2$), против вирусного гепатита А ($n = 2$), против полиомиелита ($n = 1$). Одновременная иммунизация тремя вакцинами, включая вакцину против менингококковой инфекции, была проведена 8 детям, включая гриппозную и пневмококковую ($n = 4$), гриппозную и АКДС ($n = 2$), гриппозную

Таблица 1. Местные ПППИ на введение четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции

Table 1. Local reactions on injection of tetravalent conjugate meningococcal vaccine

Местные реакции	Частота регистрации, абс. (%)
Боль в месте инъекции: • в день вакцинации • на 2-й день вакцинации • на 3-й день вакцинации	34 (32,3) 6 (5,7) 1 (0,9)
Гиперемия в месте инъекции (диаметр, мм) • до 5 • от 5 до 15 • от 15 до 30	9 (8,5) 1 (0,9) 1 (0,9)
Отек в месте инъекции (диаметр, мм) < 5	3 (2,8)

и вакцину против полиомиелита ($n = 1$), против клещевого энцефалита и полиомиелита ($n = 1$).

Основные результаты исследования

Моновакцинацию против менингококковой инфекции и сочетанную иммунизацию с другими вакцинами все дети перенесли удовлетворительно. Общие ПППИ не зарегистрированы. Местные ПППИ (хотя бы один эпизод) отмечены у 55 детей, из них боль в месте вакцинации — у 41, гиперемия в месте инъекции — у 11, отек в месте инъекции — у 3 (табл. 1). У большинства детей (83 %) боль в месте инъекции возникала в день вакцинации. Интенсивность ПППИ не превышала 1 балла и не потребовала медицинского вмешательства с целью коррекции ни в одном случае.

Результаты вакцинации в подгруппах

Общее число местных ПППИ на четырехвалентную конъюгированную вакцину против менингококковой инфекции, зарегистрированных у 11 детей с отклонениями в показателях здоровья и хроническими болезнями, представлено в табл. 2.

Местные ПППИ развивались у всех детей с аллергическим дерматитом и значительно реже при хронических персистирующих инфекциях, резидуальной цереброорганической недостаточности и органических заболеваниях центральной нервной системы. При болезни Дауна местных реакций не отмечено.

Таблица 2. Общее число местных ПППИ после введения конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции у детей с отклонениями в показателях здоровья и хроническими болезнями

Table 2. General number of all local adverse effects after injection of tetravalent conjugate meningococcal vaccine in children with distresses and chronic diseases

Наименование отклонений в показателях здоровья и хронических болезней	Число нежелательных реакций	
	Абс.	%
Резидуальная цереброорганическая недостаточность ($n = 73$)	15	20,5
Органические заболевания центральной нервной системы ($n = 17$)	1	5,8
Болезнь Дауна ($n = 3$)	-	-
Хронические персистирующие инфекции ($n = 9$)	2	22,2
Аллергический дерматит ($n = 3$)	3	100,0

При моновакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции зарегистрировано 5 местных побочных эффектов у 2 (3,3 %) из 59 детей. При сочетанной вакцинации было зафиксировано 16 местных проявлений у 9 (19,5 %) из 46 привитых детей.

Общих ПППИ после моно- или совместной вакцинации, таких как головная боль, подъем температуры, возникновение анорексии, рвоты, диспепсии, среди наблюдаемых детей не зарегистрировано.

Дополнительные результаты исследования

При наблюдении за детьми на протяжении первой недели после вакцинации, а также в отдаленном поствакцинальном периоде (до 30 сут) обострений хронических соматических и неврологических заболеваний и развития интеркуррентных заболеваний не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Иммунизация четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, W, Y детей раннего возраста, оставшихся без попечения родителей и находящихся в условиях закрытого детского медицинского учреждения, продемонстрировала безопасность применения вакцины на фоне неврологической или соматической патологии, а также при сочетанном введении с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования необходимо отнести небольшой объем выборки, который объясняется ограниченным контингентом закрытого учреждения. Имеются значительные различия в численности детей, отнесенных к группам, сформированным по основному заболеванию.

Обсуждение основного результата исследования

В проведенном исследовании показан высокий уровень безопасности вакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W детей младшего возраста, лишившихся родительской опеки и проживающих в условиях медицинского учреждения закрытого типа. Несмотря на имеющиеся отклонения в показателях здоровья, риски ПППИ были минимальными: общих проявлений не зарегистрировано ни в одном случае, местные проявления были редкими, слабыми и проходили быстро.

При моновакцинации они регистрировались в 3,3 % случаев, при сочетанной иммунизации с другими вакцинами национального календаря — в 19,6 %, главным образом в виде незначительной гиперемии в месте введения вакцины, никак не влияли на показатели здоровья и не требовали медицинского вмешательства.

Полученные данные подтверждают результаты отечественных исследований, в которых продемонстрирован высокий профиль безопасности четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции у здоровых детей, а также детей различных возрастных групп с разнообразной хронической патологией, в том числе орфانной, при моно- и сочетанной вакцинации [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W при моновакцинации и в сочетании с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок у детей с отклонениями в состоянии здоровья, лишив-

шихся родительской опеки и проживающих в условиях закрытого детского учреждения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А.У. Сабитов — получение гонораров за чтение лекций от компании Sanofi Pasteur.

М.В. Фрайфельд подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Alebai U. Sabitov — receives fees for lecturing from Sanofi Pasteur company.

Mariya V. Frajfeld confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

А.У. Сабитов

<https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в РФ в 2017 г. Информационно-аналитический обзор российского референс-центра по мониторингу за МИ и ГБМ Федеральной службы Роспотребнадзора РФ [интернет]. — М., 2018. [Meningokokkovaya infektsiya i gnoynnye bakterial'nyye meningity v RF v 2017 g. Informatsionno-analiticheskiy obzor rossiyskogo referents-tsentra po monitoringu za MI i GBM Federal'noy sluzhby Rosпотребнадзора RF [Internet]. Moscow; 2018. (In Russ).]
2. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B51–63. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.063.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» [интернет]. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [State report "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu" [Internet]. Moscow: The Federal Service; 2018. (In Russ).] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf. Ссылка активна на 16.02.2019.
4. Полибин Р.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.А., Брико Н.И. Сравнительный анализ смертности от инфекционных болезней в Российской Федерации и некоторых странах Европы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т.16. — №3. — С. 4–10. [Polibin RV, Mindlina AY, Gerasimov AA, Briko NI. Comparative analysis of mortality from infectious diseases in the Russian Federation and some European countries. *Epidemiologiya i vaktinoprofilaktika*. 2017;16(3):4–10. (In Russ).]
5. Государственный доклад: «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. [State report "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu" [Internet]. Moscow: The Federal Service; 2019. (In Russ).] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053. Ссылка активна на 16.02.2019.
6. Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., и др. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком W-135 // *Детские инфекции*. — 2016. — Т.15. — №4. — С. 57–60. [Ivanova MV, Skripchenko NV, Vil'nits AA, et al. The course of generalized meningococcal infection caused by meningococcus serogroup W135. *Detskiye infektsii*. 2016;15(4):57–60. (In Russ).]
7. Martinon-Torres F. Deciphering the burden of meningococcal disease: conventional and under-recognized elements. *J Adolesc Health*. 2016;59(2 Suppl):S12–20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041.
8. Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: Follow up at age 5 years. *BMJ*.

2001;323(7312):533–536. doi: 10.1136/bmj.323.7312.533.

9. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018*. 13-е изд. — М.: ПедиатрЪ, 2018. — С. 137. [Tatochenko VK, Ozeretskivskiy NA. *Immunoprofilaktika-2018*. 13th. Moscow: Peditr; 2018. P. 137. (In Russ).]

10. Мазанкова Л.Н., Гусева Г.Д., Солдатова И.А. Эпидемиологические и клинические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей г. Москвы // *Детские инфекции*. — 2018. — Т.17. — №1. — С. 5–11. [Mazankova LN, Guseva GD, Soldatova IA. Epidemiological and clinical features of bacterial purulent meningitis in children of Moscow. *Detskiye infektsii*. 2018;17(1):5–11. (In Russ).] doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-5-11.

11. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 20.12.2018 № 52 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»». [Resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation No. 52 "Ob utverzhdenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.1.3542-18 "Profilaktika meningokokkovoy infektsii"; dated 2018 December 20. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72043808/>. Ссылка активна на 16.02.2019.

12. Союз педиатров России. *Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей*. Методические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ПедиатрЪ, 2019. — 36 с. [Soyuz pediatrov Rossii. *Immunoprofilaktika meningokokkovoy infektsii u detey*. Metodicheskiye rekomendatsii. 2nd revised and updated. Moscow: Peditr; 2019. 36 p. (In Russ).]

13. Намазова-Баранова Л.С., Новикова Д.А., Федосеенко М.В., и др. Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.16. — №2. — С. 156–162. [Namazova-Baranova LS, Novikova DA, Fedoseenko MV, et al. Safety of combination of a tetraivalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y, W-135 with other vaccine preparations: a prospective study of a series of cases among healthy children and children with various health abnormalities. *Current Pediatrics*. 2017;16(2):156–162. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717.

14. Солонина О.В., Сы Т.М. Безопасность четырехвалентной конъюгированной вакцины у детей двухлетнего возраста: проспективное когортное исследование в Сахалинской области // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т.18. — №3. — С. 175–179. [Solonina OV, Sy TM. The safety of 4-valent meningococcal conjugate vaccine in two years old children: prospective cohort study in Sakhalin Region. *Current Pediatrics*. 2019;18(3):175–179. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i3.2034.

К.А. Елецкая¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Е.В. Кайтукова³,
С.Г. Макарова^{1, 2}, И.К. Филимонова¹

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

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

³ Центральная клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Связь массы тела и артериального давления у детей в возрасте 11 и 15 лет: ретроспективное одномоментное исследование

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 18.06.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

Обоснование. Масса тела детей является предиктором патологического повышения артериального давления (АД) во взрослом возрасте. **Цель исследования** — распределить значения массы тела и АД в подростковой популяции и установить связь между этими показателями. **Методы.** Проведено рандомизированное исследование школьников в возрасте 11 и 15 лет — учащихся общеобразовательных учреждений. Исследование длительностью 16 мес выполнено в 9 различных регионах страны (рандомно выбраны регионы — по одному из каждого федерального округа, в каждом из них определены по 5 школ, где учатся младшие и старшие подростки). Помимо определения АД (трехкратно по методу Короткова) и измерения массы тела (с помощью напольных весов), все дети были осмотрены бригадой педиатрических специалистов (в составе педиатра, гастроэнтеролога, аллерголога, ЛОР-врача, окулиста, невролога, психолога, специалиста по когнитивной педиатрии, травматолога-ортопеда, нефролога, специалиста ультразвуковой и лабораторной диагностики). **Результаты.** В исследование включили 1911 подростков. Обнаружена корреляция ($p < 0,010$ для всех групп) между систолическим/диастолическим АД и массой тела в группе мальчиков 11 ($r = 0,394/0,206$) и 15 лет ($r = 0,231/0,185$), а также в группе девочек того же возраста ($r = 0,330/0,227$ и $r = 0,228/0,148$ соответственно). **Заключение.** Выявлена значимая корреляция между массой тела и уровнями систолического и диастолического артериального давления у подростков 11 и 15 лет.

Ключевые слова: дети, подростки, индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление.

(Для цитирования: Елецкая К.А., Намазова-Баранова Л.С., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г., Филимонова И.К. Связь массы тела и артериального давления у детей в возрасте 11 и 15 лет: ретроспективное одномоментное исследование. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (4): 211–215. doi: 10.15690/pf.v16i4.2050)

ОБОСНОВАНИЕ

Ранее было показано, что распространение избыточной массы тела и ожирения снижается по мере полового созревания [1]. Также было установлено, что существует положительная корреляция между значениями массы тела и показателями артериального давления (АД) [2, 3]. Тем не менее, эти выводы были получены при изучении ограниченной группы школьников или на когорте детей, проживающих за пределами Российской Федерации (РФ). Отсутствуют одномоментные исследования младших и старших подростков, проживающих в разных субъектах РФ. В связи с этим существует необходимость провести расширенное популяционное исследование указанной взаимосвязи среди российских подростков в разные периоды полового созревания в контексте региональных особенностей состояния здоровья детей школьного возраста.

Артериальное давление — вариабельная характеристика, изменяющаяся с возрастом, при физической нагрузке и некоторых заболеваниях [4]. На всем про-

тяжении человеческой жизни выделяют четыре периода увеличения систолического АД: быстрое — в период полового созревания, плавное — в молодом возрасте, ускоренное — в четвертом десятилетии и замедленное, которое начинается с пятого десятилетия жизни [5]. Изменение АД у подростков происходит на фоне быстрого увеличения размеров тела и перестройки гормональной системы [2]. Так, W. Вао и соавт. показали, что избыточная масса тела, как и исходно высокое АД у детей в возрасте от 5 до 15 лет, являются независимыми предикторами будущей (в возрасте от 20 до 31 лет) гипертензии [6]. Впоследствии проводились многочисленные исследования, в ходе которых изучалось воздействие детского ожирения на различные биохимические и функциональные критерии, определяющие состояние здоровья детей и подростков [7–8]. В этих работах была выявлена связь между избыточной массой тела у детей и кардиометаболическим риском, включая гипертонию.

Наибольший интерес для изучения указанной связи представляет собой подростковый период, характеризу-

ющийся наиболее интенсивными изменениями в указанных параметрах. Ранее была отмечена положительная корреляция между избыточной массой тела и скоростью полового созревания, частотой возникновения вегетативных дисфункций и регистрацией повышенного АД [9]. Тем не менее эти данные были получены для популяции Тюменских школьников. В настоящем исследовании участвовали две группы школьников (младшие — 11 лет и старшие — 15 лет, что соответствовало начальному и заключительному этапу пубертата) из разных регионов России, проживающих в различных климатических условиях.

Целью настоящего исследования явилось определение связи между массой тела и АД на большой когорте школьников, проживающих в 9 федеральных округах РФ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- очное школьное обучение;
- возраст 11 лет (возможный диапазон: полные 10 лет 6 мес – 11 лет 6 мес) и 15 лет (полные 14 лет 6 мес – 15 лет 6 мес);
- наличие сведений по массе тела и артериальному давлению ребенка;
- информированное добровольное согласие родителей на участие детей в исследовании.

Условия проведения

В исследование включали данные скринингового обследования школьников из 9 муниципальных образований, представляющих один из федеральных округов (ФО) РФ: Дальневосточный ФО (Якутия), Сибирский ФО

(Томск), Уральский ФО (Челябинск), Приволжский ФО (Казань), Центральный ФО (Смоленск), Северо-Западный ФО (Вологда), Северо-Кавказский ФО (Грозный), Южный ФО (Ростов) и Республика Крым (Гурзуф, Никита, Краснокаменка, Артек). Для повышения репрезентативности выборки были выбраны все федеральные округа, так как они расположены в различных климатических и географических условиях, имеют разный уровень социально-экономического развития и представлены разными этническими популяциями. Обследование проводилось в период с декабря 2016 г. по апрель 2018 г. включительно.

Для рандомизированного отбора использовали метод последовательных номеров с применением таблицы случайных чисел.

Исход исследования

Основным исходом исследования был анализ корреляции массы тела и АД в группах российских школьников 11 и 15 лет, проживающих в разных ФО РФ.

Методы регистрации исходов

Массу тела и другие параметры измеряли после 15-минутного отдыха при комфортной температуре окружающей среды. Каждое измерение осуществляли по 3 раза, после чего регистрировалось среднее значение, округленное до целых чисел. Если одно из измерений отклонялось от двух других более чем на 20%, то проводили дополнительное измерение.

Категорию массы тела определяли по величине отклонения наблюдаемого значения показателя от среднего значения в единицах SDS (standard deviation score). Нормальной считали массу тела в пределах ± 1 SDS, недостаточное питание отмечали при значениях < -1 SDS, избыточную массу тела — при значениях от $+1$ до -2 SDS, ожирение — при значениях $> +2$ SDS [10]. Оценку вели-

Ksenia A. Eletskaia¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Elena V. Kaytukova³, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Irina K. Filimonova¹

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

The Correlation Between Body Weight and Arterial Blood Pressure in 11 and 15 Years Old Children: Retrospective Cross-Sectional Study

Background. Children's body weight is the predictor of pathologic elevation of arterial blood pressure (ABP) in adult life. The aim of the study is to divide the data on body weight and ABP in adolescents and to find correlations between them. **Methods.** The randomised study of 11 and 15 years old pupils from general education institutions was carried out. The 16 months research was executed in 9 different regions of the country (one region from every federal district and 5 schools (with juniors and seniors) in each were randomly selected). In addition to measurement of ABP (three times by Korotkov's method) and body weight (using general bathroom scales) all children were examined by the group of pediatric specialists (pediatrician, gastroenterologist, allergologist, otolaryngologist, ophthalmologist, neurologist, psychologist, cognitive specialist, orthopedic traumatologists, nephrologist, ultrasound and laboratory diagnostic specialist). **Results.** The study included 1911 teenagers. The correlation ($p < 0,010$ for all groups) between systolic/diastolic blood pressure and body weight was revealed in group of boys at the age of 11 ($r = 0,394/0,206$) and 15 ($r = 0,231/0,185$) years old and in group of girls of the same age age ($r = 0,330/0,227$ and $r = 0,228/0,148$ respectively). **Conclusion.** The significant correlation between body weight and levels of systolic and diastolic blood pressure in 11 and 15 years old children has been revealed.

Key words: children, adolescents, body mass index, overweight, obesity, systolic blood pressure, diastolic blood pressure.

(**For citation:** Eletskaia Ksenia A., Namazova-Baranova Leyla S., Kaytukova Elena V., Makarova Svetlana G., Filimonova Irina K. The Correlation Between Body Weight and Arterial Blood Pressure in 11 and 15 Years Old Children: Retrospective Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 211–215. doi: 26.09.2019)

Таблица 1. Распределение показателей массы тела среди девочек в возрасте 11 и 15 лет, %

Table 1. The distribution of body weight among 11 and 15 years old girls, %

Масса тела	Девочки 11 лет (n = 518)	Девочки 15 лет (n = 478)
Дефицит массы тела	9,765	9,562
Нормальная масса тела	61,483	71,315
Избыточная масса тела	13,743	10,757
Ожирение	8,680	3,586
t-критерий	$p < 0,050$	

Таблица 2. Распределение показателей массы тела среди мальчиков в возрасте 11 и 15 лет, %

Table 2. The distribution of body weight among 11 and 15 years old boys, %

Масса тела	Мальчики 11 лет (n = 481)	Мальчики 15 лет (n = 434)
Дефицит массы тела	4,960	9,052
Нормальная масса тела	58,333	64,871
Избыточная масса тела	14,087	10,776
Ожирение	18,056	8,836
t-критерий	$p < 0,050$	

чины систолического АД интерпретировали следующим образом: гипотония — < 105 мм рт.ст.; нормотония — $106-130$ мм рт.ст., пограничное значение (погр.) АД — $131-134$ мм рт.ст., гипертония > 135 мм рт.ст. [11].

Статистические процедуры

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Анализ корреляции целевых количественных показателей (масса тела, АД) выполнен путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В образовательных учреждениях 9 ФО РФ были случайно отобраны 2023 ребенка в возрасте 11 и 15 лет. В анализируемую выборку временно не включены данные 112 человек по причине отсутствия на момент подготовки публикации полного объема необходимых сведений.

Характеристика выборки исследования

В исследование были включены 1911 детей: 996 девочек, из них в возрасте 11 лет — 518, 15 лет — 478, и 915 мальчиков, из них в возрасте 11 и 15 лет — 481 и 434, соответственно.

Основные результаты исследования

Избыточная масса тела и ожирение значительно чаще встречались среди школьников 11 лет, чем 15 лет ($p < 0,050$) (табл. 1, 2). Такое распределение было характерно для обоих полов. Несмотря на большую распространенность избыточной массы тела среди мальчиков, возможно, по мере их взросления происходит более интенсивная, чем у девочек, нормализация массы. С другой стороны, не исключено, что каждое следующее поколение российских школьников имеет большую массу тела, чем предыдущее. Количество девочек с недостаточной массой тела почти не отличается по возрастным группам, а у мальчиков отмечается двукратное преобладание подростков с недостаточной массой в группе 15-летних по сравнению с 11-летними.

Была проанализирована корреляция систолического и диастолического АД и массы тела во всех половозрастных подгруппах общей выборки. Корреляционный анализ показал, что существует связь между показателями систолического/диастолического АД и массой тела детей (табл. 3). Самое большое значение коэффициента корреляции определялось у 11-летних (см. табл. 3). В группе 15-летних эти значения были заметно ниже. Принадлежность к полу практически не сказывалась на достоверности и прочности выявленной ассоциации. Аналогичная закономерность проявилась и для диастолического артериального давления ($p < 0,010$), чья связь с показателем массы тела была значимо выражена у 11-летних по сравнению с группой 15-летних подростков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Представленные результаты демонстрируют, что у детей в конце пубертатного периода частота диа-

Таблица 3. Корреляция значений артериального давления и массы тела у детей в возрасте 11 и 15 лет

Table 3. The correlation between the levels of arterial blood pressure and body weight in 11 and 15 years old children

Параметры	Мальчики, 11 лет	Мальчики, 15 лет	Девочки, 11 лет	Девочки, 15 лет
<i>Систолическое артериальное давление и масса тела</i>				
r	0,394	0,231	0,330	0,228
p	$< 0,010$	$< 0,010$	$< 0,010$	$< 0,010$
n	481	434	518	478
<i>Диастолическое артериальное давление и масса тела</i>				
R	0,206	0,185	0,227	0,148
p	$< 0,010$	$< 0,010$	$< 0,010$	$< 0,010$
n	481	434	518	478

гностики ожирения и избыточной массы тела значительно снижается по сравнению с детьми, находящимися в начальном периоде полового созревания. Возможно, эти отличия обусловлены фактом увеличения числа детей с избыточной массой тела среди представителей следующего поколения. Обнаружена положительная корреляция между значениями индекса массы тела и уровнем артериального давления. Не отмечено достоверных различий этих показателей и их корреляций в зависимости от региона проживания ребенка.

Ограничения исследования

Все статистические исследования были проведены после отбраковки данных 112 человек по причине отсутствия записей АД, либо некорректной регистрации, либо отсутствия иной информации и результатов обследования. Всякие иные критерии отбора, включая значения исследуемых параметров, не применялись. Это дает основание полагать, что удаленные данные детей не оказали существенного влияния на репрезентативность выборки.

Обсуждение основного результата исследования

Распространение ожирения связывают с процессом урбанизации, малоподвижным образом жизни, высококалорийным питанием [1]. Процесс этот затрагивает не только взрослых, но и детей. Замечено, что у школьников с ожирением имеются повышенные риски заболеть гипертонией, сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом сонных артерий, дислипидемиями [4]. Большинство подобных метааналитических исследований проводилось за рубежом.

Настоящая работа включает в себя анализ данных, содержащих значения АД и массы тела 1923 подростков в возрасте 11 и 15 лет из девяти федеральных округов. Установлено распространение отклонений от нормального веса в указанной группе; показано, что к концу полового созревания масса тела у большинства школьников стремится к нормализации. Так, избыточная масса тела и ожирение в группе 11-летних девочек составили соответственно 13,743 и 8,680%, а у 15-летних — 10,757 и 3,586%. Среди мальчиков эти показатели также продемонстрировали заметные различия: 14,087 и 18,056% — в 11-летнем возрасте и 10,776 и 8,836% — в группе 15-летних. Кроме того, показано, что частота дефицита массы тела у мальчиков в 15 лет в два раза превышает таковую в группе 11-летних, составляя 9,052 и 4,960% соответственно. Такая динамика, очевидно, связана с перестройкой и ростом организма в ходе полового созревания. Иным объяснением может быть межпоколенческое различие в частоте избыточной массы тела среди российских детей более младших возрастов (что опосредованно может свидетельствовать о начале эпидемии ожирения в российской детской популяции).

Анализ показателей АД 1923 подростков в различных весовых подгруппах обнаружил, что с увеличением массы тела уровень АД имеет тенденцию к росту. Статистическая обработка накопленных данных обнаружила достоверную положительную корреляцию ($p < 0,010$) между значениями массы тела, с одной стороны, и уровнями систолического и диастолического АД — с другой. Указанная связь сильнее проявляется в 11-летнем возрасте, когда частота избыточной массы

тела и ожирения среди мальчиков и девочек заметно выше, чем у 15-летних подростков. Таким образом, на российской популяции подростков подтверждается сделанное ранее наблюдение о связи между избытком массы тела и повышенными уровнями АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящей работы нами было изучено распределение значений массы тела в большой когорте подростков в возрасте 11 и 15 лет. Выявлено, что к концу пубертатного периода отмечается тенденция к нормализации массы тела, а у мальчиков повышается частота выявления недостаточности массы тела. Также была установлена корреляция между уровнями массы тела и показателями систолического и диастолического артериального давления. Обнаруженная корреляция дает основание полагать, что существует связь между метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией. Анализ был проведен на большой когорте детей из регионов с разными климатогеографическими и социально-экономическими характеристиками, что с высокой вероятностью исключает влияние этих факторов на полученные результаты и заключение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс»; ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис груп», АО «Санофи-Пастер», «Глаксо», ООО «ЭббВи», АО «ПРОГРЕСС», АО «Бионорика», ООО «Такеда», ООО «Пьер Фабр», ООО «Майлан Фарма».

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

Остальные авторы статьи подтвердили конфликт интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group JSC, Sanofi Pasteur JSC, Glaxo, AbbVie LLC, PROGRESS JSC, Bionorica JSC, Takeda LLC, Pierre Fabre LLC, Mylan Pharma LLC.

Svetlana G. Makarova — scientific nutrition advisor at «Nutricia».

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

ORCID

К.А. Елецкая

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.В. Кайтукова

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

С.Г. Макарова

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

И.К. Филимонова

<http://orcid.org/0000-0002-5418-0137>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. [Obesity: current global and russian trends. (In Russ)]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2016;(2):154–159. doi: 10.15690/vramn655.
2. Zhao Y, Wang L, Xue B, Wang Y. Associations between general and central obesity and hypertension among children: The Childhood Obesity Study in China Mega-Cities. *Sci Rep*. 2017;7(1):16895. doi: 10.1038/s41598-017-16819-y.
3. Письмо Министерства образования и науки РФ от 30 мая 2012 № МД-583/19 «О методических рекомендациях «Медико-педагогический контроль за организацией занятий физической культурой обучающихся с отклонениями в состоянии здоровья» [Letter from the Ministry of education and science of Russian Federation No. MD-583/19 “O metodicheskikh rekomendatsiyakh “Mediko-pedagogicheskiy kontrol’ za organizatsiyey zanyatiy fizicheskoy kul’turoy obuchayushchikhsya s otkloneniyami v sostoyanii zdorov’ya”, dated 2012 May 30. (In Russ).] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minobrnauki-rossii-ot-30052012-n-md-58319/>. Ссылка активна на 12.03.2019.
4. Литовский И.А. Гипертоническая болезнь и атеросклероз: вопросы патогенеза, диагностики, лечения: учебное пособие. — СПб.: ВМА, 2012. — 110 с. [Litovskiy IA. *Gipertonicheskaya bolezni i ateroskleroz: voprosy patogeneza, diagnostiki, lecheniya: uchebnoye posobiye*. Saint Petersburg: Military medical Academy. S.M. Kirov; 2012. 110 p. (In Russ).]
5. Oh JH, Hong YM. Blood pressure trajectories from childhood to adolescence in pediatric hypertension. *Korean Circ J*. 2019;49(3):223–237. doi: 10.4070/kcj.2018.0448.
6. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995;8(7):657–665. doi: 10.1016/0895-7061(95)00116-7.
7. Xu Y, Yan W, Cheung YB. Body shape indices and cardiometabolic risk in adolescents. *Ann Hum Biol*. 2015;42(1):70–75. doi: 10.3109/03014460.2014.903998.
8. McCourt HJ, Hunter SJ, Cardwell CR, et al. Adiponectin multi-mers, body weight and markers of cardiovascular risk in adolescence: Northern Ireland Young Hearts Project. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(9):1247–1253. doi: 10.1038/ijo.2012.214.
9. Reich A, Müller G, Gelbrich G, et al. Obesity and blood pressure — results from the examination of 2365 schoolchildren in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(12):1459–1464. doi: 10.1038/sj.ijo.0802462.
10. Гакова Е.А., Акимова Е.В., Кузнецов В.А. Оценка избыточной массы тела — одного из факторов риска артериальной гипертензии у школьников города Тюмени // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т.21. — №1. — С. 75–82. [Gakova EA, Akimova EV, Kuznetsov VA. Overweight as one of the risk factors for hypertension in schoolchildren of Tyumen. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015;21(1):75–82. (In Russ).] doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-75-82.
11. WHO. Growth reference 5–19 years. BMI-forage (5–19 years) [Internet]. 2007 [cited 2018 Jul 9]. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
12. Васюкова О.В., Александров А.А., Петеркова В.А., и др.; Российская ассоц. эндокринологов, Российское о-во по профилактике неинфекционных заболеваний, Ассоц. детских кардиологов России. *Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков*. — М.: Практика, 2015. — 135 с. [Vasyukova OV, Aleksandrov AA, Peterkova VA, et al.; Rossiyskaya assots. endokrinologov, Rossiyskoye o-vo po profilaktike neinfektsionnykh zabolevaniy, Assots. detskikh kardiologov Rossii. *Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detey i podrostkov*. Moscow: Praktika; 2015. 135 p. (In Russ).]

В.В. Семериков¹, Е.С. Зубова², Л.В. Софронова²¹ Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Российская Федерация² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей до 5 лет

Контактная информация:

Семериков Вадислав Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Адрес: 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2, тел.: +7 (342) 236-46-15, e-mail: metodkkid1@yandex.ru

Статья поступила: 09.07.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

Обоснование. Четырехлетний опыт массовой плановой рутинной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у российских детей раннего возраста и ранее проводимая селективная вакцинация детей групп высокого риска требует оценки ее эпидемиологической и экономической эффективности в отношении уровня заболеваемости, включая показатель госпитализации этой группы детей, многолетней и внутригодовой цикличности, возрастно-этиологической структуры заболеваемости, а также смертности от внебольничной пневмонии как наиболее распространенной нозологической формы пневмококковой инфекции. **Цель исследования** — изучить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 5 лет. **Методы.** Проведен анализ динамики заболеваемости внебольничными пневмониями (период 2003–2018 гг.) и смертности от пневмоний (период 2003–2018 гг.) детей в возрасте до 14 лет в г. Перми. Дополнительно изучены серотиповой состав циркулирующих пневмококков, этиологическая структура внебольничных пневмоний и экономическая эффективность иммунизации (прямые затраты на медицинские услуги). Анализ показателей исследования выполнен с учетом селективной (вакцинация детей групп риска в 2011–2014 гг.) и массовой (вакцинация детей в возрасте до 1 года в 2015–2018 гг.) стратегий иммунизации. **Результаты.** В условиях селективной вакцинации (2011–2014 гг.) среди привитых группы риска — часто болеющих детей — после иммунизации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза — с 267,0 до 66,7 на 1000. Среди непривитых детей этой группы риска показатель заболеваемости внебольничной пневмонией возрос в 2 раза — с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых. Индекс профилактической эффективности составил 46,0. При этом индекс антибактериальной нагрузки среди привитых часто болеющих детей исходно составил 0,11 на 1 ребенка, через год в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения показатель снизился в 2,6 раза — с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка. Среди непривитых детей этой группы антибактериальная нагрузка не изменилась и составила 0,09 и 0,12 соответственно. В период селективной вакцинации уровень смертности среди детей до года снизился в 2 раза: среднемноголетний показатель в 2011–2014 гг. составил 17,9 против 35,2 на 100 тыс. детей в 2003–2010 гг. Массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции привела к снижению уровня заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 2 лет и отсутствию множественных очагов пневмококковой инфекции в детских организованных коллективах, снижению количества госпитализированных детей и обеспечила отсутствие смертности от пневмоний среди детей первого года жизни к третьему году реализации данной стратегии иммунизации. Полученные результаты были достигнуты при циркуляции главным образом 7 серотипов пневмококка (6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F, 23F) среди детей до 5 лет. Определено пороговое значение уровня привитости против пневмококковой инфекции, упреждающее развитие заболеваемости и смертности от пневмоний среди детей. Экономически целесообразной оказалась стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни. **Заключение.** Получены новые данные об эпидемиологической эффективности и экономической целесообразности различных стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вакцинация, эпидемиологическая и экономическая эффективность.

(Для цитирования: Семериков В.В., Зубова Е.С., Софронова Л.В. Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей до 5 лет. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (4): 216–228. doi: 10.15690/pf.v16i4.2051)

ОБОСНОВАНИЕ

Внебольничные пневмонии являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев пневмоний, хотя по некоторым оценкам их число может достигать 1,5 млн [1, 2]. Заболеваемость внебольничными пневмониями в РФ колеблется от 315 до 389 на 100 тыс. населения [3]. В структуре внебольничных пневмоний бактериальной природы наиболее частым возбудителем (от 20 до 80 % всех случаев) является *Streptococcus pneumoniae* [4–6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость только инвазивными формами пневмококковой инфекции ежегодно варьирует от 10 до 23 случаев на 100 тыс. населения, причем умирает от этой нозологии 1,6 млн человек в год, в том числе от 0,7 до 1 млн детей первых пяти лет жизни [7]. Каждый год в мире регистрируют около 20 млн случаев пневмококковых пневмоний, течение которых отличается высоким риском развития сепсиса и бактериемии. Пневмококковые пневмонии являются причиной ежегодной госпитализации 17–44 % детей и 13–34 % взрослых. При этом госпитальная летальность варьирует в пределах 1–44 % [8, 9]. В США на лечение внебольничных пневмоний ежегодно тратится 8,4–10 млрд долларов [10].

Учитывая значимое глобальное бремя пневмококковых инфекций в 2007 г., ВОЗ рекомендовала вклю-

чить пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) в национальные программы иммунизации [7]. В соответствии с этими рекомендациями, а также во исполнение рекомендаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с июля 2011 г. в нашей стране реализовывалась селективная иммунизация [11], а с декабря 2014 г. в соответствии с Федеральным законом № 368-ФЗ [12] и приказом Минздрава России № 125н введена плановая массовая вакцинация детей против пневмококковой инфекции [13]. Первые результаты эпидемиологической оценки национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции были опубликованы в 2017 г. [14–16].

Накануне реализации программ иммунизации против пневмококковой инфекции отмечалось, что массовая вакцинация против пневмококковой инфекции позволит сэкономить 39 млрд руб. бюджетных средств [17]. При этом предполагалось, что в результате иммунизации за 5-летний период только прямые затраты, включающие стоимость вакцины и затраты на ее введение, а также ущерб, связанный с заболеваемостью (стоимость пребывания пациента в специализированных отделениях, вызов скорой помощи и лечение в амбулаторно-поликлинических условиях), удастся сократить почти на 20 млрд руб., а косвенные (потеря валового внутреннего продукта, оплата листов нетрудоспособности, включая оплату по уходу за больными) — на 37

Vadislav V. Semerikov¹, Elena S. Zubova², Lyudmila V. Sofronova²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

² Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

The Effect of Selective and Mass Immunization Against Pneumococcal Infection on the Morbidity and Mortality due to Community-Acquired Pneumonia in Children Under 5 Years of Age

Background. It is required to perform estimation of epidemiological and cost efficacy (regarding morbidity rate) of mass routine vaccination against pneumococcal infection in Russian children and carried out earlier selective vaccination of children from high-risk groups on the basis of four-year experience. It is also important to estimate the rate of hospital admissions in this patient group, long-term and annual cycles, morbidity age and etiology structure, and mortality due to community-acquired pneumonia as one of the most common form of pneumococcal disease. The aim is to study the effect of selective and mass immunization against pneumococcal infection on the morbidity and mortality due to community-acquired pneumonia in children under 5 years of age. **Methods.** The analysis of community-acquired pneumonia morbidity (in 2003–2018) and mortality due to pneumonias (in 2003–2018) in children under the 14 years old in Perm was carried out. Serotypes of circulating pneumococcus, etiology of community-acquired pneumonias and immunization cost efficacy (direct expense on health care) were further studied. The analysis of study indexes was carried out following selective (vaccination of at-risk children in 2011–2014) and mass (vaccination of infants in 2015–2018) immunization strategies. **Results.** The morbidity rate of community-acquired pneumonias decreased by 4.0 times (from 267.0 to 66.7 for 1000) after performing selective vaccination (2011–2014) in at-risk children (frequently and chronically ill children). The morbidity rate of community-acquired pneumonias in non vaccinated children of the same group increased by 2.0 times (from 40.0 to 80.0 for 1000 non-vaccinated). The prophylactic efficacy index was 46.0. Whereby the antibacterial index among vaccinated frequently and chronically ill children was 0.11 on one child. This index has decreased by 2.6 times (from 0.11 to 0.04 on one child) in a year within the framework of prospective controlled randomized clinical study. The antibacterial index among non-vaccinated children of this group remained slightly the same: 0.09 and 0.12 respectively. During the selective vaccination the mortality rate among infants decreased by 2 times: long-term average index was 17.9 (2011–2014) against 35.2 (2003–2010) on 100 thousand children. Mass vaccination of infants against pneumococcal infection has reduced the incidence of community-acquired pneumonias among children under 2 years of age and has led to absence of multiple sites of pneumococcal infection in children's organizations. It also has reduced the number of hospitalized children and achieved zero mortality due to pneumonias in infants by the third year of this immunization strategy implementation. The obtained results were achieved mainly due to circulation of 7 pneumococcal serotypes (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) in children under 5 years of age. The threshold level of vaccination against pneumococcal infection advancing morbidity and mortality due to pneumonias in children was specified. The strategy of mass vaccination of infants was cost-effective. **Conclusion.** The new data on epidemiological and cost efficacy of various immunization strategies against pneumococcal infection in children was obtained.

Key words: community-acquired pneumonia, vaccination, epidemiological and cost efficacy.

(For citation): Semerikov Vadislav V., Zubova Elena S., Sofronova Lyudmila V. The Effect of Selective and Mass Strategies of Immunization Against Pneumococcal Infection on the Morbidity and Mortality due to Community-Acquired Pneumonia in Children Under 5 Years of Age. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 216–228. doi: 10.15690/pf.v16i4.2051)

млрд руб. [17]. Однако, до настоящего времени четырехлетний опыт плановой рутинной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у российских детей раннего возраста остается неизученным. Оценка эпидемиологической и экономической эффективности иммунизации в отношении внебольничной пневмонии как наиболее распространенной клинической нозологической формы пневмококковой инфекции не проводилась.

Цель исследования — изучить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 5 лет.

МЕТОДЫ

Описание стратегий иммунизации

В период с июля 2011 по ноябрь 2014 г. на территории г. Перми проводилась селективная иммунизация за счет средств краевого бюджета против пневмококковой инфекции детей из групп высокого риска развития тяжелых (инвазивных) форм инфекции в возрасте 2–5 лет (с хроническими заболеваниями; часто болеющие дети). В течение 4 лет вакцинировано 10 957 детей указанной возрастной группы, охват иммунизацией составил 10,5 %, или 10 417 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. Для вакцинации в 91,8 % случаев использовали 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23), в 6,4 % — ПКВ13, в 1,8 % — ПКВ7 [18].

Стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни, проживавших на территории г. Перми, реализовывалась в период с января 2015 по декабрь 2018 г. По официальным данным (форма № 5 Федерального государственного статистического наблюдения, годовая), в этот период против пневмококковой инфекции было вакцинировано 60 623 ребенка, охват профилактическими прививками детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней к началу 2019 г. составил 95,9 %. Число ревакцинированных детей — 35 791, охват ревакцинацией детей в возрасте 2 лет 11 мес 29 дней к началу 2019 г. составил 85,2 %. Охват иммунизацией составил 102 353,6 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. Для рутинной плановой вакцинации детей была выбрана ПКВ13.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции оценивали по динамике показателей заболеваемости внебольничными пневмониями и смертности от пневмоний детей в возрасте до 14 лет и дифференцированно — до 1 года, в возрасте 2–3 лет, с 3 до 6 лет, с 7 до 14 лет.

В условиях селективной иммунизации детей в возрасте 2–5 лет групп высокого риска проведена оценка привитости детей до 5 лет. В условиях массовой вакцинации детей первого года жизни оценка привитости проводилась среди детей до 5 лет и дифференцированно — в возрасте 1 года 11 мес 29 дней и 2 лет 11 мес 29 дней против пневмококковой инфекции. Привитость представляла собой суммарные данные привитых детей в указанные периоды селективной и массовой вакцинации в соответствии с инструкцией используемых вакцин в рассматриваемых периодах.

Дополнительные показатели исследования

Изучен серотиповой состав пневмококков, циркулирующих на территории г. Перми среди детей до 5 лет с острыми респираторными инфекциями, и проведена

оценка этиологической структуры заболевших внебольничной пневмонией среди госпитализированных детей этого же возраста, а также определен экономический эффект вакцинации с расчетом прямых медицинских затрат в условиях селективной и массовой вакцинации.

Источники данных

Анализ эпидемиологических показателей

Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями населения г. Перми изучалась по данным статистической формы № 12 федерального наблюдения «Сведения о заболеваемости пневмониями» за период 2003–2018 гг. (2003 г. — год введения статистической формы) с определением многолетней эпидемиической тенденции [19]. Изучалась заболеваемость детей первого года жизни пневмониями по данным формы № 14 федерального наблюдения «Сведения о заболеваемости пневмониями, госпитализированных в стационары» за период 2004–2018 гг. (2004 г. — год введения статистической формы). Динамику смертности от пневмоний детей первого года жизни и до 14 лет изучали по данным статистической формы С51 федерального наблюдения «Сведения о смертности от пневмоний» за период 2003–2017 гг. (2003 г. — год введения статистической формы). Количественную оценку изменений показателей заболеваемости и смертности провели путем расчета среднегодового темпа снижения значений показателя (в процентах) с помощью программы «Супертаблица» [20]. Оценка внутригодовой динамики заболеваемости проведена в отдельных возрастных группах — дети до года, 3–6 лет, 7–14 лет, дети до 14 лет — с определением показателей помесечной динамики заболеваемости внебольничной пневмонии с расчетом верхнего предела круглогодичной заболеваемости и сезонных колебаний заболеваемости в периоды селективной и массовой вакцинации с определением индекса и коэффициента сезонности [21].

Анализ заболеваемости внебольничными пневмониями проводился в 2011–2018 гг. в различных возрастных группах населения (дети до года; 3–6 лет; 3–6 лет неорганизованные; 3–6 лет, посещающие детские организованные коллективы; 7–14 лет; дети до 14 лет и взрослые) по данным форм государственной статистической отчетности № 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае». Расчет экстенсивных (%) и интенсивных (на 100 тыс.) показателей проведен на основании данных о численности возрастных и социальных групп населения Пермьстата за 2003–2018 гг.

В период селективной иммунизации в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения приняли участие 250 детей, разделенных на 2 группы — основную и контрольную. В основную группу вошли дети, привитые вакциной ПКВ7 (95 здоровых и 35 из группы часто болеющих детей). В контрольную группу входили дети, не привитые против пневмококковой инфекции (100 здоровых и 25 детей из группы часто болеющих). Проведен анализ профилактической эффективности вакцинации путем сопоставления уровня заболеваемости внебольничной пневмонией в основной и контрольной группах. Для оценки тяжести рассчитан коэффициент антибактериальной нагрузки (средняя кратность использования антибиотика одним ребенком в месяц) в обеих группах.

В период массовой вакцинации оценка привитости детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней против пневмококковой инфекции произведена по данным годовых статистических отчетных форм № 5 «Сведения о профи-

лактических прививках», № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» федерального государственного статистического наблюдения. Данные предоставлены ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (Пермь).

Влияние вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на развитие эпидемического процесса внебольничной пневмонии неустановленной этиологии в 2015–2017 гг. оценивалось среди привитых и непривитых детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней в исследовании «случай-контроль». Проанализированы медицинские карты (форма № 003/у) 3388 стационарных больных (период госпитализации 2015–2017 гг.) с внебольничной пневмонией, подтвержденной рентгенологически, и 406 карт профилактических прививок (форма № 063/у) привитых лиц (однократное введение ПКВ13 у 303 детей, двукратное введение — у 103). При этом определены параметры изменения заболеваемости внебольничной пневмонией (на 100 тыс. детей, в процентах) среди детей в возрасте до 1 года с учетом охвата вакцинацией на 100 тыс. детей.

Профилактическую эффективность вакцинации детей против пневмококковой инфекции определяли путем расчета индекса эффективности (соотношение заболеваемости внебольничной пневмонией среди привитых по схеме «2 + 1», включая 1 вакцинацию в возрасте 2 лет 11 мес 29 дней, и непривитых с определением коэффициента эпидемиологической фактической защищенности (Е) по формуле:

$$E = 100 \times (\beta - \alpha) / \beta \text{ (в процентах)},$$

где α — заболеваемость среди привитых, β — заболеваемость среди непривитых. Данные о вакцинации привитых детей против пневмококковой инфекции получены из электронных медицинских карт региональной информационно-аналитической медицинской системы РИАМС «ПроМед».

Бактериологическое исследование

В 2014–2018 гг. в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (Пермь) проводилось исследование циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* у больных, госпитализированных с диагнозом острой респираторной инфекции (ОРИ; в т.ч. с клиническими диагнозами острого назофарингита, острого ринита, острого ларинготрахеита, острого бронхита, острого обструктивного бронхита). В исследование включали детей в возрасте от 0 до 5 лет 11 мес 29 дней (по мере выявления заболеваний среди госпитализированных лиц), не получавших или получавших не более одной дозы антибактериального препарата на амбулаторном этапе. Обязательным условием включения детей в исследование было получение информированного добровольного согласия на взятие мазка из носоглотки пациента, подписанное родителем или законным представителем.

Для установления этиологии ОРИ у всех пациентов после включения в исследование проводили взятие мазка из носоглотки. Мазок помещали в транспортную среду eSwab (Coraп, Италия) и доставляли в бактериологическую лабораторию (ФБУЗ ПК «Пермский клинический центр» ФМБА России) в течение 48 ч.

Идентификацию пневмококков проводили на основании морфологических и культуральных свойств, а также с помощью теста с оптохином [22]. Типирование изолятов пневмококков проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с микробиологическим регламентом [23]. Амплификация проводилась

с 40 парами праймеров, сгруппированных в 10 сетов (реакций-мультиплексов) для удобства проведения ПЦР. Метод позволяет дифференцировать 22 серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10A, 13, 14, 16F, 17F, 19A, 19F, 20, 21, 23A, 23B, 23F, 31, 34, 35B, 39F) и 17 серогрупп (6A/6B/6C, 7F/7A, 7C/(7B/40), 9L/9N, 9V/9A, 10F/(10C/33C), 11A/11D, 12F/(12A/44/46), 15A/15F, 15B/15C, 18A/18B/18C/18F, 22A/22F, 24A/24B/24F, 33F/(33A/37), 35A/(35C/42), 35F/47F, 38F/25F). ПЦР-типирование проведено в лаборатории молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» (Санкт-Петербург).

Экономический анализ

Экономический анализ результатов вакцинопрофилактики проведен по методу снижения затрат [24, 25] с расчетом экономической эффективности — прямых затрат на медицинские услуги согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях, по законченному случаю лечения заболевания в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи жителям Пермского края [26]. Прямые затраты включали стоимость вакцин против пневмококковой инфекции с учетом числа доз (в период 2011–2014 гг. применялись ПКВ7, ПКВ13 и ППВ23, в период 2015–2018 гг. — вакцина ПКВ13), затраты на медицинские манипуляции, связанные с вакцинацией, и на осуществление реализованных стратегий на территории г. Перми (табл.).

Проведена сравнительная оценка экономической эффективности двух различных стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции — селективной и массовой, реализованных соответственно в 2011–2014 и 2015–2018 гг. с расчетом прямых медицинских затрат, которые включали в себя затраты на закупку вакцины, проведение профилактических прививок, оказание медицинской помощи при возникновении нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, и медицинских затрат на оказание амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи пациентам с внебольничной пневмонией в условиях селективной и массовой вакцинации.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительного не производился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Супертаблица» и «Прививки», а также пакета статистических программ — электронные таблицы Microsoft Excel для Windows, Statistica 6.0.

Оценку влияния привитости детей до 5 лет на заболеваемость пневмониями в период массовой вакцинации против пневмококковой инфекции определяли с помощью линейного регрессионного анализа с определением коэффициента детерминации R^2 , коэффициента регрессии, стандартной ошибки. Наличие связи между исследуемыми показателями определяли с помощью коэффициента линейной корреляции r . Корреляцию считали слабой при r в пределах 0,1–0,29, средней — при 0,3–0,69, сильной — при 0,7–1,0. Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Статистические различия

Таблица. Затраты на вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции при разных стратегиях иммунизации детского населения (результаты экономического расчета и оценки)

Table. Expenses on preventive vaccination against pneumococcal infection at different immunization strategies for children (results of economic calculation and estimation)

Стратегия вакцинации	Массовая вакцинация	Селективная иммунизация
Прививаемый контингент	Дети до 2 лет	Дети от 2 до 5 лет из групп высокого риска
Используемые вакцины	ПКВ13	ПКВ7, ПКВ13, ППВ23
Количество израсходованных доз	96 414	3471 (ПКВ7), 8386 (ПКВ13), 11 857 (Пневмо23)
Цена 1 дозы (с НДС, руб.)	1199,0	1563,7 (ПКВ7, ПКВ13), 1770,0 (ППВ23)
Затраты на ЛИБП (млн руб.)	115,6	40,54
Затраты МО на проведение 1 прививки (руб.)	450,00	250,00
Затраты МО на проведение профилактических прививок (млн руб.)	43,386	5,926
Затраты на оказание стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи	438,412	444,788
Общие медицинские затраты (млн руб.)	597,398	468,021
Вероятное число заболеваний без проведения вакцинопрофилактики (абс.)	22 152	16 497
Фактическое число заболеваний (абс.)	15 491	15 822
Предотвращенный ущерб на 1000 жителей (тыс. руб)	172,0308	15,8923
Экономический эффект на 1000 привитых (млн руб.)	4,8065	1,4504

Примечание. ПКВ7/13 — 7- и 13-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины; ППВ23 — 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; Пневмо23 — 23-валентная пневмококковая поливалентная полисахаридная вакцина; НДС — налог на добавленную стоимость; ЛИБП — лекарственные иммунобиологические препараты; МО — медицинские организации.

Note. PCV7/13 — 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23 — 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; Pnevmo23 — 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; VAT — value-added tax; IMP — immunobiologicals (immunobiological medicinal products); MF — medical facilities.

между показателями оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

В течение 16-летнего периода статистического наблюдения (2003–2018 гг.) заболеваемость пневмониями населения г. Перми (данные формы № 12) характеризовалась колебаниями значений от 341,6 (2011 г.) до 618,3 (2007 г.) на 100 тыс. населения. Размах колебаний между максимальными и минимальными показателями заболеваемости до вакцинации составил 1,6 раза, в период селективной иммунизации — 1,3 раза и был минимальным в период массовой вакцинации детей. Среднегодовой показатель составил 462,9 на 100 тыс. населения (рис. 1).

За период наблюдения в течение 16 лет сохранялась цикличность заболеваемости пневмониями в 7–8 лет, в естественных условиях развития инфекции (до начала вакцинации), в периоды проведения селективной иммунизации и массовой вакцинации детей (рис. 2). За период наблюдения в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 2 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2003 по 2009 г., второй цикл — с 2010 по 2018 г. Первый эпидемический цикл продолжался 7 лет и включал в себя отрицательную фазу (2003–2005 гг.) продолжительностью 3 года, среднегодовой показатель составил

421,1 ± 2,8, и положительную фазу (с 2006 по 2009 г.) продолжительностью 4 года, среднегодовой показатель составил 559,85 ± 2,4 на 100 тыс. населения. Второй цикл продолжался 8 лет и включал в себя отрицательную фазу (2010–2014 гг.) продолжительностью 5 лет, среднегодовой показатель составил 453,8 ± 2,3, положительную фазу (2015–2017 гг.) продолжительностью 3 года, среднегодовой показатель — 495,5 ± 5,2.

Существенной статистической разницы между средними многолетними показателями положительных фаз обоих циклов — 559,8 и 495,5 на 100 тыс. населения — не выявлено.

За период наблюдения в течение 15 лет (2004–2018 гг.) анализ многолетней динамики заболеваемости пневмониями детей первого года жизни в г. Перми, по данным регистрируемой заболеваемости территориального органа федеральной службы государственной статистики (форма № 14), выявил неравномерность распределения уровня госпитализированных по годам с колебаниями от 1226,2 в 2010 г. до 2712,0 в 2004 г. на 100 тыс. детей соответствующего возраста. При этом наблюдалась средневывраженная тенденция к снижению со среднегодовым темпом 1,7 %. Среднегодовой показатель составил 1906,6 ± 2,3 на 100 тыс. госпитализированных детей (рис. 3).

Сравнительный анализ количества заболевших внебольничными пневмониями в каждом цикле эпидемического процесса не выявил достоверных различий. Так, в первом цикле (2003–2009 гг.) переболело пневмо-

Рис. 1. Динамика заболеваемости пневмониями населения г. Перми в период с 2003 по 2018 г.

Fig. 1. Pneumonias morbidity dynamics in Perm in 2003–2018



Рис. 2. Циклические колебания в многолетней динамике заболеваемости пневмониями (до начала вакцинации, в период селективной иммунизации и период массовой вакцинации) среди населения г. Перми в 2003–2018 гг.

Fig. 2. Cyclical changes in long-term pneumonias morbidity dynamics (before vaccination, during selective immunization and during mass immunization) in population of Perm in 2003–2018



Примечание. Ось X — отклонение кривой фактической заболеваемости от многолетней прямолинейной тенденции, Y — годы.

Note. X axis — curve deviation of actual morbidity from long-term straight-line trend, Y axis — years.

Рис. 3. Динамика заболеваемости пневмониями детей первого года жизни в г. Перми в 2004–2018 гг.

Fig. 3. Pneumonias morbidity dynamics among infants in Perm in 2004–2018



ниями 17 334 ребенка в возрасте до 5 лет, а родилось в этот период 126 029 детей ($13,7 \pm 0,15$ % от числа родившихся детей). Во втором цикле (2010–2018 гг.) в эпидемический процесс было вовлечено 15 911 детей до 18 лет, тогда как родилось 119 496 ($13,3 \pm 0,14$ % от числа родившихся детей).

Следовательно, при сохранении цикличности заболеваемости пневмониями на протяжении 16 лет в каждый эпидемический цикл заболевало равное количество восприимчивых детей до 5 лет, доля которых составила 13,0 % от числа родившихся.

Сравнительная оценка многолетней динамики заболеваемости пневмониями среди детей до 1 года (2004–2018 гг.) характеризовалась большим числом циклов (3 против 2 у населения в целом), меньшей их продолжительностью (4–5 лет против 7–8 лет среди совокупного населения), более выраженной амплитудой колебаний в довакцинальный период (уровень заболеваемости в 3,4 раза был выше по сравнению с показателем заболеваемости среди населения в целом), что связано с накоплением определенного массива восприимчивых лиц (рис. 4).

За период наблюдения в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 3 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2005 по 2008 г., второй цикл — с 2009 по 2013 г., третий — с 2014 по 2016 г. Первый эпидемический цикл продолжался 4 года и включал в себя отрицательную фазу (2005–2006 гг.) продолжительностью 2 года, среднееголетний показатель составил $1996,8 \pm 2,8$, и положительную фазу (с 2007 по 2008 г.) продолжительностью 2 года, среднееголетний показатель составил $2154,0 \pm 2,4$ на 100 тыс. населения. Второй цикл продолжался 5 лет и включал в себя отрицательную фазу (2009–2011 гг.) продолжительностью 3 года, среднееголетний показатель составил $1555,6 \pm 2,3$, положительную фазу (2012–2013 гг.) продолжительностью 2 года, среднееголетний показатель — $2041,1 \pm 5,2$. Третий цикл продолжался 3 года и включал в себя отрицательную фазу (2014 г.) продолжительностью 1 год, показатель

заболеваемости составил 1434,9, положительную фазу (2015–2016 гг.) продолжительностью 2 года, среднееголетний показатель — $1792,4 \pm 5,2$.

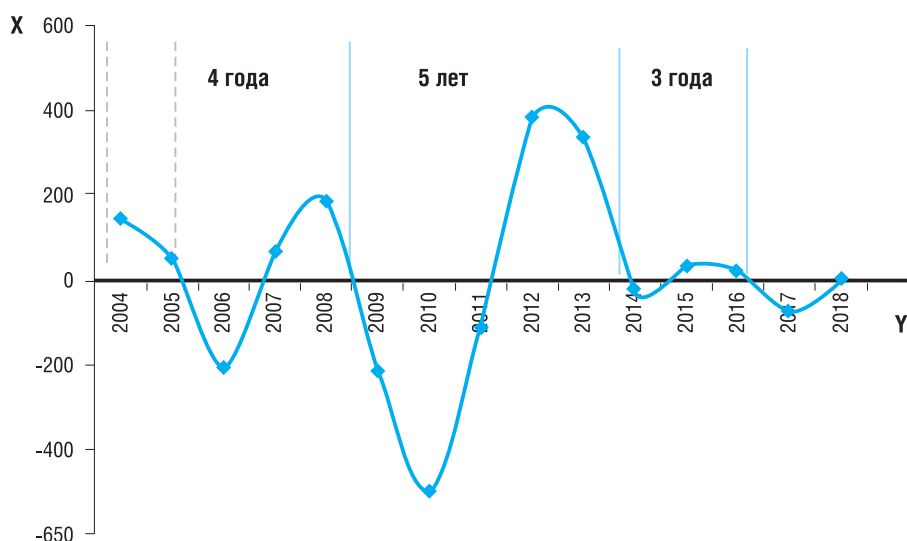
На фоне проведения массовой вакцинации детей первого года жизни в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии уменьшилась продолжительность циклов с 5 до 3 лет, среднееголетние показатели в положительных фазах оставались достаточно высокими — 2041,1 и 1792,4 на 100 тыс. госпитализированных соответственно.

Анализ многолетней динамики смертности от пневмоний детей первого года жизни в г. Перми в период с 2003 по 2018 г. в рассматриваемые нами периоды — до начала вакцинации (2003–2010 гг.), в периоды селективной (2011–2014 гг.) и массовой вакцинации (2015–2018 гг.) — характеризовался выраженной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли 7,44 %; $p < 0,001$. Уровень смертности от пневмоний детей первого года жизни на изучаемой территории, по среднееголетним данным, снизился в 5 раз — с 35,2 в довакцинальный период (2003–2010 гг.) до 6,8 в период массовой вакцинации (2015–2018 гг.) на 100 тыс. детей. В период селективной иммунизации (2011–2014 гг.) уровень смертности среди детей до года аналогично снизился в 2 раза: среднееголетний показатель в 2011–2014 гг. составил 17,9 против 35,2 на 100 тыс. детей в 2003–2010 гг. при нивелировании смертности от пневмоний на третий год проведения массовой вакцинации детей раннего возраста в 2017 г. (в Российской Федерации аналогичный показатель на 100 тыс. населения в 2017 г. составил 0,39). При этом уровень смертности от пневмоний среди детей до 14 лет оставался неизменным в наблюдаемых периодах.

Сравнительная оценка внутригодовой динамики заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте 3–6, 7–14 лет и среди детей до 14 лет в периоды селективной иммунизации и массовой вакцинации детей выявили абсолютную идентичность кривых колебаний помесечной заболеваемости. Оценка среднееголетних показателей помесечной динамики заболеваемости внебольничной пневмони-

Рис. 4. Циклические колебания в многолетней динамике количества госпитализированных детей первого года жизни с пневмониями в г. Перми в 2004–2018 гг. (X — отклонение кривой фактической заболеваемости от многолетней прямолинейной тенденции, Y — годы)

Fig. 4. Cyclical changes in long-term dynamics of the number of hospitalized infants with pneumonias in Perm in 2004–2018 (X — curve deviation of actual morbidity from long-term straight-line trend, Y — years)



ей среди детей первого года жизни в период массовой вакцинации (2015–2018 гг.) позволила заключить, что сезонный подъем начинался на месяц позже — в ноябре ($220,9 \pm 3,0$ на 100 тыс. детей) и заканчивался в марте. Заболеваемость внебольничной пневмонией в этом возрасте в феврале-марте месяце ($160,00 \pm 2,9$ и $175,20 \pm 2,9$ на 100 тыс. детей) при верхнем пределе круглогодичной заболеваемости ($142,9 \pm 3,0$ на 100 тыс. детей) коррелировала с таковой гриппа и ОРИ в возникший эпидемический подъем ($r = 0,890$; $p = 0,001$). Продолжительность сезонного подъема заболеваемости детей до года составила 5 мес (ноябрь-март) против 7 (октябрь-апрель) среди детей до 14 лет. При меньшей продолжительности сезонного подъема интенсивность его у детей первого года жизни была более выраженной. Индекс сезонности у детей первого года жизни составил 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности — $50,5 \pm 0,5$ против $74,8 \pm 0,6$ % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 5).

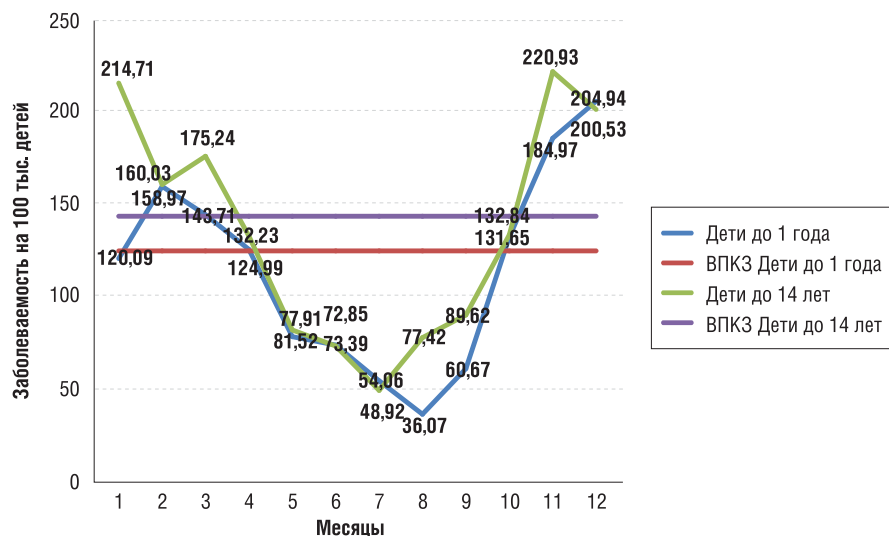
Первый опыт использования ПКВ7 в рамках реализации селективной иммунизации против пневмококковой инфекции детей в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения установил, что среди привитых здоровых детей уровень заболеваемости внебольничными пневмониями после иммунизации снизился в 2,6 раза — с 104,0 до 40,0 на 1000 ($p = 0,032$). Среди непривитых здоровых лиц уровень заболеваемости внебольничными пневмониями возрос в 2 раза — с 16,0 до 32,0 на 1000 не привитых ($p > 0,05$). Среди непривитых наблюдалось увеличение уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями на 30 %, показатель составил 3152,0 против 2448,0 на 1000 непривитой группы детей ($p = 0,006$). Индекс эпидемиологической эффективности составил 7,55. Коэффициент антибактериальной нагрузки среди здоровых привитых детей в течение года после иммунизации снизился в 1,2 раза, составив 0,07 против 0,056 на 1 ребенка ($p > 0,05$), в то время как среди непривитых здоровых лиц коэффициент увеличился на 75,0 % — с 0,04 до 0,07 на 1 ребенка ($p = 0,005$). Среди привитых

длительно и часто болеющих детей после иммунизации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза — с 267,0 до 66,7 на 1000 ($p = 0,03$). Среди непривитых детей этой группы риска уровень заболеваемости внебольничной пневмонией возрос в 2 раза — с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых ($p > 0,05$). Среди непривитых уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями не изменился и составил 4880,0 против 5600,0 на 1000 непривитой группы детей ($p > 0,05$). Индекс профилактической эффективности составил 46,0. Индекс антибактериальной нагрузки среди привитых длительно и часто болеющих детей исходно составил 0,11 на 1 ребенка, через год в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения показатель снизился в 2,6 раза — с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка ($p = 0,006$). Среди непривитых детей этой группы анализируемый показатель не изменился и составил 0,09 и 0,12 соответственно [28].

Изучение профилактической эффективности применения ПКВ13 у детей раннего возраста в проведенном эпидемиологическом аналитическом исследовании «случай-контроль» в период массовой вакцинации детей первого года жизни (2015–2017 гг.) по данным электронных медицинских карт в системе региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед» (РИАМС «ПроМед») выявило наибольшее профилактическое влияние плановой массовой вакцинации на заболеваемость внебольничной пневмонией среди привитых детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней, получивших полный курс профилактических прививок на первом и втором году жизни (схема «2 + 1») — 2 вакцинации и 1 ревакцинацию. Так, уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе непривитых детей составил $15\ 233,7 \pm 2,5$ на 100 тыс. против $1\ 619,9 \pm 0,78$ в группе привитых детей ($p < 0,05$), отношение шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) составило 9,40 (95 % ДИ 8,46–10,44). В группе двукратно привитых детей, получивших полный курс вакцинации на первом году жизни, заболеваемость была минимальной и соста-

Рис. 5. Среднемноголетняя внутригодовая динамика заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей до 1 года и до 14 лет в г. Перми в период проведения массовой вакцинации (2015–2018 гг.) (показатели на 100 тыс. соответствующего возраста)

Fig. 5. Long-term annual dynamics of community-acquired pneumonias morbidity among infants and children under 14 years of age in Perm during the period of mass immunization implementation (2015-2018) (per 100,000 age-appropriate)



Примечание. ВПКЗ — верхний предел круглогодичной заболеваемости.

Note. VPKZ (ULAM) — upper limit of annual morbidity.

вила $152,33 \pm 2,5$ против $410,0 \pm 0,12$ в группе непривитых детей ($p < 0,05$), ОШ и его ДИ — $12,60$ [95 % ДИ $11,17-14,20$]. Минимальным уровнем заболеваемости был среди своевременно вакцинированных детей до 6 мес, показатель составил $75,0 \pm 0,06$ на 100 тыс. соответственно. Уровень заболеваемости среди несвоевременно вакцинированных детей старше 6 мес составил $335,0 \pm 0,10$, ОШ и его ДИ было в 4,4 раза выше по сравнению с привитыми своевременно до 6 мес и составило $200,94$ (95 % ДИ $127,93-315,60$) против $45,45$ (95 % ДИ $36,56-56,50$).

На фоне проведения массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции детей раннего возраста снизилась заболеваемость внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии среди привитых детей до 5 лет (в объеме привитости 102 353,6 на 100 тыс.), что подтверждено результатами корреляционного и регрессионного анализа. Коэффициент корреляции между уровнем заболеваемости стрептококковыми пневмониями и привитостью детей до 5 лет на 100 тыс. составил $0,97$ ($p < 0,05$). Коэффициент регрессии составил $36,30$ при $p < 0,001$, т.е. при увеличении привитости детей до 5 лет против пневмококковой инфекции на 1 %, уровень заболеваемости уменьшался ежегодно на $36,30$ на 100 тыс. соответственно. Коэффициент детерминации $R^2=91,0$ % при значимости $F=0,01$ и вероятности 95,0 %.

Дополнительные результаты исследования Серотиповой состав пневмококков

Оценка распространенности *S. pneumoniae* среди детей до 5 лет 11 мес 29 дней с ОРВИ позволила выявить на изучаемой территории циркуляцию более 20 серотипов/групп пневмококка: на долю серотипов 1, 2, 4, 7F, 8, 9N, 18C, 15C, 15A/15F приходилось по 1,1 %, на серотипы 3 и 35F/47F — по 2,2 %, на 6A, 11A, 15B и 23A — по 3,3 %, на серотип 6B — 7,7 %, на серотипы 9V и 14 — по 8,8 %, на серотип 19A — 9,9 %, на серогруппу 19F — 13,2 %, на серотип 23F — 17,6 %, невакцинальные штаммы циркулировали в 7,7 % случаев и удельный вес нетипируемых штаммов составил 6,6 %. Наиболее часто циркулировали среди детей следующие 7 серотипов пневмококка: 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, на долю которых приходилось $69,3 \pm 2,1$ % (рис. 6). Перекрытие вакцинальными штаммами для ПКВ10 составило 60,5 %, для ПКВ13 — 75,9 %, для ППВ 23 — 82,5 % у детей с острой респираторной инфекцией до 5 лет. Проведенная сравнительная оценка

уровня выделенного *S. pneumoniae* в назофарингеальном секрете среди привитых и непривитых заболевших детей с ОРВИ в 2014–2018 гг. установила среди привитых лиц в 2,2 раза меньший уровень выделенного пневмококка: удельный вес среди привитых заболевших лиц составил 10,9 % ($n = 256$) в период реализации массовой вакцинации, среди непривитых детей доля выявленного пневмококка — 23,5 % ($n = 268$) в период селективной иммунизации ($\chi^2 = 14,41$, $p < 0,001$).

Этиологическая структура внебольничной пневмонии

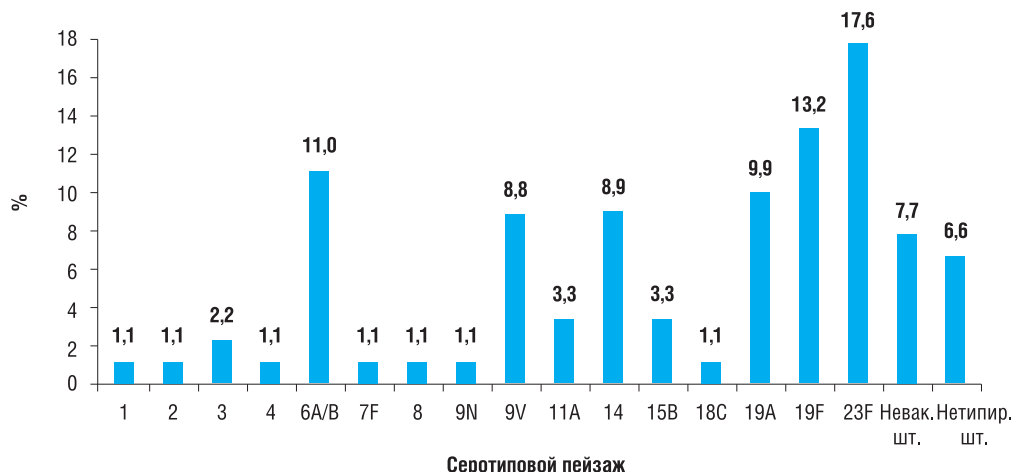
На фоне проведения массовой вакцинопрофилактики произошел существенный сдвиг в возрастной структуре заболеваемости внебольничной пневмонией в сторону детей от 2 до 3 лет среди госпитализированных лиц ($53,4 \pm 2,3$ против $42,2 \pm 2,4$ на 10 тыс. пролеченных соответственно). При этиологической расшифровке заболевших в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в период массовой вакцинации в микробном пейзаже выделялись следующие микроорганизмы: доля вирусов гриппа и других респираторных инфекций составила $36,1 \pm 3,6$ %, *Mycoplasma pneumoniae* — $28,0 \pm 3,4$ %, *Chlamidia pneumoniae* — $17,4 \pm 2,8$ %, *S. pneumoniae* — $9,3 \pm 2,2$ %, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* — по $3,5 \pm 1,4$ %, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* — по $1,1 \pm 0,79$ % при этиологическом подтверждении 172 заболевших из 281 обследованного ($61,2 \pm 3,7$ %). При этом выявлены отличия в этиологической структуре заболевших детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (массовой и селективной) по таким представителям, как *S. pneumoniae* ($9,3 \pm 2,2$ против $43,0 \pm 2,4$ %, $p = 0,003$), *M. pneumoniae* ($28,0 \pm 3,4$ против $7,7 \pm 1,8$ %, $p = 0,042$).

Экономическая эффективность вакцинации

Проведенный анализ прямых медицинских затрат выявил, что затраты на пневмококковые вакцины, затраты медицинских организаций на введение профилактических прививок, на оказание стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с пневмонией, лечение нежелательных реакций, связанных с вакцинацией (4,4 %), составили при массовой вакцинации 597,398 млн руб. против 468,021 млн руб.

Рис. 6. Серотиповой состав штаммов пневмококка, выделенных у детей первых 5 лет жизни с острыми респираторными инфекциями

Fig. 6. Pneumococcal serotypes revealed in children under 5 years of age with acute respiratory infections



при селективной иммунизации детей в возрасте 2–5 лет групп повышенного риска (см. табл.). Затраты, связанные с нежелательными явлениями после вакцинации (482 человека, или 4,4 % вакцинированных детей), рассчитаны исходя из стоимости первичного посещения врача участкового (290,00 руб.), повторного посещения врача участкового (221,00 руб.), взятия крови для исследования общего анализа крови (50,00 руб.), общего анализа крови (ОАК; 209,00 руб.), общего анализа мочи (ОАМ; 209,00 руб.), стоимости вызова бригады неотложной помощи на дому (720,85 руб.). Затраты на оказание специализированной медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационаре: госпитализация заболевших пневмонией осуществлялась в 70 % случаев, стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи составила 2787,84 руб., стоимость случая госпитализации при пневмонии — 36 341,22 руб. Стоимость оказания медицинской помощи при пневмонии в амбулаторно-поликлинических условиях: первичное посещение врача участкового — 290,00 руб., повторное посещение врача участкового (2 раза) — 221,00 руб., вызов бригады неотложной медицинской помощи — 720,85 руб., взятие крови для исследования общего анализа — 50,00 руб., стоимость ОАК — 209,00 руб., ОАМ — 209,00 руб., рентгенологическое исследование легких — 144,00 руб., бактериологическое исследование мокроты — 104,00 руб., с определением чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам — 104,00 руб.

Предотвращенный ущерб на 1000 жителей с учетом только прямых медицинских затрат на фоне проведения массовой вакцинации был в 10,8 раза выше и составил 172,0308 тыс. руб. против 15,8923 тыс. руб. при селективной иммунизации. Экономическая эффективность с учетом прямых медицинских затрат реализации массовой вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 в перерасчете на 1000 привитых была в 3,3 раза выше по сравнению с селективной вакцинацией и составила 4,8065 млн руб. против 1,4504 млн руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Как демонстрируют настоящее и ранее проведенные исследования [14–16, 29], важнейшие показатели эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции определяют основные подходы к оценке результативности вакцинации против пневмококковой инфекции, а также систематизированные научные данные мирового опыта применения пневмококковых конъюгированных вакцин. Именно поэтому представляется наиболее важным оценить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность от внебольничных пневмоний среди детей в возрасте до 5 лет.

Данное исследование выполнено на региональном уровне с оценкой влияния проводимой вакцинопрофилактики на заболеваемость и смертность от внебольничных пневмоний с оценкой экономической эффективности (с расчетом прямых общих медицинских затрат). Перед внедрением вакцинации против пневмококковой инфекции в национальный календарь профилактических прививок России в 2014 г. прогнозировались сложности в оценке истинной эффективности в течение первых 5 лет проводимой вакцинопрофилактики. Первыми результатами успеха от применения прививки против пневмококка стала наметившаяся уже в 2014 г.

тенденция снижения младенческой смертности от пневмонии с достоверно значимым ее снижением, продолжавшимся в 2016 г. и составившим 41 % в целом в течение последних 2 лет [29]. Проводимая массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции снизила уровень заболеваемости внебольничной пневмонией среди привитых детей первых 2 лет жизни и обеспечила отсутствие множественных очагов пневмококковой инфекции в детских организованных коллективах, а также обусловила снижение уровня госпитализации детей до года на 5,2 % по сравнению с периодом начала вакцинации и отсутствие смертности от пневмоний на третьем году выбранной стратегии иммунизации.

По данным анализа ведущих патогенов пневмонии на территориях различных регионов Российской Федерации, на долю пневмококка приходится до 80 % случаев заболевания среди детей до 5 лет. Кроме того, в 88 % случаев пневмококк являлся возбудителем наиболее тяжелых форм пневмоний, осложненных эмпиемой плевры [29]. Изучение серотипового пейзажа выделенных пневмококков у заболевших детей с ОРВИ в возрасте до 5 лет установило преимущественную циркуляцию 7 серотипов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) среди детей до 5 лет. При этом выявлены отличия в этиологической структуре заболевших внебольничной пневмонией детей в возрасте до 5 лет в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Преимущества массовой вакцинации детей выразились в ее экономической эффективности: предотвращенный ущерб на 1000 жителей с учетом только прямых медицинских затрат был в 10,8 раза выше по сравнению с селективной иммунизацией. Экономическая эффективность массовой вакцинации против пневмококковой инфекции была в 3,3 раза выше на 1000 привитых по сравнению с селективной вакцинацией.

Ограничения исследования

Проведенный ретроспективный анализ заболеваемости внебольничными пневмониями в различных периодах вакцинопрофилактики — селективной и массовой — установил сохранение многолетней цикличности в заболеваемости внебольничной пневмонией среди населения в целом и среди детей первого года жизни. Внутригодовая цикличность заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей до 14 лет не изменилась, а среди прививаемой группы — детей первого года жизни — произошли сезонные изменения при сохранении внутригодовой цикличности. При оценке возрастной структуры заболеваемости выявлен феномен «повзросления» со сдвигом заболеваемости на возраст 2–3 лет. Однако, при оценке экономической эффективности вакцинации в проведенном исследовании не учтены не прямые затраты (уход за больными, оплата листов нетрудоспособности, потеря валового внутреннего продукта).

Интерпретация основного результата исследования

Проводимая селективная иммунизация против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2–5 лет групп риска обусловила наибольшую профилактическую эффективность среди привитых длительно и часто болеющих детей (индекс эпидемиологической эффективности был в 6 раз выше и составил 46,0 против 7,55 среди здоровых привитых), и существенно снизила уровень антибактериальной нагрузки среди привитых — с 0,11 до

0,04 на 1 ребенка по сравнению с непривитыми — с 0,07 до 0,056 на 1 ребенка [28].

В четырехлетнем горизонте наблюдения реализации массовой вакцинации детей раннего возраста на отдельной территории сохранялась циркуляция вакцинных штаммов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) на фоне сокращения в 4,6 раза доли *S. pneumoniae* (с $43,0 \pm 2,4$ до $9,3 \pm 2,2$ %) и в 5,1 раза *H. influenzae* (с $9,2 \pm 1,8$ до $1,1 \pm 0,79$ %) и увеличения в 3,5 раза удельного веса *M. pneumoniae* (с $7,7 \pm 1,8$ до $28,0 \pm 3,4$ %) в этиологической структуре широко распространенной пневмотропной инфекции — внебольничной пневмонии.

Проведение массовой вакцинации детей первого года жизни против пневмококковой инфекции с охватом профилактическими прививками 95,0 % обусловило ряд изменений в проявлениях эпидемического процесса внебольничной пневмонии:

- наметилась тенденция в многолетней динамике заболеваемости к снижению со среднегодовым темпом убыли 1,7 %;
- сезонный подъем среди детей до года начинался на месяц позже — в ноябре ($220,9 \pm 3,0$ на 100 тыс. детей), и регистрируемая заболеваемость в феврале-марте ($320,1 \pm 3,0$ и $237,6 \pm 2,9$ на 100 тыс. детей) коррелировала с таковой гриппа и ОРВИ ($r = 0,890$; $p = 0,001$) при наличии достоверных различий в показателях индекса и коэффициента сезонности при сравнении значений среди детей до года — 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности — $50,5 \pm 0,5$ и $74,8 \pm 0,9$ % соответственно ($p < 0,05$);
- снизился уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей ($1619,9 \pm 0,78$ на 100 тыс. против $15\,233,7 \pm 2,5$ в группе непривитых детей, ОШ и его ДИ составило 9,40 (95 % ДИ 8,46–10,44) при минимальном уровне заболеваемости среди привитых детей до 6 мес $75,0 \pm 0,06$ на 100 тыс., среди неорганизованных детей 3–6 лет — на 5,0 % (с 1686,3 до 1652,4 на 100 тыс. детей данного возраста) и школьников в возрасте 7–14 лет на 14,0 % (с 605,7 до 559,5 на 100 тыс. детей);
- множественных очагов внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии в детских организованных коллективах не регистрировалось; имели место только заносы инфекции без эпидемиологического распространения (пораженность в них сократилась в 4,1 раза и составила 3,1 на 1000 детей со средней продолжительностью 1,5 нед) при преимущественной циркуляции 7 серотипов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) среди детей до 5 лет.

На фоне проведения массовой вакцинации снизилась заболеваемость внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии среди детей до 5 лет ($r = 0,97$; коэффициент регрессии 36,30 при $p < 0,001$; $R^2 = 91,0$ % при значимости $F = 0,01$ и вероятности 95,0 %), при этом перекрытие вакцинальными штаммами составило 60,5 % для ПКВ 10, 75,9 % — для ПКВ 13,82,5 % — для ППВ23.

Экономическая эффективность массовой иммунизации младенцев против пневмококковой инфекции только прямых медицинских затрат, с учетом затрат на вакцинацию в перерасчете на 1000 привитых была в 3,3 раза выше, составив 4,8065 млн руб. против 1,4504 млн руб. при селективной иммунизации детей групп высокого риска.

Полученные данные доказывают эпидемиологическую эффективность ПКВ13 в отношении внебольничных пневмоний как в крупных городах с населением более 1 млн человек, так и в менее крупных промышленных центрах, без уточнения этиологии заболевания (что согласуется с данными С. Харит и А. Сомовой), и наибольшую эффективность пневмококковой иммунизации у детей, привитых в декретированные сроки национального календаря профилактических прививок [29, 30].

Реализация выбранной стратегии в национальной программе иммунизации против пневмококковой инфекции — массовая вакцинация детей первого года жизни — диктует необходимость постоянного контроля своевременного начала иммунизации, точности соблюдения схемы вакцинации и идеального обеспечения охвата профилактическими прививками детей (98 %) в декретированные сроки.

Получены новые знания об эпидемических проявлениях заболеваемости (интенсивность, сезонность, возрастная структура, очаговость) и смертности от пневмоний у детей в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в зависимости от стратегии и тактики иммунизации — в естественных условиях (до начала вакцинации), селективной и массовой вакцинации, которые расширяют теоретические знания об эпидемиологических особенностях пневмоний у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Массовая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции детей первого года жизни первых 4 лет временного горизонта оказала существенное влияние на уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей в возрасте до 2 лет и способствовала снижению уровня смертности в 5,0 раз до ее полного отсутствия на третий год реализации данной стратегии. При реализации селективной иммунизации аналогичного влияния на основные проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии не отмечено. Выявленное достоверное снижение выделяемого пневмококка из носоглотки среди привитых заболевших детей до 5 лет с респираторной инфекцией в период реализации массовой вакцинации и многообразии серотипового пейзажа *S. pneumoniae* диктуют необходимость включения эпидемиологического мониторинга за распространением пневмококковых серотипов в систему эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями для оценки эффективности вакцинопрофилактики, главным образом в целях выбора вакцины с максимально широкой генерацией пневмококка. Экономически целесообразной оказалась стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни. Определен объем привитости против пневмококковой инфекции (102 353,6 на 100 тыс.), упреждающий развитие заболеваемости и смертности от пневмоний среди детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена и публикуется при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Pfizer Innovations LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.В. Семериков — получение гонораров за научное консультирование и чтение лекций от компании «Пфайзер Инновации».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Vadislav V. Semerikov — receives fees for lecturing and scientific counseling from Pfizer Innovations.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2013. — №2. — С. 81–113. [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of community acquired pneumonia in adults (physician's manual). *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2013;(2):81–113. (In Russ).]
2. Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Внебольничные пневмонии*. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Медицина, 2018. [Russian Respiratory Society; Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. *Community-acquired pneumonia*. Clinical guidelines. Ed by AG Chuchalin. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ).]
3. Демина Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2014. — 48 с. [Demina YuV. Nauchno-metodicheskiye osnovy epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki vnebol'nichnykh pnevmoniy v Rossiyskoy Federatsii. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 48 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005553863>. Ссылка активна на 14.03.2019.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы в 2011–2012 годах. *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5. — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayanskiy NA, et al. Role of Streptococcus pneumoniae in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.
5. Брико Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — №6. — С. 4–9. [Briko NI. The burden of pneumococcal infections and the directions of improving epidemiological surveillance in Russia. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(6):4–9. (In Russ).]
6. Харит С.М. Пневмококковая инфекция у детей: возможности профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т.8. — №5. — С. 62–69. [Kharit SM. Pneumococcal infection in children: opportunities of prophylaxis. *Current Pediatrics*. 2009;8(5):62–69. (In Russ).]
7. WHO. *Immunization, Vaccines and Biologicals* [last updated: 2019 July 15]. Available from: www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html.
8. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М., и др. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающие нозологические формы пневмококковых инфекций // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т.10. — №5. — С. 6–12. [Lobzin YuV, Sidorenko SV, Kharit SM, et al. Streptococcus pneumoniae serotypes, causing nosological forms of pneumococcal infections. *Journal Infectology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).]
9. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Кутищева И.А., и др. Пневмококковая инфекция у детей // *Медицинский алфавит*. — 2013. — Т.1. — №5. — С. 12–16. [Martynova GP, Bogvilene YaA, Kutishcheva IA, et al. Pnevmonokkovaya infekciya u detej. *Medicinskij alfavit*. 2013;1(5):12–16. (In Russ).]
10. Гучев И.А. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций нижних дыхательных путей у взрослых без иммуносупрессии //

ORCID

В.В. Семериков

<https://orcid.org/0000-0002-5346-8104>

Е.С. Зубова

<https://orcid.org/0000-0002-9755-8929>

Л.В. Софронова

<https://orcid.org/0000-0001-5524-8191>

- Антибиотики и химиотерапия*. — 2016. — Т.61. — №7–8. — С. 48–57. [Guchev IA. Vaccinal prevention of lower respiratory tract Pneumococcal disease in adults without immunosuppression. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2016;61(7–8):48–57. (In Russ).]
11. Методические рекомендации 3.3.1.0027-11 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызванной Streptococcus pneumoniae» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.) [Methodical recommendation 3.3.1.0027-11 “*Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika infekcii, vyzvannoj Streptococcus pneumoniae*” (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, dated 2011 July 20). (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093228/>. Ссылка активна на 14.03.2019.
 12. Федеральный закон от 21 декабря 2013 № 368-ФЗ «О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»». [Federal law № 368-FZ “O vnesenii izmeneniy v stat'yu 9 Federal'nogo zakona “Ob immunoprofilaktike infekcionnykh boleznej”, dated 2013 December 21. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_155997/. Ссылка активна на 14.03.2019.
 13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation № 125n “*Nacional'nyj kalendar' planovykh profilakticheskikh privivok Rossijskoj Federacii, kalendar' profilakticheskikh privivok po epidemiologicheskim pokazaniyam*”, dated 2014 March 21. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70647158/>. Ссылка активна на 14.03.2019.
 14. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4. — С. 8–15. [Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination: the main approaches and controversial issues. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(4):8–15. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i4.1057.
 15. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Сухова В.А., и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т.16. — №5. — С. 16–21. [Briko NI, Tsapkova NN, Sukhova VA, et al. Epidemiological assessment of the first results of the national program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017;16(5):16–21. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21.
 16. Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Захарова Ю.А., и др. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т.17. — №5. — С. 111–116. [Feldblum IV, Bikmieva AV, Zakharova YA, et al. Analysis of the compliance of the vaccination schedule against pneumococcal infection in young children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):111–116. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116.
 17. Рудакова А.В., Усков А.Н., Харит С.М., Сидоренко С.В. Фармакоэкономические аспекты пневмококковой инфекции детей в России // *Журнал инфектологии*. — 2011. — Т.3. — №4. — С. 78–83. [Rudakova AV, Uskov AN, Kharit SM, Sidorenko SV. Pharmacoeconomic aspects of vaccination against Pneumococcal Infection in Russia. *Zhurnal infekologii*. 2011;3(4):78–83. (In Russ).]

18. Семериков В.В., Зубова Е.С., Софронова Л.В. Эпидемиологическая и экономическая эффективность массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей в сравнении с селективной иммунизацией на примере внебольничной пневмонии // *Пермский медицинский журнал*. — 2019. — Т.36. — №4. — С. 63–74. [Semerikov VV, Zubova ES Sofronova LV. Epidemiological and economic efficiency of mass vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children in comparison with selective immunization using pneumonia as an example. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2019;36(4):63–74. (In Russ).]
19. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. — Л.: Медицина, 1981. — 304 с. [Belyakov VD, Degtyarev AA, Ivannikov YuG. *The quality and effectiveness of anti-epidemic measures*. Leningrad: Medicine; 1981. 304 p. (In Russ).]
20. Палтышев И.П., Герасимов А.Н. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов. / Теоретические проблемы эпидемиологии и инфекционной иммунологии на современном этапе: Тез. докл. к конф. / Под общ. ред. В.И. Покровского. — Нальчик, 1986. — С. 52–55. [Paltyshev IP, Gerasimov AN. *Metodika opredeleniya srokov nachala i okonchaniya sezonnykh pod'yemov*. (Conference proceedings) Teoreticheskiye problemy epidemiologii i infektsionnoy immunologii na sovremennom etape: Tez. dokl. k konf. Ed by VI Pokrovskiy. Nalchik; 1986. P. 52–55. (In Russ).]
21. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 480 с. [Gerasimov AN. *Meditinskaya statistika: uchebnoye posobie*. Moscow: Medical Information Agency; 2007. 480 p. (In Russ).]
22. Методические рекомендации МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии»; 20 октября 2016. [Methodical recommendation MR 4.2.0114-16 “*Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoy pnevmonii pnevmokokkovoy etiologii*”, dated 2016 October 20. (In Russ).] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=7243. Ссылка активна на 14.03.2019.
23. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 39 с. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmoniy: metodicheskiye ukazaniya. Moscow: Federal'nyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rosspotrebnadzora; 2014. 39 p. (In Russ).]
24. Шаханова И.Л., Осипова Л.А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2005. — №4. — С. 19–21. [Shakhanova IL, Osipova LA. Ekonomicheskie poteri ot infektsionnoi zabolevaemosti v Rossii: velichiny i tendentsii. *Epidemiology and infectious diseases*. 2005;(4):19–21. (In Russ).]
25. Методические указания МУ 3.3.1878-04 «Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 4 марта 2004 г.). [Methodical instructions MU 3.3.1878-04 “*Immunoprofilaktika infektsionnykh zabolevaniy. Ekonomicheskaya effektivnost' vaksino profilaktiki*” (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF G.G. Onishchenko, dated 2004 March 4. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200038588>. Ссылка активна на 14.03.2019.
26. Постановление Правительства Пермского края от 20.12.2017 № 1048-п «Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». Приложение 6. [Resolution of the Government of Perm Krai № 1048-p “*Ob utverzhdenii Territorial'noy programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov*”. dated 2017 December 20. Prilozheniye 6. (In Russ).] Доступно по: <http://kpob.parmakrai.ru/uploads/doc/ter2018-19.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2019.
27. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие. 2-е изд. — СПб.: Издательство «Фолиант», 2006. — 432 с. [Zaitsev VM, Lifylandskii VG, Marinkin VI. *Prikladnaya meditsinskaya statistika: uchebnoye posobie*. 2nd. Sankt Peterburg: Izdatel'stvo “Foliant”; 2006. 432 p. (In Russ).]
28. Зубова Е.С., Семериков В.В., Софронова Л.В. Опыт применения пневмококковой конъюгированной вакцины у детей раннего возраста в Пермском крае // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — №4. — С. 31–35. [Zubova ES, Semerikov VV, Sofronova LV. Experience in the use of pneumococcal conjugate vaccine in young children in the Perm region. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(4):31–35. (In Russ).]
29. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т.15. — №1. — С. 58–74. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Theoretical background and real results: a data review on vaccine prevention of pneumococcal infection in the world. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):58–74. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.
30. Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология S. pneumoniae-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т.17. — №1. — С. 25–32. [Somova AV, Romanenko VV, Golubkova AA. Epidemiology of S. pneumoniae-associated pneumonias and the analysis of effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under the age of six. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):25–32. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32.
31. Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5. — С. 443–447. [Kharit SM, Fridman IV, Pavlyukova AN, et al. Clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(5):443–447. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1639.

В.Г. Калугина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева,
Ю.Г. Левина, П.С. Аримова

Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Клинический случай успешного лечения хронической спонтанной крапивницы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом

Контактная информация:

Калугина Вера Геннадьевна, младший научный сотрудник Отдела клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей КДЦ Центральной клинической больницы Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: v-starikova@mail.ru

Статья поступила: 02.08.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) может быть ассоциирована с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, которые могут влиять на ее течение. Аутоиммунный тиреоидит может обуславливать тяжелое течение ХСК. Антигистаминные препараты 2-го поколения — основное средство терапии ХСК. Однако, даже увеличение их дозы не всегда приводит к значимым улучшениям. В настоящее время проведено недостаточное количество исследований по применению других видов лечения у детей с ХСК. Омализумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат для лечения резистентной к стандартной терапии ХСК, используемый у детей с 12 лет. Приводим данные собственного наблюдения девочки-подростка с ХСК и сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом с нарушением функции щитовидной железы. Использование мультидисциплинарного подхода к диагностике и ведению такого пациента, а также применение в терапии омализумаба позволило достичь полного контроля над болезнью, а затем и ее ремиссии.

Ключевые слова: клинический случай, подростки, хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, аутоиммунный тиреоидит, антигистаминные препараты 2-го поколения, омализумаб, циклоспорин А.

(Для цитирования: Калугина В.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Аримова П.С. Клинический случай успешного лечения хронической спонтанной крапивницы, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (4): 229–233. doi: 10.15690/pf.v16i4.2052)

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая крапивница — заболевание, характеризующееся возникновением на теле волдырей и/или ангиоотеков, которые персистируют более 6 нед.

Распространенность хронической крапивницы в детской популяции — от 2,1 до 6,7% [1]. В 50% случаев этиологию хронической крапивницы установить не удается [2], тогда ее считают идиопатической, или спонтанной.

Vera G. Kalugina, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishnyova, Anna A. Alexeyeva,
Yliya G. Levina, Polina S. Arimova

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

Successful Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria Associated with Autoimmune Thyroiditis: Clinical Case

Chronic spontaneous urticaria (CSU) can be associated with some autoimmune diseases which may affect the CSU course. Autoimmune thyroiditis can cause severe CSC. 2nd generation antihistamines are the golden standard of CSU therapy. However, even dose-escalation in some cases will not lead significant improvement. Nowadays there are not enough studies about other medications administration in children with CSU. Omalizumab is the only genetically engineered biologic drug for treatment of resistant (to standard therapy) forms of CSU, it can be used in children over 12 years old. We would like to present our data on one adolescent girl with CSU and comorbid autoimmune thyroiditis with thyroid function abnormality. The multidisciplinary approach to diagnostics and management of this patient as well as Omalizumab administration let us achieve total disease control and, finally, its remission.

Key words: clinical case, adolescents, chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, autoimmune thyroiditis, 2nd generation antihistamines, Omalizumab, cyclosporin A.

(For citation: Kalugina Vera G., Namazova-Baranova Leyla S., Vishnyova Elena A., Alexeyeva Anna A., Levina Yliya G., Arimova Polina S. Successful Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria Associated with Autoimmune Thyroiditis: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 229–233. doi: 10.15690/pf.v16i4.2052)

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — сложное по диагностике и ведению заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода.

Аутоантитела играют значительную роль в этиологии и патогенезе ХСК [3]. По данным литературы, примерно у 35–40% детей и подростков, страдающих хронической крапивницей, выявляются аутоантитела к высокоаффинному рецептору FcεRI [4], у 5–10% — к иммуноглобулину E [5].

Во взрослой популяции ХСК часто сочетается с таким аутоиммунным заболеванием, как аутоиммунный тиреоидит [6]. У детей с ХСК аутоантитела к щитовидной железе и аутоиммунный тиреоидит встречаются реже. [3] При этом у подростков женского пола это заболевание диагностируется чаще [6].

Клиническая картина аутоиммунного тиреоидита варьирует от гипо- до гипертиреозидизма (болезнь Грейвса). Патогенетически при обоих состояниях наблюдается инфильтрация щитовидной железы Т- и В-лимфоцитами, которые взаимодействуют с антигенами щитовидной железы и способствуют продукции аутоантител против тиреопероксидазы (АТ-ТПО) и/или тироглобулина (АТ-ТГ) — рецептора тиреоидстимулирующего гормона [7].

Однако, до настоящего времени исследователи не пришли к единому мнению, что обнаружение антител к рецептору FcεRI и анти-тиреоидных антител у пациентов с хронической идиопатической крапивницей указывает на имеющийся в организме взаимосвязанный аутоиммунный процесс. Например, M. Rottem считает, что наличие ХСК и аутоантител к щитовидной железе у одного и того же пациента — два независимых друг от друга процесса [8]. Напротив, в последнем систематическом обзоре о связи ХСК и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [3] был выявлен ряд закономерностей, в частности сильная связь между ХСК и повышенным уровнем анти-тиреоидных IgG, а также более частое повышение уровня АТ-ТПО, чем других аутоантител. В обзоре было показано, что аутоантитела к щитовидной железе имеют до 30% пациентов с ХСК [3], что значительно выше, чем в контрольной группе. По данным последних исследований, у пациентов с ХСК обнаруживаются IgE к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в 2 раза чаще, чем у здоровых людей. Также определено, что в организме пациентов с ХСК образуются антитела класса IgE к тироглобулину. В связи с чем, тироглобулин, наряду с ТПО, может рассматриваться как новый аутоаллерген при ХСК [11]. Таким образом, имеет место участие механизмов «аутоаллергии» или аутоиммунной реакции первого типа в патогенезе ХСК [9, 10]. Это может объяснять эффективность анти-Ig E-терапии омализумабом у пациентов с ХСК, имеющих IgE-антитела к ТПО и IgE к тироглобулину [9, 11]. Следует отметить, что тест-системы для определения ауто-IgE антител к ТПО и тироглобулину недоступны в настоящее время для практических врачей и используются в рамках научно-поисковых работ и клинических испытаний [9, 11].

В проведенных исследованиях также было показано, что пациенты с ХСК, имеющие повышенные уровни IgE к ТПО имеют достоверно более высокие уровни IgG к ТПО, уровни лимфоцитов и количество C4 компонента комплемента [9].

Ситуацию с аутоиммунной крапивницей осложняет отсутствие инструментов для точной диагностики данной формы заболевания. В повседневной клинической практике нет рутинных тестов для обнаружения антител к рецептору FcεRI и анти-IgE антител, а тест с аутоло-

гичной сывороткой имеет ограничения к проведению в детской практике (вследствие отсутствия стандартизованных подходов к оценке результатов) [13].

Лечение ХСК в педиатрической практике ограничивается разрешенными к использованию препаратами, их формой и дозами [12–14]. В настоящее время первой линией терапии ХСК являются антигистаминные препараты, дозу которых у детей, при необходимости, допустимо повышать в 2 раза [12–14]. При их неэффективности рекомендовано добавить к терапии омализумаб, который с 2014 г. одобрен к применению у детей 12 лет и старше [12–14]. При сохранении симптомов крапивницы на фоне терапии антигистаминными препаратами 2-го поколения и омализумабом в течение 6 мес в дополнение к антигистаминным препаратам возможно назначение циклоспорина А [12–14]. Следует заметить, что увеличение дозы антигистаминных препаратов 2-го поколения, а также использование циклоспорина А у детей являются показаниями *off label*, поэтому их назначение возможно только по решению локального этического комитета или врачебной комиссии с письменного добровольного информированного согласия законного представителя пациента или самого пациента по достижении им возраста 15 лет [13].

В представленном нами клиническом случае катамнестического наблюдения подростка с ХСК хочется обратить внимание на применение современной таргетной терапии, а также на мультидисциплинарный подход при ведении пациента с тяжелым течением ХСК и аутоиммунным тиреоидитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В клинику в сентябре 2019 г. обратилась девушка Х., возраст 17 лет 10 мес, для планового осмотра аллергологом и эндокринологом в рамках катамнестического наблюдения по поводу хронической крапивницы.

Из **анамнеза болезни** известно, что впервые уртикарные высыпания на коже у пациентки появились в сентябре 2016 г. (в 16 лет) на фоне острой респираторной инфекции, приема ацетилцистеина, травяного сбора. Консультирована дерматологом по месту жительства, был выставлен диагноз «Острая крапивница». В терапии получала бетаметазон пролонгированного действия внутримышечно однократно, дезлоратадин, цетиризин с временным улучшением. Через 8 дней отмечен рецидив уртикарных высыпаний, проведена повторная инъекция бетаметазона, назначены левоцетиризин, монтелукаст. На этом фоне уртикарные высыпания уменьшились, однако сохранялись, беспокоил выраженный зуд, девочка пропускала занятия в школе.

Пациентка наблюдалась аллергологом по месту жительства. При обследовании в октябре 2016 г.: общий IgE 22 МЕ/мл; выявлены IgG к молоку, казеину, шерсти животных, в связи с чем пациентка длительно необоснованно находилась на безмолочной диете: высыпания появлялись ежедневно (периодически вводился дексаметазон внутримышечно). На фоне отмены антигистаминных препаратов и монтелукаста развился отек губ, который был купирован инъекцией преднизолона (хлоропирамин внутримышечно без эффекта). В ноябре 2016 г. находилась на стационарном лечении в областной больнице, выставлен диагноз: «Хроническая крапивница, ангионевротический отек». Получала терапию гидроксизин гидрохлоридом, увеличенными дозами антигистаминных препаратов (в 3 раза выше разрешенной суточной дозы) — левоцетиризин по 3 таблетки

в день без эффекта; выписана с эпизодическими уртикарными высыпаниями. На фоне приема ибупрофена (по поводу альгодисменореи) в дальнейшем отмечалось усиление уртикарных высыпаний на коже (вводился дексаметазон внутримышечно). В течение 2,5 мес по рекомендации аллерголога по месту жительства получала метилпреднизолон по 1 таблетке 2 раза в день (8 мг) с положительным эффектом, но на фоне снижения дозы уртикарные высыпания появлялись снова. Учитывая тяжелое течение хронической крапивницы, на фоне постепенной отмены метилпреднизолона по рекомендации аллерголога г. Москвы к терапии был добавлен циклоспорин А в дозе 200 мг/сут, или по 3 мг/кг в сутки. При попытке снижения дозы циклоспорина до 125 мг/сут отмечалось генерализованное обострение крапивницы; двукратно вводился дексаметазон с временным положительным эффектом. Из анамнеза также известно, что с 2012 г. (с 11 лет) девочка наблюдается по месту жительства эндокринологом с диагнозом «Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз». Назначенную терапию левотироксином получала нерегулярно.

Анамнез жизни. Наследственность по аллергическим заболеваниям в семье подростка неотягощена. Девочка от второй беременности, протекавшей без осложнений; вторых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 3700 г, длина 57 см. Ранний период развития протекал без особенностей. Профилактические прививки проведены в срок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 1–2 раза в год, ангина однократно, в 5 лет — ветряная оспа. Лекарственной и пищевой аллергии не отмечалось.

В апреле 2017 г. девочка с родителями обратилась в один из аллергологических центров г. Москвы с жалобами на выраженные уртикарные высыпания на теле по типу крапивницы, сопровождаемые зудом, усиливающиеся на фоне стресса. Зудящие уртикарные элементы на теле появлялись спонтанно, мигрировали, разрешались в течение 12 ч бесследно. Была произведена оценка степени тяжести крапивницы с использованием основного валидированного инструмента — индекса активности крапивницы за 7 сут (ИАК7) [16]: ИАК7 = 25 баллов, что соответствовало тяжелому течению крапивницы.

В апреле-мае 2017 г. было проведено обследование:

- клинический анализ крови и мочи — в пределах референсных значений;
- биохимический анализ крови (общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, гаммаглутаминтрансфераза, глюкоза, мочевины, кислоты, антистрептолизин-О, щелочная фосфатаза, натрий, калий, С-реактивный белок) — показатели в пределах референсных значений;
- иммунологическое обследование: общие IgA, IgG, IgM — в пределах референсных значений; общий IgE — 10 Ед/мл (норма до 200 ед/мл);
- специфические IgE методом ImmunoCap (производства компании Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) к бытовым, пылевым, пищевым, эпидермальным аллергенам не выявлены;
- СЗ-, С4-компоненты комплемента — в пределах референсных значений;
- антитела к миелопероксидазе, к протеиназе-3, к двухцепочечной ДНК не выявлены;
- Ig G к аскаридам, токсокарам, эхинококку, описторхису не выявлены;
- антитела к ВИЧ, гепатиту В, гепатиту С не выявлены;

- коагулограмма — Д-димер в пределах референсных значений;
- гормоны щитовидной железы: Ат-ТГ 581,4 МЕд/мл (норма до 40), Ат-ТПО 370 МЕд/мл (норма до 35), тиреотропный гормон (ТТГ) 37 мМЕд/л (норма до 4), Т4 8,03 пмоль/л (норма 10–17);
- ультразвуковое исследование брюшной полости — патологии не выявлено;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы — увеличена в размере, паренхима неоднородная за счет участков пониженной эхогенности, стромальный компонент усилен, кровоток при цветном доплеровском картировании усилен;
- фиброзофагогастродуоденоскопия — поверхностный гастрит (уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный);
- консультирована эндокринологом: диагноз «Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз»;
- консультирована дерматологом и ревматологом — исключены системные заболевания.

Был выставлен клинический диагноз: «Хроническая идиопатическая крапивница. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз».

Медицинские вмешательства

Следует отметить, что объем проводимых ребенку исследований был четко определенным (обследование и лечение пациентки проходило в рамках клинической апробации [15]). Согласно клиническим рекомендациям по ведению хронической крапивницы, рекомендовано сократить количество исследований и анализов, проводить их только при наличии показаний [12–14]. В связи с резистентностью к ранее проводимой терапии, а также учитывая тяжесть течения крапивницы у данного ребенка, с 16.05.17 пациентке инициирована таргетная терапия генно-инженерным препаратом омализумаб (анти-IgE терапия) в стандартной рекомендуемой дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели [12, 14]. Девочка получала также циклоспорин А в дозе 200 мг/сут (5 мг/кг в сутки), эбастин (Кестин) 40 мг/сут (2 таблетки), левотироксин натрия в дозе 87,5 мкг/сут.

Динамика

Резкое уменьшение уртикарных высыпаний у ребенка отмечалось уже после первой инъекции омализумаба. Через 3 мес от начала терапии (выполнено 3 инъекции омализумаба) отмечен выраженный регресс симптомов крапивницы (ИАК7 = 0), полностью отменен циклоспорин А. После 6 инъекций омализумаба (6 мес терапии) — обострений крапивницы не отмечалось (ИАК7 = 0), отменены антигистаминные препараты. Терапию омализумабом пациентка получала 1 раз в 4 нед на протяжении 12 мес (зафиксировано в медицинской документации). Последняя инъекция омализумаба — 24.05.2018. За данный период обострений крапивницы не отмечалось. Серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было, местных реакций на введение препарата не отмечено, госпитализаций не было. Дважды за год девочка перенесла острую респираторную инфекцию в виде ринофарингита.

При осмотре (во время настоящего обращения):

кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, высыпаний не отмечено. Носовое дыхание не затруднено. В легких везикулярное дыхание, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот при пальпации мягкий,

безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Пациентка осмотрена эндокринологом, взят анализ крови на гормоны щитовидной железы — в пределах референсных значений, терапия левотироксином продолжена.

Исходы

В рамках катamnестического наблюдения аллергологом-иммунологом через 6, 12 и 18 мес после отмены омализумаба оценивались ИАК7 и жалобы пациентки. За истекший период и на момент написания данной статьи рецидива крапивницы у пациентки не отмечено (ИАК7 = 0). Девочка наблюдается эндокринологом, продолжает получать низкую дозу левотироксина.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом случае мы увидели резистентность крапивницы к высоким дозам антигистаминных препаратов, а также возобновление высыпаний на коже при попытке снизить дозу циклоспорина. При этом продемонстрирована высокая эффективность и безопасность омализумаба в терапии ХСК у подростка с аутоиммунным тиреоидитом.

Высокая эффективность и безопасность применения данного генно-инженерного биологического препарата была доказана ранее при лечении атопической бронхиальной астмы как в исследованиях, так и в реальной клинической практике [16–18]. В 2011–2012 гг. были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования применения омализумаба у больных ХСК. В исследованиях ASTERIA I, ASTERIA II и GLACIAL были включены 975 пациентов, из них подростков — 4% [19–21]. На основании этих исследований было выявлено, что наиболее эффективный режим дозирования омализумаба для лечения ХСК — 300 мг 1 раз в 4 нед (стандартная доза, не зависит от массы тела и уровня общего IgE) [19–21]. Во всех представленных клинических испытаниях добавление омализумаба к стандартной терапии клинически значительно уменьшало частоту обострений крапивницы с дальнейшим полным купированием высыпаний: у некоторых пациентов уже после первой инъекции — к 4-й нед наблюдения (ранний ответ), у большинства — к 12-й нед (у 33–44% пациентов в зависимости от исследования) [19–21]. Это так называемый поздний ответ на проводимую терапию омализумабом. В нашем случае у девочки отмечено резкое сокращение высыпаний уже через 4 нед после первой инъекции (ранний ответ на терапию). Однако, большинство пациентов отвечают на терапию генно-инженерным биологическим препаратом в более поздние сроки, поэтому минимальный рекомендованный курс омализумабом при ХСК — 6 мес [21].

Описаны успешные случаи использования омализумаба у детей разных возрастов при ХСК, в том числе 1 случай успешной терапии подростка с ХСК и диагнозом первичного иммунодефицита — общей вариабельной иммунной недостаточностью [23, 24]. Следует заметить, что отдельного исследования по использованию омализумаба при ХСК у детей до 18 лет в мире не проводилось. Однако, есть данные реальной клинической практики, где подростки вместе со взрослыми пациентами с ХСК получали данную терапию [25]. В одном из последних метаанализов оценки эффективности и безопасности омализумаба при ХСК, в который были включены и исследования с подростками, показано, что эффек-

тивность омализумаба была выше, чем в проведенных ранее плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях, и достигала 72% [26]. Эти данные согласуются с полученными нами ранее у группы подростков с ХСК [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение детей с ХСК сопряжено с рядом сложностей: практически полное отсутствие стандартизованных для детской категории пациентов тестов для подтверждения диагноза аутоиммунной или спонтанной крапивницы, а также четкие возрастные ограничения на использование многих препаратов для достижения контроля. Омализумаб — единственный рекомендованный эффективный и безопасный генно-инженерный биологический препарат для лечения крапивницы, резистентной к антигистаминным препаратам 2-го поколения, разрешенный к применению у детей с 12 лет.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс»; ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис групп», АО «Санофи-Пастер», «Глаксо», ООО «ЭббВи», АО «ПРОГРЕСС», АО «Бионорика», ООО «Такеда», ООО «Пьер Фабр», ООО «Майлан Фарма».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group JSC, Sanofi Pasteur JSC, Glaxo, AbbVie LLC, PROGRESS JSC, Bionorica JSC, Takeda LLC, Pierre Fabre LLC, Mylan Pharma LLC.

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

ORCID

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнёва

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

А.А. Алексеева

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

Ю.Г. Левина

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

П.С. Аримова

<https://orcid.org/0000-0003-0867-7342>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
- Poddighe D, De Amici M, Marseglia GL. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2016;10(1):34–39. doi: 10.2174/1872213X10666160219163502.
- Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):341–344. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61245-8.
- Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res.* 2016;5. doi: 10.12688/f1000research.7246.1.
- Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:133–141.
- McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252–265. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
- Rottem M. Chronic urticarial and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev.* 2003;2(2):69–72. doi: 10.1016/s1568-9972(02)00141-6.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):202–209. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.038.
- Altrichter S, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PLoS one.* — 2011. — Т. 6. — №4. — С. e14794.
- Cugno M, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria // *Allergy.* — 2018. — Т. 73. — №. 12. — С. 2408–2411.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018. doi: 10.1111/all.13397.
- Клинические рекомендации «Крапивница у детей» [интернет]. — М.: Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. [*Klinicheskie rekomendatsii "Krapivnitsa u detei"*] [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ.) Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-krapivnitsa-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- Федеральные клинические рекомендации «Крапивница» [интернет]. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. [*Federal'nyye klinicheskie rekomendatsii "Krapivnitsa"*] [Internet]. Moscow: Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ.) Доступно по: <http://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommmend/urticaria.pdf>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- Приказ Минздрава РФ № 433н от 10 июля 2015 «Об утверждении положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи». [Order № 433n Ministry Of Health Russia "Ob utverzhenii polozheniya ob organizatsii klinicheskoy aprobatsii metodov profilaktiki, diagnostiki, lecheniya i rehabilitatsii i okazaniya meditsinskoj pomoshchi"; dated 2015 July 10. (In Russ.)] Доступно по: <https://rulings.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-10.07.2015-N-433n/>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(1):20–24. doi: 10.1016/j.anai.2011.09.008.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
- Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №6. — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(6):554–559. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.01
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2):474–481. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.023.
- Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraishingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):585–588. doi: 10.1111/pai.12407.
- Comberiati P, Costagliola G, Carli N, et al. Refractory chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in an adolescent with common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2019;10:1700. doi: 10.3389/fimmu.2019.01700.
- Damiani G, Diani M, Conic RR, et al. Omalizumab in chronic urticaria: an Italian survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):45–49. doi: 10.1159/000492532.
- Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "Real-world" evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447.
- Калугина В.Г., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Гринчик П.Р. Результаты терапии, включавшей омализумаб, у подростков с хронической крапивницей: ретроспективное когортное исследование // *Педиатрическая фармакология.* — 2019. — Т.16. — №3. — С. 165–170. [Kalugina VG, Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Grinchik PR. Results of therapy including omalizumab in adolescents with recurrent urticaria: retrospective cohort study. *Pediatric pharmacology.* 2019;16(3):165–170. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v16i3.2029.

Н.Н. Мурашкин^{1,2,3}, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Д.В. Федоров¹, Л.А. Опрятин¹, В. Ахмад⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 17.08.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

В статье представлены наиболее распространенные в практике врачей дерматологов и педиатров генодерматозы, ассоциированные с высоким риском развития аллергических реакций, — ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы, синдром Нетертона и другие ихтиозиформные эритродермии, синдромы пилинг-скин и SAM, а также врожденный буллезный эпидермолиз. Описаны патогенетические аспекты транскутанной сенсibilизации, развития пищевой аллергии и вышеперечисленных генодерматозов, приведены клинические случаи из собственной практики.

Ключевые слова: пищевая аллергия, транскутанная сенсibilизация, генодерматозы, ихтиоз, синдром Нетертона, пилинг-скин синдром, SAM-синдром, врожденный буллезный эпидермолиз.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Ахмад В. Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (4): 234–240. doi: 10.15690/pf.v16i4.2053)

Nikolay N. Murashkin^{1,2,3}, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Dmitri V. Fedorov¹, Leonid A. Opryatin¹, Wasel Ahmad⁴¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation⁴ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Kabardino-Balkarian Republic, Russian Federation

Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis

The article analyzes the most significant genodermatoses associated with a high risk of allergic reactions that may occur in the practice of a dermatologist and pediatrician, such as ichthyosis and ichthyosiform dermatoses, Netherton syndrome and other ichthyosiform erythroderma, peeling skin syndrome, SAM syndrome, as well as congenital bullous epidermolysis. The article also describes in detail the pathogenetic aspects of transcutaneous sensitization, the development of food allergies and the listed above genodermatoses, two illustrative clinical cases are given.

Key words: food allergy, transcutaneous sensitization, genodermatosis, ichthyosis, Netherton syndrome, peeling skin syndrome, SAM syndrome, congenital bullous epidermolysis.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Fedorov Dmitri V., Opryatin Leonid A., Ahmad Wasel. Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 234–240. doi: 10.15690/pf.v16i4.2053)

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Общие сведения

В настоящее время одной из основных проблем общественного здравоохранения является пищевая аллергия (ПА) [1]. Термин ПА подразумевает под собой патологическое состояние, характеризующее повышенной реактивностью иммунного ответа на различные пищевые антигены [1]. Доказано влияние наследственности (отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям), расовой принадлежности, состава кишечного микробиома и факторов внешней среды (от высокого содержания различных сенсибилизирующих средств в окружающей среде до условий проживания, экономического статуса и даже географической широты) на развитие данной патологии [2, 3]. Детская ПА относится к серьезным, зачастую жизнеугрожающим (за счет развития анафилаксии) состояниям, оказывающим колоссальное влияние на качество жизни не только больных, но и членов их семей [4].

Эпидемиология

По данным различных регистров и недавних исследований, наблюдается тенденция к росту распространенности ПА как в развитых странах Запада, так и в активно развивающихся регионах [5]. Показано, что ПА затрагивает приблизительно 6–8% детей младшего возраста [5]. Так, в Канаде в 2010 г. уровень распространенности составлял 7,1%, в Великобритании — 4%, в Норвегии — 6,8%, а в Европе — 5,9% [6–8]. Особенно показательным было исследование NHANES, посвященное репрезентативному национальному опросу населения в США (National Health and Nutrition Examination Survey — Национальное обследование здоровья и питания), которое выявило, что распространенность ПА у детей в период с 2007 по 2010 г. составляла примерно 6,5%, а наиболее частыми аллергенами в рационах выступали молоко (1,9%), арахис (1,6%) и морепродукты (0,8%) [9].

Оценивая многолетнюю динамику эпидемиологических показателей ПА, обращает на себя внимание исследование R. Gupta (2016), в котором показатель распространенности ПА у детей в США достиг уже значения 7,6%, а наиболее значимым аллергеном стал арахис (2,2%) [10]. Похожее закономерности в росте регистрации новых случаев ПА в детской популяции наблюдаются и в других промышленно развитых странах: например, в Австралии распространенность ПА в 2009–2014 гг. увеличилась на 41% — с 0,98 до 1,38% [11]. Неутешительны данные и активно развивающихся государств: так, в Китае в период с 1999 по 2009 г. распространенность ПА у детей увеличилась с 3,5 до 7,7% [12].

Патогенез

Как правило, ПА проявляется у детей на первом или втором году жизни, характеризуется вариабельностью клинических симптомов. Иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза ПА, различны и могут представлять собой как IgE-опосредованные реакции или реакции клеточного иммунитета (не-IgE-опосредованные), так и их сочетание — реакции смешанного типа [13]. ПА включает в себя развитие крапивницы, бронхиальной астмы, аллергического ринита, орального аллергического синдрома, являющихся патогенетически IgE-опосредованными реакциями. К не-IgE-опосредованным реакциям в данном случае относятся целиакия, синдром пищевого протеининдуцированного энтероколита (food protein induced enterocolitis syndrome, FPIES) и пищевого белокиндуцированного аллергического проктоколита

(food protein induced allergic proctocolitis, FPIAP). Как реакции смешанного типа рассматриваются эозинофильная гастроэнтеропатия и атопический дерматит [14].

Пищевая аллергия может сопровождаться развитием анафилактической реакции, анафилактического шока (IgE-опосредованная реакция), иногда со смертельными исходами, при этом первично ПА в редких случаях дебютирует с анафилаксии. Это наблюдение подтверждается данными реестров и отдельными работами [15, 16]. Так, S. Vock и соавт. сформировали базу данных за пятилетний период (с 2001 по 2006 г.), зарегистрировали и описали 31 смертельный случай, связанный с ПА, где преобладающим аллергеном был арахис (в 17 наблюдениях) [15]. В исследовании A. Colver и соавт. приводятся данные о 9 детях с тяжелыми аллергическими реакциями, 3 из которых закончились летальным исходом. При этом из анамнеза стало известно, что у 6 детей до этого были клинические проявления аллергии, они имели установленный диагноз «пищевой аллергии», и только у 1 из 9 детей никогда прежде не было каких-либо признаков аллергических реакций. Интересным фактом является то, что во всех 3 летальных случаях сопутствующим диагнозом была бронхиальная астма [16].

Исходя из анализа клинических наблюдений и научных работ, основным путем сенсибилизации с развитием ПА является прохождение антигена через желудочно-кишечный тракт с нарушением формирования механизма пероральной пищевой толерантности вследствие образования дефектов слизистой оболочки кишечника, избыточного поступления аллергена и нарушения функций местного иммунитета [17–20]. Однако в последние десятилетия стали говорить о дополнительных немаловажных путях развития сенсибилизации — респираторном, трансмукозальном и транскутанном [21–23]. Особый интерес вызывает чрескожный путь проникновения белкового агента и развития ПА, возможный только при нарушенной функции эпидермального барьера. Как известно, эпидермальный барьер состоит из трех наиболее важных компонентов, ответственных за селективный транспорт веществ, поддержание внутреннего гомеостаза, формирование целостности кожи и антимикробную защиту: роговой слой, TJs-барьер (tight junction barrier, плотные контакты) и иммунологический барьер (клеточная сеть Лангерганса) [24]. Любые структурные или обменные нарушения на одном из этих уровней, наблюдаемые при механическом повреждении кожного покрова или различных воспалительных кожных патологических процессах, в том числе и при генодерматозах, приводят к дисфункции эпидермального барьера и значительно повышают риск развития сенсибилизации и ПА [25, 26].

Характеристика наиболее значимых генодерматозов

Рассматривая различные генодерматозы и возникающие при них нарушения эпидермального барьера, стоит отметить, что основой патогенеза транскутанной сенсибилизации с развитием наиболее частых IgE-опосредованных аллергических реакций является проникновение аллергена через эпидермальный барьер и его воздействие на кератиноциты эпидермиса. Кератиноциты, в свою очередь, экспрессируют в ответ ряд провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6, IL33, OX40L) с последующей индукцией врожденного иммунного ответа, а также тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [27]. Вышеперечисленные цитокины ответственны за стимуляцию созревания дендритных клеток, усиление

синтеза специфических для аллергических процессов провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL4, IL5, IL13, TNF α , CCL17, CXCR), активацию и поддержание дифференцировки Т-клеток по пути Th2-иммунного ответа [27, 28]. Первыми в эпидермисе антиген встречаются клетки Лангерганса, происходит его захват, процессинг и презентация, в ходе которых клетки Лангерганса превращаются в дендритные клетки и мигрируют через дерму в региональные лимфатические узлы, где происходит формирование приобретенного иммунного ответа за счет праймирования наивных Th0-лимфоцитов. Это приводит к инициации пролиферации Т-клеток преимущественно в сторону Th2-фенотипа и индукции специфических цитокинов (IL4, IL5, IL10, IL13), которые стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки [29, 30]. После этого аллерген-специфические IgE попадают в циркуляторное русло и фиксируются на высокоаффинных Fc ϵ -рецепторах I типа (Fc ϵ R1) тучных клеток и базофилов [31]. Проявления ПА возникают после связывания аллергена с IgE и дегрануляции эффекторных клеток с высвобождением биологически активных медиаторов из цитоплазматических гранул [31]. Важное значение также имеют формирующиеся в процессе сенсибилизации Т-клетки памяти, поддерживающие и вызывающие усиленный иммунный ответ на повторный контакт с антигеном [32, 33].

С нашей точки зрения, наиболее значимыми генодерматозами, ассоциированными с высоким риском развития аллергических реакций, которые могут встретиться в практике врача-дерматолога и педиатра, являются ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы, синдром Нетертона и другие ихтиозиформные эритродермии, пилинг-скин синдром, SAM-синдром (systolic anterior motion), а также врожденный буллезный эпидермолиз.

Ихтиозы — гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, основой патогенеза которой являются нарушения эпидермальной дифференцировки (компенсаторная гиперпролиферация кератиноцитов) и барьерной функции [34]. Проявляются ихтиозы, как правило, генерализованной, стихающей с возрастом эритродермией, распространенным шелушением, образованием толстых грязно-серых чешуек-корок, трещинами и повышенным риском развития вторичной инфекции [34]. Известны мутации более 50 генов, влияющие на различные функциональные уровни эпидермального барьера: сообщается о нарушении репарации ДНК, биосинтеза липидов, межклеточной адгезии, а также процессов десквамации [35]. Крайне важным структурным белком эпидермиса является филаггрин, необходимый для правильного формирования ороговевающей оболочки («рогового конверта») за счет связывания кератиновых филаментов на границе зернистого и рогового слоя, а также удержания межклеточных липидных и белковых структур [37]. В верхней части рогового слоя филаггрин разлагается до свободных аминокислот и превращается в уроганиновую (urocaninic acid, UCA) и пирролидинкарбоновую (pyrrolidine carboxylic acid, PCA) кислоты, которые поддерживают гидратацию рогового слоя за счет формирования натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), защищают от ультрафиолетового излучения и участвуют в поддержании кислого pH кожи [36]. Особый интерес представляет факт того, что мутация гена *FLG* приводит к развитию не только вульгарного ихтиоза, но еще и атопического дерматита [38]. Ввиду этого показательна работа S. Brown и соавт., где была выявлена прямая связь между потерей функции филаггрина и развитием IgE-опосредованной ПА на

арахис [20]. Также стоит упомянуть про ламеллярный ихтиоз из группы редких аутосомно-рецессивных врожденных ихтиозов, вызванных мутациями таких генов, как трансглутаминаза-1 (*TGM-1*), эпидермальная липоксигеназа-3 (*ALOXE3*) и 12R-липоксигеназа (*12R-LOX*). Фермент трансглутаминаза-1 необходим для образования «рогового конверта» путем сшивания структурных эпидермальных белков друг с другом (лорикрина, инволюкрина, филаггрина и др.), также данный фермент играет роль в образовании «липидного конверта» за счет объединения внеклеточных церамидов с инволюкрином [37]. Тогда как эпидермальная липоксигеназа-3 и 12R-липоксигеназа принимают непосредственное участие в окислительной трансформации линолевой кислоты в гепоксипин и триоксипин с высвобождением ω -гидроксиацилцерамида, необходимого для формирования «липидного конверта» [39].

Синдром Нетертона клинически проявляется врожденной ихтиозиформной эритродермией, «бамбуковой» дистрофией волос и ассоциирован с различными аллергическими заболеваниями. В основе синдрома лежит нарушение механизма десквамации кератиноцитов рогового слоя в результате мутации гена лимфоэпителиального ингибитора сериновой протеазы Kazal типа 5 (*SPINK5*), который кодирует белок LEKTI, ингибирующий сериновые протеазы эпидермиса [40]. Недостаточность функции LEKTI ведет к гиперактивности калликреиновых протеаз (KLK-5, KLK-7, KLK-14), деградации десмосомных белков десмоглеина-1 и десмоплакина и преждевременному протеолизу корнеодесмосина, что выражается ускоренным отторжением корнеоцитов [41]. Вследствие этого нарушается целостность рогового слоя кожи, что приводит к потере ее барьерной функции [41]. Оказывается, что неконтролируемая активность KLK-5 также связана с усилением аллергических реакций путем индукции активируемого протеазой рецептора-2 (PAR-2) и передачей регуляторных сигналов посредством транскрипционного фактора NF- κ B в ядро кератиноцитов [42]. Это, в свою очередь, приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов IL1 β , IL8, TNF α , TSLP и девиации иммунного ответа в сторону Th2-типа с развитием аллергических реакций [41, 42].

Другой похожей на синдром Нетертона патологией является **синдром отслаивающейся кожи**, а точнее, генерализованная форма пилинг-скин синдрома типа B. Заболевание характеризуется наличием гомозиготной нонсенс-мутации в гене *CDSN*, ответственном за экспрессию белка корнеодесмосина — основного компонента десмосом корнеоцитов, поддерживающего клеточную адгезию и обеспечивающего тем самым прочность эпидермиса [43]. Клинически синдром, как правило, проявляется генерализованным шелушением кожного покрова в совокупности с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, ПА) [43, 44].

Одним из редких и крайне опасных для жизни наследственных заболеваний является **синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения**, или SAM-синдром (severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome). Причинами являются гомозиготная биаллельная мутация гена десмоглеина-1 (*DSG-1*) или гетерозиготная миссенс-мутация гена десмоплакина (*DSP*), которые так же, как и в пилинг-скин синдроме, влияют на функцию корнеодесмосом, являясь их составной частью [45, 46]. Отсутствие экспрессии *DSG-1* или *DSP* приводит к аномальной клеточной адгезии и неправильно сфор-

мированным десмосомам в верхних слоях эпидермиса, что влечет нарушение барьерной функции, вследствие чего иммунная система подвергается ненормальной стимуляции с развитием множественных аллергических реакций [45, 46]. Также нельзя исключить тот факт, что дефицитные по DSG-1 кератиноциты в результате нарушения межклеточных связей могут экспрессировать ряд аллергоспецифических провоспалительных цитокинов (IL5, TNF α , TSLP), ответственных за развитие иммунного ответа преимущественно по Th2-типу [45].

Отдельного внимания заслуживает одно из самых обсуждаемых в последнее время наследственных заболеваний — **врожденный буллезный эпидермолиз** (ВБЭ). Заболевание проявляется как спонтанным возникновением пузырей на коже и слизистых оболочках, так и их появлением при минимальных механических воздействиях в результате нарушения межклеточных связей на уровне эпидермиса или дермо-эпидермального соединения [47]. Одной из наиболее тяжелых форм заболевания является дистрофический буллезный эпидермолиз, характеризующийся разрешением пузырей и эрозий с образованием рубцовой ткани и милиумов [47]. Также данная форма часто сопровождается дистрофией ногтевых пластин вплоть до полного их отсутствия и различными сопутствующими заболеваниями (кариес, стриктуры пищевода, формирование контрактур, псевдосиндактилий и др.) [47, 48]. Для дистрофического ВБЭ характерен молекулярный дефект на уровне синтеза коллагена VII типа, вызванный мутациями в гене *COL7A1*. Функция коллагена VII типа заключается в обеспечении стабильности дермо-эпидермального сочленения [48]. При нарушении синтеза коллагена VII типа происходит образование субэпидермального пузыря под плотной (темной) пластинкой базальной мембраны, который затем — при повторной травматизации или спонтанно — вскрывается с образованием эрозивной поверхности, вследствие чего повышается риск транскутанной сенсибилизации с развитием аллергических реакций [48, 49].

Представляем вашему вниманию клинические случаи, демонстрирующие развитие сенсибилизации при различных генодерматозах.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический пример № 1

Пациент М., 1 год 3 мес. Жалобы на интенсивный зуд, шелушение, образование корок, отсутствие эффекта от проводимого лечения.

Из анамнеза известно, что ребенок родился с проявлениями эритродермии. По месту жительства был поставлен диагноз десквамативной эритродермии Лейнера–Муссу. Лечение включало использование системных и топических глюкокортикостероидов, десенсибилизирующих препаратов; был проведен курс антибиотикотерапии с незначительным положительным эффектом. В возрасте 5 мес выполнено патоморфологическое исследование биоптата кожи: в препарате умеренно выраженный акантоз эпидермиса, умеренный кератоз с очаговым паракератозом. Зернистый слой дифференцирован, местами несколько утолщен. Очаговый экзцитоз единичных гистиоцитов в шиповатом слое эпидермиса. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы скудные скопления гистиоцитов и лимфоцитов. Коллагеновые волокна дермы без признаков структурных изменений. Данные изменения соответствовали картине ихтиозiformной эритродермии. По месту жительства было проведено лечение с использованием десенсибилизирующих препаратов, топических средств, содержащих

Рис. 1. Пациент М., 1 год 3 мес: субтотальная эритродермия, в области лица выраженное крупнопластинчатое шелушение, в области щек незначительное мокнутие, инфильтрация в периоральной области. На коже волосистой части головы наслоения корок, обильное мелкопластинчатое шелушение, волосы истончены, редкие

Fig. 1. Patient M., 1 year 3 months: subtotal erythroderma, significant macrolaminar desquamation on the face, slight weeping on cheeks, infiltration in peri-oral area. There are crusts, heavy fine desquamation on the skin of the hairy part of the head, hair is thinning and sparse



салициловую кислоту, и эмолентов — с незначительной положительной динамикой.

Осмотр при поступлении: ребенок умеренно отстает в физическом развитии (нанизм смешанного генеза); кожный патологический процесс распространенный — поражено более 60% кожного покрова, представлен субтотальной эритродермией, корками, глубокими, болезненными трещинами, эрозиями с явлением мокнутия; отмечается генерализованное крупно- и среднепластинчатое шелушение (рис. 1).

В связи с длительным волнообразным течением кожного патологического процесса, торпидностью к различным методам лечения было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявлен нуклеотидный вариант g.147498015dup в гомозиготном состоянии в гене *SPINK5*; поставлен диагноз: «Синдром Нетертона».

Для определения дальнейшей тактики ведения ребенка был консультирован также педиатром, аллергологом и диетологом. По решению специалистов проведен комплексный тест с определением аллергенспецифических IgE ImmunoCAP: выявлено повышение концентрации sIgE к следующим аллергенам (kUA/l): к коровьему молоку — 25,2, очень высокий уровень (IV); к пшенице — 12,6, умеренно высокий (III); гречихе — 1,7, средний (II); яичному

желтку — 1,66, средний (II). По результатам консультаций и лабораторных обследований установлен окончательный диагноз: «Синдром Нетертона. Пищевая аллергия. Хроническая белково-энергетическая недостаточность». Проведена коррекция терапии и режима питания. На фоне проводимой терапии и коррекции диеты отмечалась выраженная положительная динамика: уменьшение эритемы, инфильтрации, шелушения, наблюдалось отторжение корок, эпителизация эрозий. Значительно уменьшилось чувство зуда.

Клинический пример № 2

Пациент С., 3 года 6 мес. Жалобы на сильный зуд и болезненные ощущения в области высыпаний.

Анамнез болезни. Ребенок имеет установленный диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма». С возраста 2 лет у ребенка на фоне основного заболевания появились первые признаки атопии: усилился зуд, появились эритематозно-папулезные высыпания, отмечалось мокнутие, мелкопластинчатое шелушение, что привело к утяжелению основного заболевания в виде возникновения новых пузырей, эрозий, усиления болезненных ощущений.

При осмотре: умеренное отставание в физическом развитии, обусловленное основным заболеванием; кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер с вовлечением кожного покрова туловища и конечностей, представлен пятнами, пузырями с прозрачным и геморрагическим содержимым, папулами, эрозиями (некоторые из них с признаками мокнутия), корками смешанного характера, чешуйками; отмечаются лихенификация сгибов верхних и нижних конечностей, рубцовые изменения в области бывших высыпаний и отсутствие ногтей (рис. 2).

При проведении клинико-лабораторных исследований в крови был обнаружен высокий уровень общего IgE (> 2500 Ед/мл). В связи с отставанием в росте, низкими показателями массы тела ребенок был проконсультирован у аллерголога и диетолога: рекомендовано провести исследование ImmunoCAP с определением аллергенспецифичных IgE с целью подбора правильного режима питания и нутритивной поддержки. Методом ImmunoCAP было выявлено повышение концентрации sIgE к следующим аллегенам (кUA/l): к пшенице — 34,6, очень высокий уровень (IV); коровьему молоку — 23,1, очень высокий (IV); казеину — 10,4, умеренно высокий (III); клейковине — 11,7, умеренно высокий (III); картофелю — 2,3, средний (II); овсу — 2,2, средний (II). По результату анализа проведена повторная консультация специалистов. Окончательный диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма. Атопический дерматит, детская стадия, распространенная форма, среднетяжелое течение, неполная ремиссия. Пищевая аллергия. Хроническая белково-энергетическая недостаточность». Даны рекомендации по терапии, режиму питания, назначена необходимая нутритивная поддержка. После коррекции терапии и режима питания наблюдалась выраженная положительная динамика в виде регресса высыпаний (уменьшение эритематозного компонента, эпителизация эрозий, отсутствие новых экскориаций, отторжение корок) уменьшения чувства зуда и болезненности. Отмечалась прибавка массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение распространенности аллергических болезней и их осложнений является настоящей пан-

Рис. 2. Пациент С., 3 года 6 мес: в области сгибов верхних конечностей высыпания представлены лихенификацией и единичными пузырями с прозрачным содержимым, часть из которых вскрылась с образованием эрозий, некоторые покрыты геморрагическими корками, эритематозными пятнами, склонными к слиянию

Fig. 2. Patient S., 3 years 6 months: there is rash in the bends of upper limbs, it is presented with lichenification and single vesicles with clear fluid, some of these vesicles have been lanced forming erosions, some others are covered with haemorrhagic crusts, erythematous patches which are usually consolidating



демией XXI века. Проявления аллергии могут утяжелять течение или изменять клиническую картину кожных болезней, а иногда приводить к летальному исходу. Аллергические болезни зачастую ассоциированы с различными генодерматозами и являются следствием дисфункции эпидермального барьера с последующим развитием транскутанной сенсibilизации.

Рассматриваемая в данной статье пищевая аллергия не только осложняет течение кожного патологического процесса, но и приводит к ухудшению общего статуса больных, задержке развития и отставанию массо-ростовых показателей за счет нутритивной недостаточности, дефицита микроэлементов. Именно поэтому так важен мультидисциплинарный, индивидуальный подход к каждому пациенту и понимание картины заболевания в целом, что поможет в постановке окончательного диагноза и выработке правильной тактики лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Д.В. Фёдоров, Р.А. Иванов, А.А. Савёлова, Л.А. Опрятин, В. Ахмад подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Dmitrii V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Leonid A. Opryatin, W. Ahmad confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Д.В. Федоров

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

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sicherer SH, Allen K, Lack G, et al. Critical issues in food allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics*. 2017;140(2). pii: e20170194. doi: 10.1542/peds.2017-0194.
2. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, et al. Overview of evidence in prevention and aetiology of food allergy: a review of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5781–5806. doi: 10.3390/ijerph10115781.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291–307; quiz 308. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
4. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1168–1176. doi: 10.1056/NEJMc1611971.
5. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594–602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
6. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):986–988. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.029.
7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62–75. doi: 10.1111/all.12305.
8. Loh W, Tang ML. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). pii: E2043. doi: 10.3390/ijerph15092043.
9. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1216–1219.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.018.
10. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6). pii: e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235.
11. Loke P, Koplin J, Beck C, et al. Statewide prevalence of school children at risk of anaphylaxis and rate of adrenaline autoinjector activation in Victorian government schools, Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):529–535. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.014.
12. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int*. 2010;52(5):820–824. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03166.x.
13. Yu W, Freeland DM, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751–765. doi: 10.1038/nri.2016.111.
14. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):315–326. ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.008.
15. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622.
16. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–

2000. *Acta Paediatr*. 2007;94(6):689–695. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01966.x.

17. Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(1):87–102. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.002.

18. Worbs T, Bode U, Yan S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 2006;203(3):519–527. doi: 10.1084/jem.20052016.

19. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, et al. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):11–19. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.005.

20. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.

21. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, 2018. [*Pishchevaya allergiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa2018.pdf. Ссылка активна на 12.04.2019.

22. Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):923–925. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.665.

23. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):164–170. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.007.

24. Amagai, Masayuki. The three musketeers of the epidermal barrier and atopic diseases. *Cornea*, 2014, November. 2014;33:S9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000231.

25. Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S258–263.

26. Bertelsen RJ, Faeste CK, Granum B, et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes — a potentially important source of allergen exposure. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):142–149. doi: 10.1111/cea.12231.

27. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. *Children (Basel)*. 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382.

28. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416.

29. Berin MC, Shreffler WG. T(h)2 adjuvants: implications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1311–1320; quiz 1321–1322. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.023.

30. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120–1131.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.006.

31. Lexmond WS, Goettel JA, Sallis BF, et al. Spontaneous food allergy in Was-/- mice occurs independent of FcεRI-mediated mast cell activation. *Allergy*. 2017;72(12):1916–1924. doi: 10.1111/all.13219.
32. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Mirchandani N. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*. 2006;176(7):4431–4439. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4431.
33. Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev*. 2002;82(1):97–130. doi: 10.1152/physrev.00023.2001.
34. Craiglow BG. Ichthyosis in the newborn. *Semin Perinatol*. 2013;37(1):26–31. doi: 10.1053/j.semperi.2012.11.001.
35. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
36. Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control*. 2006;34(10, Suppl):S98–S110. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.295.
37. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
38. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):472–477. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x.
39. Takeichi T, Okuno Y, Saito C, et al. Congenital ichthyosis and recurrent eczema associated with a novel ALOXE3 mutation. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):532–533. doi: 10.2340/00015555-2549.
40. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. *J Invest Dermatol*. 2002;118(2):352–361. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01603.x.
41. Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell*. 2007;18(9):3607–3619. doi: 10.1091/mbc.e07-02-0124.
42. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009;206(5):1135–1147. doi: 10.1084/jem.20082242.
43. Oji V, Eckl KM, Aufenvenne K, et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):274–281. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.005.
44. Israeli S, Zamir H, Sarig O, et al. Inflammatory peeling skin syndrome caused by a mutation in CDSN encoding corneodesmosin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):779–781. doi: 10.1038/jid.2010.363.
45. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739.
46. McAleer MA, Pohler E, Smith FJ, et al. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plakoin domain of desmoplakin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1268–1276. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.002.
47. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931–950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004.
48. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:275–284. doi: 10.2147/CCID.S54681.
49. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Пищевая аллергия у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2018. — Т.73. — №1. — С. 49–58. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Food allergy in children with inherited epidermolysis bullosa. the results of the observational study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(1):49–58. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn847.

Н.Н. Мурашкин^{1,2,3}, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Д.В. Федоров¹, Л.А. Опрятин¹, В. Ахмад⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

Особенности формирования эпидермального барьера и применение эмоленгов у недоношенных и детей раннего возраста

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 06.09.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

241

В статье представлены современные данные об особенностях строения кожи и формирования эпидермального барьера у недоношенных и детей раннего возраста. Приведены сведения, касающиеся изменений свойств кожного покрова — микрорельефа, гидратации, трансэпидермальной потери воды, кислотности, содержания естественного увлажняющего фактора, секреции кожного сала. Также уделено внимание роли сыровидной смазки в образовании зрелого эпидермального барьера и приведены данные об использовании смягчающих/увлажняющих средств.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, адаптация, новорожденные, недоношенные, сыровидная смазка, микрорельеф кожи, гидратация кожи, pH, NMF, ТЭПВ, эмоленги.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Ахмад В. Особенности формирования эпидермального барьера и применение эмоленгов у недоношенных и детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (4): 241–247. doi: 10.15690/pf.v16i4.2054)

Nikolay N. Murashkin^{1,2,3}, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Dmitri V. Fedorov¹, Leonid A. Opryatin¹, Wasel Ahmad⁴¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation⁴ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Kabardino-Balkarian Republic, Russian Federation

Features of the Formation of the Epidermal Barrier and the Use of Emollients in Premature and Young Children

The article presents modern data on the features of the structure of the skin and the formation of the epidermal barrier in premature and young children. Information is given regarding changes in the properties of the skin: microrelief, hydration, transepidermal water loss, acidity, content of the natural moisturizing factor, and sebum secretion. Attention is also paid to the role of vernix caseosa in the formation of a mature epidermal barrier and data on the use of emollients are provided.

Key words: epidermal barrier, adaptation, newborns, pre-term infants, vernix caseosa, skin microrelief lines, skin hydration, pH, NMF, TEWL, emollients.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Fedorov Dmitri V., Opryatin Leonid A., Ahmad Wasel. Features of the Formation of the Epidermal Barrier and the Use of Emollients in Premature and Young Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 241–247. doi: 10.15690/pf.v16i4.2054)

ВВЕДЕНИЕ

Первое, с чем сталкивается ребенок после рождения, — это новая и совершенно незнакомая для него окружающая среда со всевозможными ее факторами, к которым относятся солнечное излучение, температура, влажность и все многообразие окружающих новорожденного микроорганизмов. Эти, казалось бы, совершенно привычные для взрослого человека условия среды являются агрессивными для только что появившегося на свет младенца, вызывающими у него огромный стресс [1]. Первым органом, который принимает на себя этот «удар», обеспечивает защиту и помогает познавать новорожденному новый мир, является кожа. Резкий «переход» из влажной щелочной внутриутробной в постоянно изменяющуюся «враждебную» к новорожденному внешнюю среду, незрелость эпидермального барьера и анатомо-физиологические особенности кожи обуславливают соответствующие изменения, направленные на адаптацию к новым условиям и раздражителям [2].

Кожа детей отличается от органа у взрослых и имеет ряд своих особенностей, которые необходимо учитывать как при постановке диагноза, так и при назначении наружной терапии [3]. Вследствие того, что многие транзиторные состояния и возникающие патологические процессы (отличная от взрослых специфика течения болезни) могут быть напрямую связаны с особенностями строения кожи и ее функциональными «перестройками» в определенный период жизни ребенка, важно уметь правильно оценить и, при необходимости, провести соответствующее лечение с учетом таких аспектов, как форма наружного лекарственного средства, фармакологические свойства активного вещества, наличие и возможное влияние дополнительных/вспомогательных компонентов препарата (вещество, используемое в качестве основы; стабилизаторы, консерванты, эмульгаторы, ароматизаторы, различные добавки) [4]. Таким образом, оказание рациональной терапии и осуществление ежедневного правильного ухода за кожей новорожденного при незнании этих особенностей невозможно.

КОЖА: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Кожа является самым большим и многофункциональным органом человеческого тела, обеспечивающим защитную/барьерную, рецепторную, иммунологическую, терморегуляторную, выделительную и метаболическую функции; также кожа поддерживает гомеостаз всего организма [5]. Сложное строение кожи, ее физико-химические свойства и специфика иммунного ответа направлены по большей части на выполнение одной из важнейших функций — защитной. Особо важная роль отводится эпидермальному барьеру, состоящему из трех взаимодействующих между собой компонентов — рогового слоя, плотных контактов зернистого слоя эпидермиса (tight junctions, TJs) и клеточной сети Лангерганса, так называемого иммунологического барьера [6, 7].

Многие исследователи считают, что к моменту рождения кожа и эпидермальный барьер у доношенного новорожденного (гестационный возраст от 37 до 41 нед) сформированы практически полностью и могут компетентно выполнять свои функции, но это суждение спорно [8–10]. Несмотря на то, что с гистологической точки зрения созревание кожи новорожденного по большей части завершено, ее физико-химические свойства сформированы пока еще не до конца и полноценную защитную и другие функции на начальных этапах постнатального периода кожа обеспечить не может [11, 12].

Первое, что обращает на себя внимание при рождении ребенка, это наличие вязкой сыровидной смазки (Vernix caseosa), которая служит в качестве защитного покрытия кожи, или «естественного барьерного крема». В последнем триместре беременности после терминальной дифференцировки эпидермиса и формирования рогового слоя образуется первородная смазка, которая на 80% состоит из воды, белков (10%), липидов кожного сала (10%), а также антимикробных пептидов, лануго и корнеоцитов, заключенных в гидрофобный липидный матрикс [13]. Сыровидная смазка необходима для лучшей гидратации/увлажнения кожи, формирования кислого pH, обеспечения противомикробной/противогрибковой защиты и снижения потери тепла после рождения [14]. Интересно наблюдение G. Darmstadt и соавт., где продемонстрировано, что жирные кислоты, особенно линолевая, находящиеся в составе первородной смазки, обладают не только противовоспалительными свойствами, но еще и активируют рецепторы к пероксисомным пролифераторам альфа (PPARα), ускоряя тем самым образование зрелого эпидермального барьера [15].

G. Stamatas и соавт., изучая микроскопическую структуру поверхности кожи младенца и взрослого, получили сравнительные данные о микрорельефе кожи: оказалось, что у младенцев сеть линий микрорельефа более плотная, так называемые островки корнеоцитов по размеру меньше, а гидратация рогового слоя выше по сравнению со взрослыми (старше 18 лет) [11]. Толщина слоев эпидермиса и количество клеток в них тоже отличаются: так, у младенцев в возрасте от 6 до 24 мес толщина рогового слоя тоньше примерно на 30%, а эпидермиса — на 20% по сравнению со взрослыми [16]. Значительно меньшую толщину рогового слоя имеют недоношенные дети, в результате чего страдает барьерная/защитная функция эпидермиса. Кроме того, размер корнеоцитов и кератиноцитов зернистого слоя у младенцев в сравнении со взрослыми оказался меньше, но при этом данная особенность строения была компенсирована высокой скоростью пролиферации и дифференцировки [16]. Дерма у новорожденных тоньше — в ней отсутствует ретикулярный слой и снижено содержание белка эластина, а основным структурным компонентом является «эмбриональный» коллаген III типа, замещающийся уже в первый месяц жизни на «взрослый» коллаген I типа [17]. Также отмечается сглаженность сосочкового слоя и относительно большее количество клеток, участвующих в местном иммунном ответе [18].

Гидратация кожи зависит от возраста: если после рождения кожа новорожденного относительно сухая, то в течение первых 2–4 нед жизни наблюдается быстрое увеличение данного показателя вследствие адаптации к внешним условиям среды [2]. Увеличение гидратации может быть связано с формированием функциональной зрелости и повышением активности эккринных потовых желез [2]. Данная тенденция прослеживается у детей в возрасте от 8 до 24 мес, показатели гидратации кожи у которых выше, чем у взрослых [19]. Нормальный уровень гидратации рогового слоя позволяет предотвратить повреждение, уменьшить сухость и шелушение, тем самым обеспечивая защиту кожи [20]. Оценивая гидратацию у недоношенных новорожденных, стоит отметить, что у детей, родившихся до 30-й нед беременности, гидратация рогового слоя была больше, чем у недоношенных с гестационным возрастом более 30 нед, что, вероятнее всего, связано с неполным развитием первородной смазки, защищающей плод от внутриматочной мацерации [21].

Стоит также отметить роль естественного увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), который

имеет решающее значение в удержании воды и сохранении гидратации эпидермиса. J. Nikolovski и соавт. показали, что у детей в возрасте от 3 до 12 мес концентрация NMF, по сравнению со взрослыми, гораздо ниже [22], а значит, уровень гидратации рогового слоя менее зависим от количества NMF у детей до первого года жизни по сравнению со взрослыми [22]. Данные наблюдения заставляют задуматься о том, что в коже детей раннего возраста преобладают другие механизмы, регулирующие водный гомеостаз: вероятнее всего, ими являются анатомо-физиологические особенности в виде более тонкого рогового слоя, плотной структуры микро рельефа, а также высокой скорости дифференцировки и десквамации кератиноцитов [23].

Внутриклеточные липиды являются важными регуляторами гидратации рогового слоя, но, как ни странно, уровни общих липидов и кожного сала на поверхности кожи младенца низкие, что также указывает на незрелость эпидермального барьера. Так, P. Agache и соавт. выявили следующую закономерность изменения уровней кожного сала: в первую неделю после рождения наблюдается увеличение секреции кожного сала, достигающее уровня экскреции у взрослых. Этот факт во многом обуславливает возможность формирования младенческого себорейного дерматита. Однако к 6 мес жизни уровень кожного сала на поверхности кожи становится низким у младенцев обоих полов [24]. Полученные результаты позволили предположить, что перед родами происходит сильная стимуляция секреции кожного сала, которая, вероятнее всего, прекращается в момент или вскоре после рождения. В этой стимуляции рассматривается также активная роль андрогенов и дегидроэпиандростерона (dehydroepiandrosterone, DHEA) [24]. Секреция кожного сала остается относительно низкой и постоянной до наступления препубертатного периода, в процессе которого вместе с увеличением выработки половых гормонов наблюдается увеличение выделения кожного сала [24].

Показатель кислотности кожи новорожденного изначально (после родов) находится в интервале от 6,2 до 7,5 и зависит от воздействия амниотической жидкости (с pH = 7,4), низкого содержания NMF, незрелости ферментативной системы рогового слоя, а также отсутствия сформированной нормальной микрофлоры [25]. Однако в течение первых 4 дней происходит значительное снижение pH, продолжающееся на протяжении 3 мес: примерно тогда показатель pH достигает уровня 5,0–5,5, характерного для кожи взрослых (рис. 1) [25, 26]. В исследовании M. Visscher и соавт. показано, что сохранение первородной смазки в первые 24 ч после рождения ребенка способствует не только лучшей гидратации кожного покрова, но и более быстрому снижению pH и активному формированию гидролипидной мантии [14]. Становление кислого pH обусловлено образованием свободных жирных кислот, молочной кислоты и лактата в потовых железах, расщеплением церамидов, филагрина [27, 28]. Становление кислого pH — одно из важнейших изменений кожи новорожденного, способствующих созреванию и правильному формированию эпидермального барьера, изменению активности сериновых протеаз, отвечающих за деградацию корнеодесмосом и десквамацию корнеоцитов, а также контролю численности микробиоты кожи, подавлению роста патогенных микроорганизмов [29, 30].

Оценивая эпидермальный барьер у детей раннего возраста, следует понимать, что наиболее важным параметром, отражающим целостность и компетентность защитной функции кожного барьера, является уровень трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), оптимальные значения которого составляют до 8 г/м² в час [31]. При этом высокие показатели ТЭПВ указывают на незрелость эпидермального барьера и его функциональную недостаточность [32]. Так, например, у недоношенных новорожденных ТЭПВ намного выше, чем у доношенных, что также указывает на несостоятельность эпидермального барьера [33]. Параметры ТЭПВ зависят от внешних

Рис. 1. Показатели pH, NMF (естественный увлажняющий фактор) и гидратации кожи в зависимости от возраста [25, 26]

Fig. 1. Levels of pH, NMF (natural moisturizing factors) and skin hydration depending on the age [25, 26]

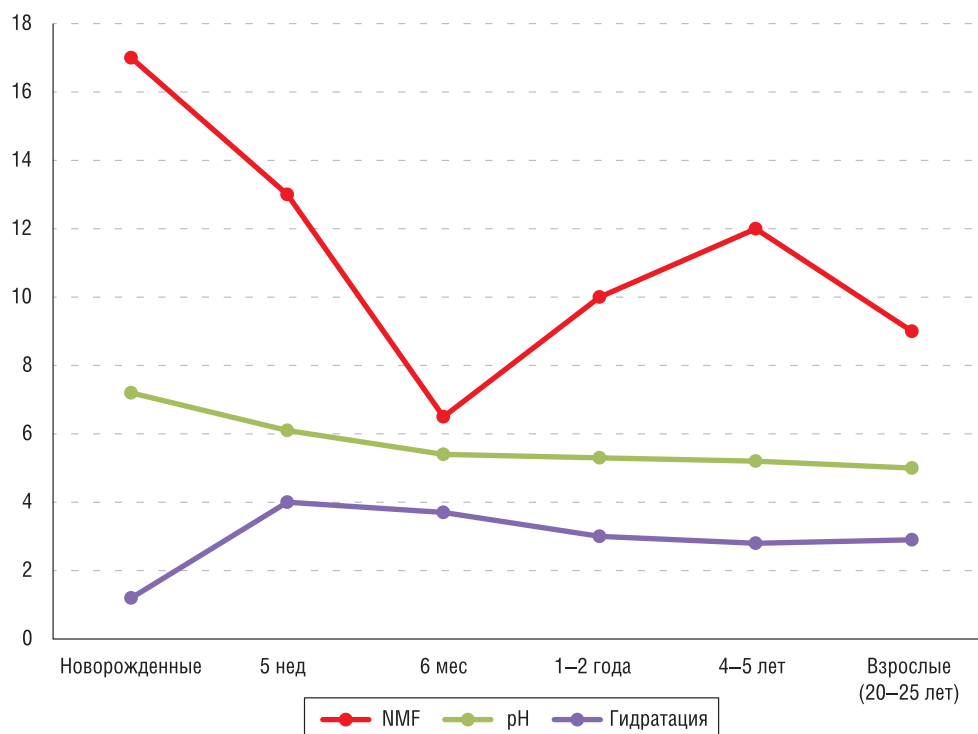
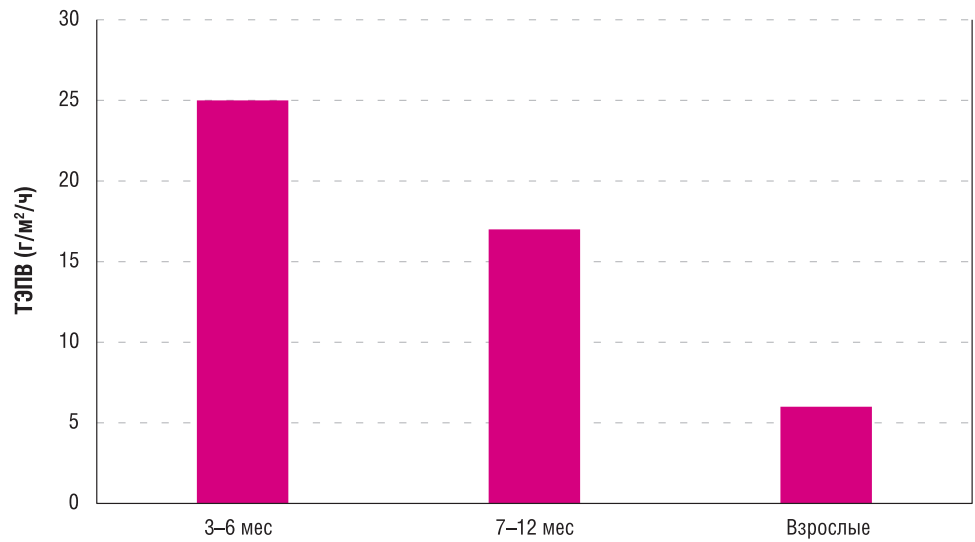


Рис. 2. Зависимость уровня ТЭПВ от возраста [22]
Fig. 2. TEWL level depending on the age [22]

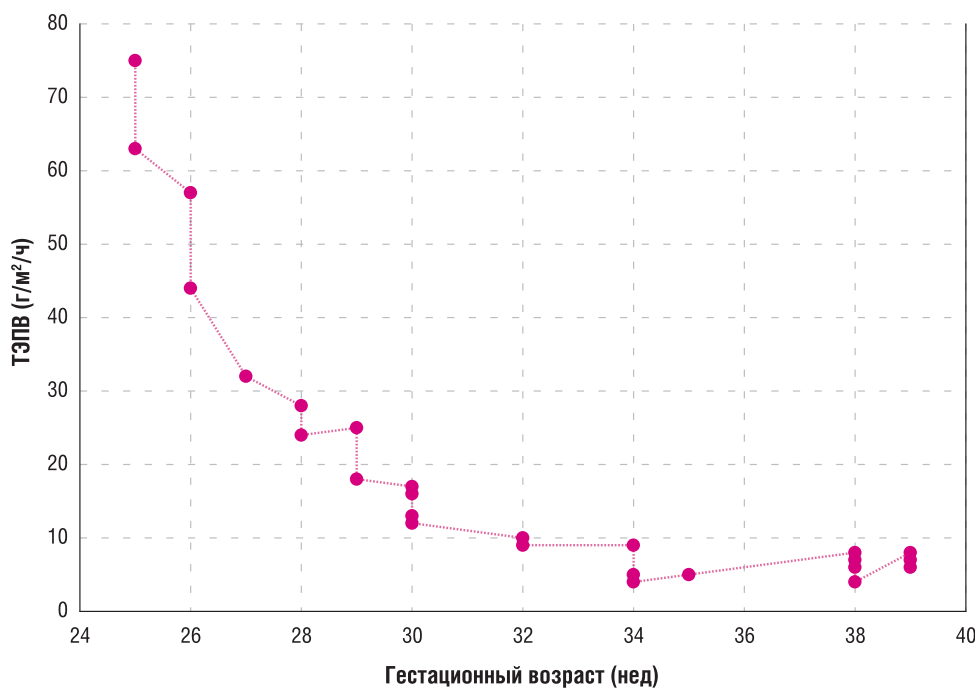


Примечание. ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды.
Note. TEWL — transepidermal water loss.

условий, анатомической области, выбранной в качестве места измерения, физической активности и состояния питания, поэтому выводы в различных исследованиях, сравнивающих ТЭПВ детей раннего возраста и взрослых, различаются между собой [34]. Так, в исследовании S. Saijo и соавт. [35] показано, что уровень ТЭПВ у младенцев выше, чем у взрослых, тогда как G. Yosipovitch и соавт. [36] высказали прямо противоположное утверждение. Тем не менее, имеются также данные, подтверждающие высокий уровень ТЭПВ у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми, что в совокупности с остальными вышеперечисленными факторами позволяет сделать вывод о незрелости эпидермального барье-

ра у новорожденного после родов и его функциональной некомпетентности (рис. 2) [22].
У недоношенных новорожденных созревание эпидермального барьера напрямую зависит от гестационного возраста и в среднем достигается через 2–4 нед постнатальной жизни (при гестационном возрасте > 25 нед) [11, 37]. Толщина рогового слоя и ТЭПВ у недоношенных детей также зависят от гестационного возраста: при сроке гестации до 26 нед роговой слой еще не сформирован, а значение ТЭПВ достигает максимальных значений — ~75 г/м² в час, которое постепенно уменьшается за счет созревания рогового слоя и эпидермального барьера (рис. 3) [20].

Рис. 3. Зависимость уровня ТЭПВ от гестационного срока [20]
Fig. 3. TEWL level depending on the gestation period [20]



Примечание. ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды.
Note. TEWL — transepidermal water loss.

На поверхности кожи у недоношенных со сроком гестации до 34 нед выявляются более высокие уровни содержания альбумина, IL1 α , IL6, IL8 и инволюкрина, обусловленные недостаточностью эпидермального барьера, что повышает предрасположенность к развитию воспаления [38, 39]. Именно поэтому крайне важно обеспечить и поддерживать барьерную функцию кожи, особенно у недоношенных новорожденных. Высокий уровень ТЭПВ у недоношенных способствует обезвоживанию, термической нестабильности и дисбалансу электролитов [40]. Так, исследования в Бангладеш показали, что массаж с применением эмолентов на основе вазелина или подсолнечного масла дважды в день снижал ТЭПВ и улучшал состояние кожи, что приводило к уменьшению смертности на 25–30% среди недоношенных детей (гестационный возраст < 33 нед), также наблюдалось снижение частоты внутрибольничных инфекций на 71% при использовании смягчающего средства на основе вазелина и на 41% в случае использования подсолнечного масла [41].

Такая тенденция отмечается и в других развивающихся странах [42, 43]. Стоит отметить, что в развитых странах подобные исследования показали смешанные результаты. Несмотря на то, что многие исследователи действительно наблюдали улучшение состояния эпидермального барьера при применении эмолентов, было также продемонстрировано, что после использования мазей на основе вазелина риск развития коагулазо-негативной стафилококковой инфекции у младенцев с гестационным возрастом < 37 нед или системного кандидоза у недоношенных с гестационным возрастом до 27 нед и низкой массой тела (< 1000 г), наоборот, увеличивался более чем в 3 раза, вероятнее всего, в результате создания окклюзии кожи или из-за отсутствия консервантов в средстве, что создает благоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов [44–46].

V. Kanti и соавт. в своем недавнем исследовании, проведенном в Германии, показали, что массаж с подсолнечным маслом может ухудшить созревание кожного барьера и увеличить ТЭПВ [47]. Напротив, в исследовании австрийских коллег показано, что использование крема с оливковым маслом (70% ланолина и 30% оливкового масла) положительно влияет на состояние эпидермального барьера у недоношенных детей, снижает риск возникновения дерматитов и даже превосходит эффективность смягчающего крема по типу «вода в масле» [48].

Нанесение на кожный покров эмолентов также важно у доношенных новорожденных, особенно в качестве предотвращения и/или лечения различных заболеваний, связанных с нарушением эпидермального барьера [10]. Наиболее частой проблемой младенцев и детей раннего возраста является пеленочный дерматит, характеризующийся островоспалительными высыпаниями на коже в области ношения подгузника, возникающими за счет создания окклюзии, трения, воздействия ферментов каловых масс и мочи, сдвига pH в щелочную сторону [10]. Одним из основных пунктов профилактики и лечения пеленочного дерматита является нанесение защитных и смягчающих кремов тонким слоем после каждой смены подгузника. Данные кремы должны иметь в составе такие ингредиенты, как оксид цинка, вазелин, ланолин, масло печени трески, диметикон, декспантенол (при условии отсутствия признаков кандидозной инфекции) [49]. Эмоленты защищают кожу в области подгузника, покрывая ее поверхность и создавая таким образом

дополнительный барьер между кожей и естественными выделениями, поставляют липиды, которые могут проникать в межклеточные пространства рогового слоя, тем самым предотвращая воздействие избыточной влаги, раздражителей и способствуя восстановлению липидного барьера эпидермиса [50].

Отдельного внимания заслуживает атопический дерматит (АтД). АтД является хроническим, воспалительным заболеванием кожи мультифакториальной природы, риск возникновения которого возрастает при дисфункции эпидермального барьера. При АтД происходит еще большее увеличение уровня ТЭПВ, изменение pH кожи, снижение уровня керамидов, увеличение проницаемости для патогенов/аллергенов, усиление бактериальной колонизации, нарушение местного иммунного ответа [10]. E. Simpson и соавт. провели открытое проспективное и рандомизированное контролируемое исследование, в которых показали, что применение эмолентов типа «масло в воде» с рождения является безопасной и эффективной стратегией в профилактике АтД и снижении риска развития транскутанной сенсibilизации [51, 52]. Обсуждается использование эмолентов «плюс», которые содержат активные ингредиенты (сапонины; флавоноиды и рибофлавин из экстрактов проростков овса, не содержащих белков; бактериальные лизаты *Aquaphilus dolomiae* или *Vitreoscilla filiformis*). A. Wollenberg и соавт. утверждают, что использование эмолентов «плюс» снижает тяжесть АтД, восстанавливает эпидермальный барьер и нормальную микробиоту кожи [53]. Кроме того, некоторые европейские рекомендации по лечению АтД у детей рекомендуют содержание конкретных ингредиентов в смягчающих средствах (вазелина, керамидов/предшественников керамидов и глицерина), а также предостерегают от применения эмолентов, содержащих мочевины, хлорид натрия и пропиленгликоль [54]. Так, S. Koppes и соавт. сообщили, что использование эмолента с содержанием керамидов и магния привело к значительному снижению SCORAD и уровня ТЭПВ, улучшилась гидратация кожи и возросло количество NMF [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сразу после рождения у новорожденного происходят различные структурные и функциональные «перестройки» кожи и ее придатков, направленные на адаптацию к новым условиям среды: созревание потовых желез, регуляция уровня секреции кожного сала, гидратации кожи, pH, NMF, ТЭПВ. Эти изменения необходимы для конечного формирования нормальной структуры и функциональной зрелости эпидермального барьера. Поскольку кожа младенцев продолжает созревание в течение первых лет жизни, важно соблюдение основных принципов ухода за кожей, а также использование специально предназначенных очищающих и увлажняющих средств, которые не должны нарушать кожный барьер, изменять pH или липидный состав кожного покрова, а, наоборот, должны быть направлены на поддержание эпидермального барьера, улучшение баланса липидов, жидкости и электролитов. Также следует помнить об особенностях кожи у недоношенных детей, применение эмолентов у которых необходимо для обеспечения функционального эпидермального барьера и снижения уровня ТЭПВ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Д.В. Федоров, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Л.А. Опрятин, В. Ахмад подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Dmitrii V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Leonid A. Opryatin, W. Ahmad confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Д.В. Федоров

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

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin physiology of the neonate and infant: clinical implications. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(10):587–595. doi: 10.1089/wound.2015.0642.
2. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
3. Fernandes JD, Machado MC, Oliveira ZN. Children and newborn skin care and prevention. *An Bras Dermatol*. 2018;86(1):102–110. doi: 10.1590/s0365-05962011000100014.
4. Nepalia A, Mathur N, Singh A. An overview of the harmful additives and contaminants possibly present in baby cosmetic products. *Int J Chem Sci*. 2017;15(2):127.
5. Sharma S, Hani Y. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. 2017;8:141.
6. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2015.48037.
7. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416.
8. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate*. 1986;49(2):74–80. doi: 10.1159/000242513.
9. Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):320–326. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00289.x.
10. Telofski LS, Morello AP, Mack Correa MC, Stamatas GN. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:198789. doi: 10.1155/2012/198789.
11. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
12. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al. Functional skin adaptation in infancy — almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol*. 2010;19(6):483–492. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
13. Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(5):875–881. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00134.x.
14. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*. 2005;25(7):440–446. doi: 10.1038/sj.jp.7211305.
15. Darmstadt GL, Mao-Qiang M, Chi E, et al. Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries. *Acta Paediatr*. 2002;91(5):546–554. doi: 10.1080/080352502753711678.
16. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125–131. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x.
17. Sriram G, Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur J Cell Biol*. 2015;94(11):483–512. doi: 10.1016/j.ejcb.2015.08.001.
18. Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatas GN, et al. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x.
19. Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(2):93–96. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.018002093.x.
20. Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol*. 2015; 33: 271–280. *Clin Dermatol*. 2015;33(3):271–280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.003.
21. Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA, et al. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa: corresponding ceramide pattern in vernix and fetal skin. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):194–201. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04584.x.
22. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
23. Visscher M. Infant skin research. In: Second annual joint meeting of the International Society of Bioengineering and the skin and the International Society for Skin Imaging. Philadelphia, PA; 2005.
24. Agache P, Blanc D, Barrand C, Laurent R. Sebum levels during the first year of life. *Br J Dermatol*. 1980;103(6):643–649. doi: 10.1111/j.1365-2133.1980.tb01686.x.
25. Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):256–262. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
26. Houben E, Hachem JP, De Paep K, Rogiers V. Epidermal ceramidase activity regulates epidermal desquamation via stratum corneum acidification. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(2):111–118. doi: 10.1159/000114872.
27. Puhvel SM, Reisner RM, Sakamoto M. Analysis of lipid composition of isolated human sebaceous gland homogenates after incubation with cutaneous bacteria. Thin-layer chromatography. *J Invest Dermatol*. 1975;64(6):406–411. doi: 10.1111/1523-1747.ep12512337.
28. Mauro T, Holleran WM, Grayson S, et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(4):215–222. doi: 10.1007/s004030050293.
29. Matousek JL, Campbell KL. A comparative review of cutaneous pH. *Vet Dermatol*. 2002;13(6):293–300. doi: 10.1046/j.1365-3164.2002.00312.x.
30. Scientific dossier Mustela: new discoveries on infant skin from the first days of life [Publié le 4 avr. 2014]. Available from: <https://>

fr.slideshare.net/MustelaMedical/dossier-scientifique-nouvelles-dcouvertes-sur-la-peau-saine-du-bb.

31. Kelleher MM, O'Carroll M, Gallagher A, et al. Newborn transepidermal water loss values: a reference dataset. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6):712–716. doi: 10.1111/pde.12106.
32. Levin J, Maibach H. The correlation between transepidermal water loss and percutaneous absorption: an overview. *J Control Release*. 2005;103(2):291–299. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.11.035.
33. Wilson DR, Maibach HI. Transepidermal water loss in vivo. Premature and term infants. *Biol Neonate*. 1980;37(3–4):180–185. doi: 10.1159/000241271.
34. Sedin G, Hammarlund K, Nilsson GE, et al. Water transport through the skin of newborn infants. *Ups J Med Sci*. 1981;86(1):27–31. doi: 10.3109/03009738109179207.
35. Saijo S, Tagami H. Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol*. 1991;8(2):155–159. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00308.x.
36. Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 1):105–108. doi: 10.1542/peds.106.1.105.
37. Rutter N, Hull D. Water loss from the skin of term and preterm babies. *Arch Dis Child*. 1979;54(11):858–868. doi: 10.1136/adsc.54.11.858.
38. Hirao T, Terui T, Takeuchi I, et al. Ratio of immature cornified envelopes does not correlate with parakeratosis in inflammatory skin disorders. *Exp Dermatol*. 2003;12(5):591–601. doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.00007.x.
39. Jiang YJ, Lu B, Crumrine D, et al. IL-1 α accelerates stratum corneum formation and improves permeability barrier homeostasis during murine fetal development. *J Dermatol Sci*. 2009;54(2):88–98. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.01.001.
40. Kusari A, Han AM, Virgen CA, et al. Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):16–23. doi: 10.1111/pde.13725.
41. Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, et al. Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh: a randomized, controlled, clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121(3):522–529. doi: 10.1542/peds.2007-0213.
42. Bharathi M, Sundaram V, Kumar P. Skin barrier therapy and neonatal mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(2):e355; author reply e355-6. doi: 10.1542/peds.2008-2307.
43. Darmstadt GL, Badrawi N, Law PA, et al. Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in Egypt: a randomized, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):719–725.
44. Al-Kharfy T, Ba-Abbad R, Hadi A, Al-Faleh K. Use of topical petroleum jelly for prevention of sepsis in very low-birthweight infants: a prospective, randomised controlled trial. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(3):194–197. doi: 10.1179/2046905514Y.0000000117.
45. Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041–1045. doi: 10.1542/peds.105.5.1041.
46. Conner JM, Soll RF, Edwards WH. Topical ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001150. doi: 10.1002/14651858.CD001150.pub2.
47. Kanti V, Grande C, Stroux A, et al. Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: a randomized controlled trial. *Dermatology*. 2014;229(3):230–239. doi: 10.1159/000363380.
48. Kiechl-Kohlendorfer U, Berger C, Inzinger R. The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):174–178. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00627.x.
49. Bonifaz A, Rojas R, Tirado-Sánchez A, et al. Superficial mycoses associated with diaper dermatitis. *Mycopathologia*. 2016;181(9–10):671–679. doi: 10.1007/s11046-016-0020-9.
50. Blume-Peytavi U, Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35 Suppl 1:s19–s23. doi: 10.1111/pde.13495.
51. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587–593. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.011.
52. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
53. Wollenberg A, Szepletowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. doi: 10.1111/jdv.15719.
54. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):36–65. doi: 10.1111/pde.13678.
55. Koppes SA, Charles F, Lammers L, et al. Efficacy of a cream containing ceramides and magnesium in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomized, double-blind, emollient- and hydrocortisone-controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(7):948–953. doi: 10.2340/00015555-2395.

Тезисы участников V конференции студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения»

От редакции: 9–10 ноября в РНИМУ им. Н.И. Пирогова состоится ежегодная V конференция студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения», посвященная памяти великих российских ученых-педиатров А.А. Колтыпина, Д.Д. Лебедева, П.А. Пономарёвой, Н.С. Кисляк.

Сегодня мы публикуем наиболее интересные тезисы, поступившие от молодых ученых в оргкомитет конференции.

Более подробную информацию о мероприятии можно найти на сайте РНИМУ им. И.М. Пирогова: <http://rsmu.ru/20779.html>

СЕКЦИЯ «ИНТЕРЕСНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА»

А.Я. Аведова, А.Д. Манаенкова

Научные руководители — к.м.н., доцент Л.Е. Ларина, к.м.н. Ю.А. Родина,

врач аллерголог-иммунолог А.Л. Хорева

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

Семейный случай тяжелого течения синдрома Вискотта–Олдрича

Актуальность. Синдром Вискотта–Олдрича — это генетическое заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией, экземой и первичным иммунодефицитом. Ранняя диагностика необходима для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Описание клинического случая. Пациенты 1 и 2 из монохориальной биамниотической двойни, 01.06.2011 г.р. В возрасте 2 лет обоим детям клинически установлен диагноз «Синдром Вискотта–Олдрича». У обоих в анамнезе atopический дерматит, рецидивирующие пневмонии, гнойные инфекции мягких тканей, хориоретинит, CMV, HHV6 и парвовирусная инфекция. У второго после перенесенного энцефалита — тетрапарез, алалия, эпилепсия. Уровень тромбоцитов в возрасте 2 нед — 80–111

тыс./мкл, в 6 лет — 4–15 тыс./мкл. В иммунограмме — повышение IgA (3,8–4 г/л) и снижение IgM (0,3–0,4 г/л), снижение уровня Т- и В-лимфоцитов. По результатам молекулярно-генетического исследования — мутация в причинном гене WAS (с.107_108delTT, Phe36T). После стабилизации соматического статуса пациентам была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, по результатам которой достигнута полная реконституция.

Заключение. Единственным радикальным методом лечения синдрома Вискотта–Олдрича является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Своевременно выполненная терапия позволила достигнуть у пациентов полной реконституции.

Н.С. Адалимова, А.А. Кудакеева, В.О. Русскин, А.М. Турчинец

Научный руководитель — д.м.н., профессор А.А. Холин

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

Перинатальный ишемический инсульт в бассейне левой среднемозговой артерии как следствие наследственной тромбофилии

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у детей — особо актуальная медико-социальная проблема современной медицины. Это обусловлено растущей распространенностью инсультов

у детей, высокой летальностью и тяжелыми неврологическими исходами, приводящими к ранней инвалидности. Именно поэтому особенно важна своевременная диагностика возможных причин, ведущих к развитию ОНМК.

Описание клинического случая. Пациент Н., 7 лет. Перинатальный анамнез отягощен: на 23-й неделе беременности у матери ОРВИ, на 30-й — анемия легкой степени; околоплодные воды мекониальные, плацента кальцифицирована. Мать — носитель генитального герпеса. В возрасте 1,5 мес неврологом отмечен тремор подбородка, повышение мышечного тонуса в проксимальных отделах конечностей. В 5 мес при повторном осмотре — ограничение движений правой верхней и правой нижней конечностей. Диагноз: «Перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), правосторонний гемипарез». Компьютерная томография (КТ): киста бледного шара слева, расширение левого бокового желудочка. С 08.2013 наблюдается в Российской детской клинической больнице (РДКБ; Москва). Осмотр невролога: правосторонний спастический гемипарез. Асимметрия сухожильных рефлексов D > S. Рефлекс Бабинского справа. Задержка когнитивного развития. Назначены терапия ботулотоксином А, кинезитерапия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ): последствия ОНМК левой перфоративной артерии. Генетический анализ: наследственная тромбофилия (гомозиготная мутация интегрин α -2 (C807T), гетерозиготные мутации коагуляционных факторов XII (C983A) и XIII (G103T), редуктазы метионин синтазы (A66G), ингибитора активатора плазминогена (5G(-675)4G)). На основании данных анамнеза и клинических исследований поставлен диагноз «Детский церебральный паралич, гемипаретическая форма (последствия перинатального инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии)». Сопутствующий диагноз: «Наследственная тромбофилия».

Заключение. Данный случай демонстрирует важность своевременной диагностики наследственных тромбофилий, особую роль генетического консультирования при планировании деторождения, а также важность комплексного подхода в терапии детей с перинатальными ОНМК.

О.О. Алавердян, Д.Н. Ибрагимова, М.В. Манучарян

Научный руководитель — к.м.н., врач-педиатр Г.Б. Мовсисян

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

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Редкий диагноз в педиатрии: синдром Швахмана–Даймонда

Актуальность. Представлен клинический случай диагностики редкой наследственной патологии — синдрома Швахмана–Даймонда, характеризующегося полиморфизмом симптомов, обусловленных экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гематологическими и костными нарушениями.

Описание клинического случая. Девочка А., 1 год, перинатальный анамнез отягощен угрозами прерывания беременности у матери, экстренными родами путем кесарева сечения в связи с обвитием пуповины и гипоксией. Анамнез болезни: с рождения анемия до 70 г/л, с 2 мес — нейтропения, с 4 мес — синдром цитолиза. В 6 мес потовый тест — отрицательный, снижение панкреатической эластазы кала до 15 мкг/г. Исключались муковисцидоз, лизосомные болезни накопления, вирусные гепатиты, целиакия. При осмотре: задержка физического развития, бледность кожи, стул разжиженный до 2 раз в сут. Клинический анализ крови: гемоглобин (Hb) 78 г/л, лейкоциты $3,78 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,04 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $0,21 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: аланинами-

нотрансфераза (АЛТ) 372 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 273 Ед/л. Анализ кала: эластаза < 50 мкг/г, выраженная стеаторея. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и КТ органов брюшной полости картина диффузных изменений поджелудочной железы по типу жировой дистрофии. Миелограмма: трехростковая цитопения. Цитогенетическое исследование: миелодиспластический синдром. Молекулярный анализ: в гене SBDS путем секвенирования нового поколения выявлены две мутации: g.66459197>G и g.66453458C>T, характерные для синдрома Швахмана–Даймонда. Противопоказана стимуляция костного мозга. Рекомендованы профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия до трансплантации костного мозга.

Заключение. Данный клинический случай подтверждает важность ранней диагностики синдрома Швахмана–Даймонда, что связано с полиморфным течением заболевания и многообразием клинических симптомов с развитием грозного проявления в виде миелодиспластического синдрома, отягощающего прогноз для жизни пациента и меняющего тактику его ведения.

В.А. Акопян, К.А. Степанян

Научный руководитель — д.м.н., профессор О.В. Иванова

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

Трудности диагностики атипичного течения периодической болезни у ребенка 11 лет

Актуальность. Периодическая болезнь (ПБ) — наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, возвратными приступами лихорадки и асептического полисерозита, развитием аутовоспалительного процесса, нарушением функции иммун-

ной системы. В связи с миграционными процессами и ростом межэтнических браков периодическая болезнь широко распространяется по территории нашей страны.

Описание клинического случая. Мальчик, 11 лет, в течение 2 лет предъявлял жалобы на боли в грудной

клетке, коленных суставах, повышение температуры до 39,5 °С. Появление симптомов спонтанное, приступообразное, с частыми рецидивами. Приступы длятся 1–2 дня. Все предки — армяне; родители здоровы. Обращение в больницу связано с рецидивом заболевания: торкалгия, артралгия (моноартрит правого коленного сустава), лихорадка 39 °С. Состояние средней тяжести. Живот мягкий, безболезненный. Небольшой отек мошонки слева. В крови лейкоцитоз, лимфоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов. Рентгенография органов грудной клетки: воспаление реберной плевры слева, плевральный выпот в левом реберно-диафрагмальном синусе. Генетическое исследование: компаунд-гетерозиготная мутация в гене *MEFV* хромосомы 16 (M694V/M680I, G/C).

Н.А. Артыкова, А.Х. Гумерова

Научные руководители — к.м.н., доцент Д.Р. Сабилова; к.м.н., доцент М.Р. Шайдуллина
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Ранняя ремиссия при врожденном гиперинсулинизме

250

Актуальность. Уровень глюкозы в первые часы после рождения имеет критическое значение. Мутации генов, вызывающие закрытие АТФ-зависимых K^{+} -каналов β -клеток поджелудочной железы, ведут к повышенной секреции инсулина и развитию гипогликемического состояния, характерного для врожденного гиперинсулинизма. Выраженная и/или длительная гипогликемия коррелирует с отдаленными неврологическими расстройствами.

Описание клинического случая. Пациент К., 10 мес, поступил на обследование в отделение эндокринологии с жалобами на задержку психомоторного и речевого развития. Из анамнеза: на 2-й день жизни появились тремор конечностей, гипорефлексия, мраморность кожи. Выявлена тяжелая гипогликемия — 1,21 ммоль/л, начато внутривенное введение раствора глюкозы. На 11-й день жизни поступил в отделение патологии новорожденных, так как не было положительной динамики на терапию раствором глюкозы. В результате обследования выставлен диагноз: «Врожденный гиперинсулинизм». Препаратом выбора при врожденном гиперинсулинизме

Особенность данного случая: одновременное поражение легких (экссудативный плеврит) и суставов (моноартрит); развитие нетипичного для периодической болезни отека мошонки. Типичные симптомы периодической болезни у данного пациента — ранняя манифестация болезни (до 20 лет), периодичность симптомов, признаки воспалительной реакции.

Заключение. Описанный случай показывает трудности диагностики периодической болезни при первых ее проявлениях. В этих случаях дифференциальная диагностика должна основываться на тщательном исключении болезней со сходной симптоматикой (острые воспалительные заболевания бронхолегочной системы, коллаgenoзы и др.).

является диазоксид. На фоне терапии достигнута нормогликемия. На 16-й день инсулиностатической терапии инфузионная терапия раствором глюкозы была отменена. На 30-й день от старта терапии развилось осложнение в виде легочной гипертензии, признаки неврологического дефицита сохранялись. После отмены диазоксида достигнуто гемодинамическое восстановление. Уровень гликемии без терапии до настоящего момента остается в пределах нормы.

Обсуждение. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) от 2015 г., с 1973 г. у детей первых месяцев жизни с врожденным гиперинсулинизмом зарегистрировано 11 случаев легочной гипертензии при приеме диазоксида.

Заключение. Представленный случай демонстрирует развитие редкого побочного эффекта препарата диазоксид и ранний возраст выхода в ремиссию при врожденном гиперинсулинизме с сохранением признаков неврологического дефицита.

А.А. Алипова

Научный руководитель — д.м.н. А.Н. Сурков
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация
Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Клинический случай аневризматического расширения левой ветви воротной вены у подростка

Актуальность. Аномалии развития воротной вены у детей встречаются довольно редко, что создает предпосылки к гиподиагностике этой патологии и неверной тактике ведения пациентов.

Описание клинического случая. Пациент С., 13 лет, поступил в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на боли в животе, астенический синдром. По месту жительства исключены аутоиммунный и вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, гемохроматоз.

Нами проведено комплексное обследование. По данным УЗИ — гепатомегалия, признаки диффузного паренхиматозного процесса в печени, замедление кровотока по воротной вене и печеночным венам, расширение левой ветви воротной вены. Результаты МРТ органов брюшной полости подтвердили локальное расширение левой ветви воротной вены в проекции круглой связки до 23 мм. Лапароскопическая биопсия печени: левая доля печени увеличена, отечна, синюшного цвета, структура диффуз-

но неоднородная, с подкапсульными кровоизлияниями. Морфологическое исследование биоптата печени: хронический гепатит низкой степени активности, цирроз печени.

Обсуждение. С помощью методов визуализации (МРТ) у подростка была выявлена врожденная сосудистая аномалия — аневризма левой ветви воротной вены, явившаяся причиной гемодинамических нарушений. Лапароскопическая биопсия печени позволила установить выраженные изменения структуры печени и предотвратить риск кровотечения из зоны биопсии,

что было бы невозможно при получении гепатобиоптата с помощью пункции. Морфологическое исследование подтвердило наличие цирроза, сформировавшегося в исходе длительно протекавшего гипоксического гепатита. Пациент направлен на ортотопическую трансплантацию печени.

Заключение. Представленный случай подтверждает важность комплексного обследования пациентов с неуточненным поражением печени, что позволит своевременно выработать верную тактику ведения и предотвратить риск развития угрожающих жизни осложнений.

П.И. Блиганов, А.А. Пиковская

Научный руководитель — д.м.н., профессор С.И. Полякова

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

Нарушение состава кишечной микробиоты у пациента с расстройством аутистического спектра

Актуальность. Одной из наиболее часто встречающихся жалоб у пациентов с расстройством аутистического спектра являются те или иные расстройства желудочно-кишечного тракта. По последним исследованиям, изменение в составе микробиоты кишечника у больных с расстройством аутистического спектра является одной из основных причин желудочно-кишечных расстройств и нарушения пищевого поведения.

Описание клинического случая. Пациент К., 6 лет. Жалобы: диспептические расстройства, нарушение пищевого поведения. До настоящего времени кашу ест из соски, яблоки, йогурты без добавок, появился интерес к шоколаду. Ложкой пользоваться не умеет, туалетные навыки частично сформированы. Впервые неустойчивый стул появился на первом году жизни, стал отказываться от еды. Находится на безглютеновой и безказеиновой (БГБК) диете с 6 мес. Детский аутизм с 1 года. По данным

анализов: снижение количества представителей кишечной микробиоты (лакто-, бифидобактерий). Проведено лечение: БГБК-диета, биопрепарат, содержащий лакто- и бифидобактерии. При повторном обследовании пациента через 1 мес наблюдались уменьшение проявлений диспептических расстройств, нормализация пищевого поведения и показателей лабораторных анализов.

Обсуждение. Определение и коррекция состава кишечной микробиоты у больных с расстройством аутистического спектра уменьшает проявления желудочно-кишечных расстройств и нормализует пищевое поведение.

Заключение. В основе диспепсии и нарушении пищевого поведения при расстройствах аутистического спектра могут лежать патологические изменения состава кишечной микробиоты. Ее нормализация стабилизирует работу желудочно-кишечного тракта и пищевое поведение.

А.Х. Булатова, Ж.А. Гагиева

Научные руководители — д.м.н., профессор Д.И. Садыкова; к.м.н., доцент Д.Р. Сабирова; врач-педиатр А.Р. Шакирова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Клинический случай семейной хиломикронемии у младенца

Актуальность. Семейная хиломикронемия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением функциональной активности липопротеинлипазы, характеризующееся гипертриглицеридемией за счет повышения уровня хиломикронов. Распространенность заболевания — 1–2 случая на 1 млн населения. В 5% случаев — развитие острого панкреатита с исходом в панкреонекроз.

Описание клинического случая. Девочка, 7 мес, поступила в педиатрическое отделение с жалобами на плохую прибавку в массе тела, изменения в анализе крови в виде хилеза. Впервые хилез выявлен в 6 мес (случайная находка). При осмотре: физическое развитие низкое, отставание в массе тела и росте (ниже 3-го

перцентиля). На плечах и в области лопаток — ксантомы. Гепатоспленомегалия. Стул ежедневный, замазкообразный. В биохимическом анализе крови повышение триглицеридов до 38 ммоль/л, холестерин на верхней границе нормы. При пробе с голоданием в течение 12 ч сыворотка крови разделилась на верхний кремоподобный слой хиломикронов и нижний — прозрачный. Семейный анамнез: у мамы хронический панкреатит, в возрасте 8 лет прооперирована по поводу панкреонекроза. Во время беременности отмечался хилез сыворотки крови. У дяди по линии матери — рецидивирующий панкреатит.

Обсуждение. Семейная хиломикронемия часто не диагностируется и не контролируется, несмотря на реци-

дивергующие панкреатиты, как и в нашем клиническом случае. На сегодняшний день не существует фармакологического лечения заболевания, основой терапии является специализированная диета с очень низким содержанием жира.

Заключение. В связи с редкой встречаемостью и частым развитием осложнений со стороны поджелудочной железы для данных пациентов актуальным является своевременная диагностика и назначение оптимальной диеты.

С.Ю. Брызгалина, А.Н. Корсунов, М.Ю. Милехина

Научный руководитель — к.м.н., доцент Л.Е. Ларина

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

Персистирующая артериальная гипертензия у ребенка с параганглиомой забрюшинного пространства, осложнившаяся ишемическим инсультом в бассейне левой и правой среднемозговых артерий и заднемозговой артерии справа

Актуальность. Феохромоцитома — опухоль мозгового слоя надпочечника из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины. Параганглиома — опухоль, состоящая из хромоаффинной ткани вегетативных ганглиев. Мозговой слой надпочечника — крупный параганглий, поэтому феохромоцитома — частный случай параганглиомы. Параганглиомы могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа, не продуцируя катехоламины. Примерно 80–85% опухолей хромоаффинной ткани являются феохромоцитомой, а 15–20% — параганглиомой.

Описание клинического случая. Ребенок 11 лет с диагностированной в 2014 г. эпилепсией получал противосудорожную терапию. С апреля 2018 г. мама отметила снижение массы тела у ребенка, потливость, полиурию, полидипсию. Противосудорожная терапия отменена. Через полгода — судороги с потерей сознания, госпитализация по месту жительства, при обследовании — некупирующаяся артериальная гипертензия (АГ). На КТ брюшной полости объемное образование

забрюшинного пространства и гидронефроз слева. На фоне персистирующей АГ 20.11.2018 — обширный ишемический инсульт. 26.11.2018 госпитализирован, принято решение об операции. На интраоперационной биопсии — феохромоцитома.

21.01.2019 госпитализирован для хирургического лечения: 24.01 — удаление новообразования и стентирование левой почки; 25.01 — облитерирующий тромбоз инфраренального отдела брюшной аорты, общих подвздошных артерий, подколенной артерии справа, артерии нижнего полюса левой почки, ишемия левой почки. Экстренная открытая тромбэктомия, резекция левой почки. Антикоагулянтная терапия. АГ после удаления феохромоцитомы сохраняется на фоне гипотензивной терапии.

Заключение. Персистирующая АГ у детей является не только важным симптомом, но и фактором риска развития инвалидизирующих осложнений. Необходимы своевременная диагностика и определение этиологии АГ у детей, назначение адекватной медикаментозной терапии.

А.А. Вольтер

Научные руководители — к.м.н., доцент И.Е. Турина; врач-неонатолог Н.В. Холоднова

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

Клинический случай тяжелого течения манифестной формы врожденной цитомегаловирусной инфекции

Актуальность. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) — заражение плода вследствие трансплацентарной передачи цитомегаловируса (ЦМВ), характеризующееся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм. ВЦМВИ является ведущей внутриутробной инфекцией, поражая, по данным Всемирной организации здравоохранения, от 0,3 до 3,0% новорожденных ежегодно.

Описание клинического случая. Ребенок от матери с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, наследственной тромбофилией. Беременность 4-я, на 21-й нед обнаружено повышение титра IgM к ЦМВ. На

3-м скрининге: многоводие, малый вес плода, L-образная почка, фетальная акинезия. Роды вторые самостоятельные на 30–31-й нед. Масса новорожденного 2090 г, на теле мелкоточечная сыпь, множественные пороки развития: артрогриппоз, L-образная почка, гипоплазия легких. Анализ крови на ЦМВ методом полимеразной цепной реакции — положительный. При переводе в ДГКБ № 9 на 3-и сут жизни состояние тяжелое за счет инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности на фоне врожденной пневмонии и гипоплазии легких, нарастающего синдрома угнетения ЦНС, коагулопатии, анемии, тромбоцитопении, гипербилирубинемии и множественных пороков развития. С рождения проводились искусствен-

ная вентиляция легких и кардиотоническая поддержка, антибактериальная, иммунокорригирующая, антигеморрагическая терапия. Вследствие развития полиорганной недостаточности состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, и на 5-е сут жизни после проведения реанимационных мероприятий была констатирована биологическая смерть. По данным аутопсии было обнаружено

поражение ЦМВ печени, ЦНС, поджелудочной железы, слюнных желез, почек и легких.

Заключение. Данный случай демонстрирует тяжелое течение ВЦВМИ при первичном инфицировании беременной, которое привело к формированию пороков развития у ребенка, полиорганному инфекционному поражению и стало причиной летального исхода.

Р.Н. Герасимов, А.А. Кучерявая

Научные руководители — д.м.н., профессор Д.И. Садыкова; к.м.н., доцент Д.Р. Сабирова
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Рестриктивная кардиомиопатия у ребенка

Актуальность. Рестриктивная кардиомиопатия (КМП) — редкое заболевание миокарда, при котором повышается давление наполнения желудочков и нарушается их диастолическая функция. Клинические проявления рестриктивной КМП могут варьировать, что зачастую приводит к несвоевременной диагностике.

Описание клинического случая. Больная С., 5 лет, поступила в отделение кардиоревматологии с жалобами на быструю утомляемость и одышку при небольшой физической нагрузке, малую прибавку массы тела. В возрасте 1 года 11 мес ребенку был выставлен диагноз «Рестриктивная кардиомиопатия, семейная форма. Недостаточность кровообращения IIБ ст. Суправентрикулярная экстрасистолия».

При проведении ДНК-диагностики выявлена мутация в гене *FLNC*, определенная как вероятно патогенная, но не описанная в используемых базах данных. Мутации

в гене *FLNC* могут приводить к одной из форм наследственной рестриктивной КМП с аутосомно-доминантным типом наследования. Из анализа родословной стало известно: бабушка пробанда по отцовской линии наблюдалась с диагнозом фибрилляции предсердий, умерла в 45 лет; дядя по линии отца страдал рестриктивной КМП, умер в 16 лет; отцу ребенка 32 года — диагностирована рестриктивная КМП.

Обсуждение. Ценность случая заключается в знании семейного анамнеза для ранней диагностики заболевания, подтвержденного при генетическом исследовании.

Заклучение. Знание семейного анамнеза и проведение генетического исследования чрезвычайно важны для ранней диагностики семейной формы рестриктивной КМП с целью своевременного назначения неспецифической терапии сердечной недостаточности и наблюдения за пациентом.

Э.И. Галиева, М.Т. Шакирова

Научный руководитель — к.м.н., доцент Д.Р. Сабирова
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Желудочковая пароксизмальная тахикардия у ребенка

Актуальность. Пароксизмальная желудочковая тахикардия является клинически значимой аритмией, способной привести к сердечной недостаточности, кардиогенному шоку, внезапной сердечной смерти у детей.

Описание клинического случая. Мальчик, 7 лет, поступил в отделение кардиореанимации в тяжелом состоянии с жалобами на выраженную слабость, боли в животе, учащенное сердцебиение. Кожные покровы бледные. Аускультативно в легких дыхание ослаблено. Тоны сердца ритмичные, приглушены, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 200–220 уд./мин. АД 80/50 мм рт.ст. Печень +4 см. Диурез снижен. На электрокардиограмме (ЭКГ) — тахикардия с широкими комплексами QRS с частотой 200 уд./мин. Эхокардиография (ЭхоКГ) выявила снижение сократительной функции миокарда левого желудочка, дилатацию всех полостей сердца, жидкость в полости перикарда. На УЗИ органов брюшной полости — гепатомегалия, расширение нижней полой вены и вен печени, серозный выпот. На чреспищеводной ЭКГ — тахикардия с широко-

ми желудочковыми комплексами с частотой 220 уд./мин, АВ-диссоциация. Установлен диагноз: «Желудочковая пароксизмальная тахикардия. Аритмогенная кардиомиопатия. Недостаточность кровообращения 2Б». Приступ желудочковой тахикардии купирован внутривенным титрованием амиодарона.

Обсуждение. На стандартной ЭКГ у пациента выявлена тахикардия с широкими комплексами QRS. Проведена чреспищеводная регистрация ЭКГ для дифференциальной диагностики тахикардии, поскольку позволяет лучше визуализировать АВ-диссоциацию, которая является одним из основных признаков желудочковой тахикардии на ЭКГ.

Заклучение. Продолжительный приступ пароксизмальной тахикардии привел к тяжелой сердечной недостаточности у ребенка. После чреспищеводной регистрации ЭКГ диагностирована желудочковая тахикардия, что позволило назначить адекватную антиаритмическую терапию и купировать жизнеугрожающую аритмию.

И.А. Гришуткина, А.А. Мельникова

Научный руководитель — к.м.н., доцент Е.И. Науменко

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

Опухоль сердца у новорожденного

Актуальность. Опухоли сердца — это редкие врожденные пороки развития. Около 85% всех новообразований составляют рабдомиома, фиброма и тератома. Конечно, ведущая роль в диагностике принадлежит ЭхоКГ.

Описание клинического случая. Новорожденный К. родился на сроке 38 нед весом 2820 г. Закричал сразу. Мышечный тонус умеренно снижен, рефлексы вызываются, но быстро истощаются. Частота дыхания 48/мин. Тоны сердца достаточно громкие, по левому краю грудины выслушивается средней интенсивности систолический шум. ЧСС 156/мин. В первые сутки после рождения проведена ЭхоКГ: в проекции верхней трети межжелудочковой перегородки и выходного отдела левого желудочка визуализируется объемное образование неправильной формы, длиной 11,4 мм, шириной в самой узкой части 5,0 мм, в широкой — 7,2 мм. Подвижная его часть расположена в выходном отделе левого желудочка, создает обструкцию с градиентом давления 39 мм рт.ст.

Дилатация полости правого предсердия, утолщение межжелудочковой перегородки. Пренатально при 1-м и 2-м скрининге патология не выявлена, третье УЗИ не проводили. На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 150/мин. Низкая амплитуда зубцов желудочкового комплекса в стандартных и однополюсных отведениях от конечностей. ЭКГ-признаки нагрузки на левый желудочек. Холтеровское мониторирование ЭКГ — в пределах возрастной нормы. Для исключения синдромальной формы опухоли (туберозного склероза) проведено ультразвуковое обследование других органов — печени, почек, селезенки, головного мозга. Объемные образования не выявлены. Учитывая наличие обструкции выходного отдела левого желудочка, ребенок направлен на консультацию в кардиохирургический центр для уточнения дальнейшей тактики ведения.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует необходимость полного проведения УЗ-скрининга пренатально.

254

Т.А. Гутырчик

Научный руководитель — д.м.н. Д.Ю. Овсянников; к.м.н., доцент Л.В. Пушко

Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Клиническое наблюдение пациента с RОННАD–синдромом

Актуальность. В соответствии с Международной классификацией расстройств сна ICSD-3 2014 г., RОННАD-синдром является разновидностью гиповентиляции, зависимой от сна, и представляет собой редкое генетическое заболевание, манифестирующее после 2 лет жизни у ранее здоровых детей. В мире насчитывается около 100 клинических наблюдений с данным синдромом.

Описание клинического случая. Девочка Е., с 2 лет жизни начала значительно прибавлять в весе (за 6 мес прибавка массы тела составила 5 кг). В 2 года 7 мес после контакта с больным острой респираторной вирусной инфекцией у девочки появились субфебрильная температура тела и сухой кашель. Через 4 дня температура повысилась до 38,0–41,0 °С, при этом самочувствие страдало незначительно. Амбулаторно, после двух курсов антибактериальной терапии положительной динамики не было, в связи с чем была госпитализирована в стационар с диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция.

Внебольничная пневмония?». При поступлении состояние тяжелое за счет интоксикации, лихорадки. Подкожно-жировой слой развит избыточно. Аускультативно в легких жесткое дыхание, выслушивались проводные и среднепузырчатые влажные хрипы. Тахипноэ до 64/мин. Сатурация крови кислородом (SpO₂) — 86–88%. По совокупности данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных данных был диагностирован RОННАD-синдром.

Обсуждение. Если постановка диагноза задерживается, клинические симптомы не предполагаются и не подвергаются адекватному лечению, больной ребенок, вероятно, будет страдать нейрокогнитивными нарушениями и подвергаться повышенному риску внезапной смерти.

Заключение. RОННАD-синдром в настоящее время является малоизвестным, но активно изучаемым заболеванием. Ввиду редкости и многогранности клинических проявлений RОННАD-синдром представляет для педиатров серьезную диагностическую проблему.

Т.А. Гутырчик, Н.А. Гутырчик

Научный руководитель — доцент Л.В. Пушко; врач-гастроэнтеролог В.В. Маткаш

Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Внекишечные проявления у пациента с болезнью Крона

Актуальность. Болезнь Крона представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии с системными и внекишечными осложнениями.

Описание клинического случая. Девочка С., 15 лет. С марта 2018 г. появились жалобы на слабость, жидкий стул с примесью крови до 3 раз/нед. В октябре 2018 г. — фебрильная лихорадка, выраженные

катаральные явления. Со 2-го дня заболевания появились множественные пустулы по всей поверхности тела. Несколько раз в день жидкий стул с примесью крови. Ребенок госпитализирован. В стационаре при лабораторном обследовании выявлена анемия, высокая воспалительная активность. Были исключены оппортунистические и кишечные инфекции; посевы с кожи роста не дали. Ребенок осмотрен врачом-дерматологом: выставлен диагноз «Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз». Проводилась гормональная и антибактериальная терапия. Выполнено эндоскопическое исследование с биопсией. Морфологическая картина эрозивного илеита, диффузного, умеренно выраженного хронического колита. На основании комплексного обследования был

поставлен диагноз: «Болезнь Крона толстой кишки, воспалительная форма, высокая степень активности (PCDAI 65 баллов), обострение».

Обсуждение. Для детей характерно более частое, чем у взрослых, развитие внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Иногда они предшествуют клинической картине болезни Крона, что затрудняет своевременную постановку диагноза.

Заключение. Во всем мире наблюдается рост частоты воспалительных заболеваний кишечника у детей, в особенности болезни Крона. Представленное заболевание существенно ухудшает качество жизни пациентов и требует дальнейшего усовершенствования существующих подходов к лечению.

А.Д. Гостюхина, Е.Д. Добронравова, Д.С. Сас

Научный руководитель — к.м.н., доцент Л.Е. Ларина

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

Случай сложной дифференциальной диагностики: ребенок с аплазией тимуса и гипопаратиреозом

Актуальность. Сложность дифференциальной диагностики генетических синдромов обусловлена схожестью их клинической симптоматики. Наиболее часто сочетание аплазии тимуса и гипопаратиреоза наблюдается при синдроме Ди Джорджи (делеция участка 22-й хромосомы), также включающем в себя врожденный порок сердца. Он встречается с частотой 1:4000–1:6000 детей. Реже встречаются синдромы, сопровождающиеся аплазией тимуса (Незелофа, Луи–Бара, «швейцарский синдром») и гипопаратиреозом (семейный изолированный гипопаратиреоз, гипомagneзиемия, аутосомно-доминантная гипокальциемия).

Описание клинического случая. В отделении эндокринологии Морозовской ДГКБ наблюдается мальчик С., 3 мес, с диагнозом «Идиопатический гипопаратиреоз». С возраста 2 нед наблюдаются судороги, резко сниженный уровень кальция; инструментально подтверждены аплазия тимуса и открытый артериальный проток. При поступлении в стационар уровень паратгормона 1,84 (норма 15–65) пг/мл, 25 ОН витамин D 49,6 (30–

100) нг/мл, кальций общий 1,61 (1,90–2,60) ммоль/л, кальций ионизированный 0,92 (1,0–1,30) ммоль/л. Была начата инфузионная терапия кальция глюконатом, перорально: альфакальцидол 2 раза в день, кальций карбонат/лактат 250 мг 3 раза/день. В дальнейшем у ребенка наблюдались лихорадка до 38,5 °С, симптомы инфекционного токсикоза, повышение уровня С-реактивного белка (220 мг/л) и скорости оседания эритроцитов, нейтрофилез, анемия (Hb до 80 г/л). Был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии септического шока. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии — кальций ионизированный 0,87 ммоль/л. Был единичный эпизод судорог, проводилась антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Хромосомный анализ на синдром Ди Джорджи — отрицательный. В данный момент в работе анализ на синдром Кенни–Каффи (мутация гена *TBC1* в 1-й хромосоме).

А.А. Демьянова

Научные руководители — к.м.н., доцент И.Е. Турина; врач-неонатолог Н.В. Холоднова

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

Поликистоз почек с врожденным гидронефрозом: клиническое наблюдение

Актуальность. Впервые в России описано клиническое наблюдение ребенка с поликистозом почек и врожденным гидронефрозом. У ребенка генетически подтвержденный аутосомно-доминантный тип поликистоза почек, который встречается с частотой 1:250–1000. В зарубежной литературе описан 1 клинический случай поликистоза почек с гидронефрозом, а также с двусторонним мегауретером, гипертрофией шейки мочевого пузыря.

Описание клинического случая. Мальчик В. у здоровой матери от 2-й беременности, на УЗИ в 16 нед выявлен гидронефроз слева; от вторых своевременных

самопроизвольных родов на 39-й нед. Состояние при рождении удовлетворительное, оценка по шкале APGAR 9/10 баллов, вес 3800 г, рост 52 см. На 4-е сут жизни ребенок переведен в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского. При осмотре обращало на себя внимание пальпируемое объемное образование (почка?) слева, +4 см из-под края реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез адекватный, общий анализ мочи без особенностей. Биохимические показатели крови в норме. Артериальная нормотензия. По УЗИ диагностированы поликистоз почек, пиелозектазия справа и подтвержден гидронефроз слева. Далее в течение 1 года жизни

проведено комплексное обследование: цистография — пузырно-мочеточниковый рефлюкс не выявлен; экскреторная урография и статическая нефросцинтиграфия — нефункционирующая левая почка, общее количество функционирующей паренхимы не снижено. В возрасте 1 года 4 мес выполнена плановая лапароскопическая нефрэктомия слева.

Е.Д. Добронравова, А.Д. Гостюхина, Д.С. Сас

Научный руководитель — к.м.н., доцент Л.Е. Ларина

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

Поздняя диагностика болезни Гоше

Актуальность. Болезнь Гоше — наиболее часто встречающаяся форма ферментопатий с аутосомно-рецессивным типом наследования, объединенных в группу лизосомных болезней накопления.

Описание клинического случая. Пациент В., 9 лет. В 2014 г. впервые обнаружена тромбоцитопения (до 126 тыс./мкл) с самостоятельным повышением числа тромбоцитов до нормальных значений. С 2016 г. у мальчика вновь развилась стойкая тромбоцитопения ($73\text{--}120 \cdot 10^9/\text{л}$) и отмечено появление экхимозов и петехиальной сыпи. В апреле 2017 г. обнаружена спленомегалия. В общем анализе крови от 15.03.2019 — тромбоциты по Фонио $122 \cdot 10^9/\text{л}$. 05.04.2019 обратились в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу. При поступлении — тромбоцитопения до $122 \cdot 10^9/\text{л}$ и спленомегалия. Были исключены онкогематологиче-

Обсуждение. У ребенка пренатально заподозрен и антенатально подтвержден гидронефроз слева на фоне основной патологии — поликистоза почек, который в дальнейшем послужил поводом для оперативного лечения.

Заключение. Данный случай представляет интерес для неонатологов, педиатров, нефрологов, урологов с точки зрения казуистики.

ская патология, иммунодефицитные состояния и портальная гипертензия. На основании полученных результатов обследований (бета-глюкоцереброзидаза до $0,54 \text{ мкм/л}$ в час, гексаилсфингозин до $592,3 \text{ нг/мл}$) верифицирован диагноз «Болезнь Гоше I типа». 06.05.2019 на основании результатов ДНК-диагностики диагноз подтвержден (в гене *GBA* обнаружены мутации). Инициирована плановая ферментозаместительная терапия препаратом велаглюцераза альфа в объеме 1200 ЕД . Рекомендованы ферментозаместительная терапия каждые 2 нед и контроль уровня тромбоцитов.

Заключение. В случае своевременного назначения терапии прогноз при болезни Гоше благоприятный. Однако, следует сохранять настороженность в отношении возможного развития геморрагического синдрома и разрыва селезенки.

А.Т. Егорская

Научный руководитель — д.м.н., профессор И.Ю. Карпова

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

Клинический случай изолированного холедохолитиаза у ребенка

Актуальность. Изолированный холедохолитиаз у детей — редкое патологическое состояние с распространенностью $0,13\text{--}0,22\%$.

Описание клинического случая. С 26.06.2019 по 11.08.2019 врачи (гастроэнтерологи, хирурги, педиатры, инфекционисты) шести клиник наблюдали пациента Д. 12 лет. Проведены клиничко-лабораторные и инструментальные исследования. Установлен диагноз «Холедохолитиаз, билиарная гипертензия, холецистопанкреатит, холестатический гепатит, гастродуоденит». В дебюте: боли в правом подреберье, тошнота, субиктеричность склер, эпизод ахолии стула, цитолитический синдром (АЛТ 530 Ед/л , АСТ 648 Ед/л), холестаза, острый (о.) панкреатит (амилаза 685 Ед). Исключен инфекционный генез (гепатиты А, В, С, лептоспироз, иерсиниоз). УЗИ (13.07): холецистит, холестаза, деформация, гипотония желчного пузыря. Фиброгастродуоденоскопия (27.07): гастрит. Медикаментозная терапия: висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), урсодезоксихолевая кислота (Урсосан), омепразол (Омез), панкреатин, дротаверин,

хлорпирамин. Синдромы не купировались. УЗИ (29.07): диффузные изменения печени, поджелудочной железы, острый холецистит, сладж, холедохолитиаз с билиарной гипертензией, 2 холедохолита, расширение Вирсунгова протока. Выполнены магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоУЗИ, эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией, последующей фрагментацией холедохолита с извлечением в двенадцатиперстную кишку (08.08). Послеоперационно: цефтриаксон, омепразол, фамотидин, дротаверин, октреотид. Абдоминальный и цитолитический синдромы купированы.

Заключение. Холедохолитиаз — редкое, сложно диагностируемое заболевание с абдоминальными болями, желудочно-кишечной регургитацией, цитолизом, холестазом, механической желтухой. УЗИ определяет тактику, сроки лечения, минимизацию риска развития осложнений, влияющих на качество жизни и органосохранность.

Л.В. Иванова

Научный руководитель — ассистент С.И. Мельник

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дефицит альфа-1-антитрипсина у ребенка: описание клинического случая

Актуальность. Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) — причина тяжелого наследственного заболевания, описание случаев которого у детей имеется на данный момент лишь в единичных публикациях.

Описание клинического случая. Пациент Р., 5 лет, находился на обследовании и лечении в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии. Из анамнеза: со вторых суток жизни — иктеричность кожи, сохранялась до 1,5 мес. В 3 мес — нарастание уровня трансаминаз в крови на фоне нормального билирубина (АЛТ 246 Ед/л, АСТ 320 Ед/л). Исключены вирусные гепатиты В, С, выявлена анемия (Hb 86 г/л, эритроциты $2,86 \times 10^{12}/л$), установлена внутриутробная инфекция с поражением печени. В 1 год 5 мес установлен диагноз дефицита альфа-1-антитрипсина — 54,6 мг/дл (норма 140–230 мг/дл). Фенотипически PiSZ. Обследован гепатологом, по эластографии печени: эластичность составляет 5,3 кПа. С двух лет жизни повторные эпизоды простых бронхитов. Бронхиальная обструкция

однократно без признаков острой респираторной инфекции. Риниты кратковременные, круглогодичные. Объективно: рост 104 см, нормостеник; аускультация легких — дыхание жесткое, выдох удлиннен, без хрипов. Проведены спиральная компьютерная томография грудной полости: участок линейного пневмофиброза в S1 правого легкого, парасептальная булла в S2 левого легкого; скарификационные кожные пробы: выявлена бытовая и эпидермальная сенсibilизация. При определении функции внешнего дыхания выявлены obstructивные нарушения. Проба с сальбутамолом положительная.

Обсуждение. Описанный клинический случай представляет диагностическую ценность в связи с редкостью данного заболевания у детей, характеризующегося вариабельной тяжестью течения и отсутствием специфической симптоматики.

Заключение. Необходимо повышать осведомленность о дефиците A1AT среди врачей.

У.А. Кадринова

Научный руководитель — д.м.н., профессор Н.Н. Миняйлова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Российская Федерация

Клинический случай нарушения половой дифференцировки у ребенка

Актуальность. У детей с нарушением строения наружных гениталий (нарушение половой дифференцировки) в клинической практике возможно неправильное определение фенотипического пола.

Описание клинического случая. В педиатрическое отделение поступил Артем, 1 год 4 мес, с неправильным строением наружных половых органов (НПО) с рождения, которое расценено детским хирургом как гипоспадия и двусторонний крипторхизм, и определен паспортный пол ребенка мужским. Результаты неонатального скрининга нет. Физическое развитие соответствует 2 годам. Телосложение диспропорциональное. Со стороны НПО: пенисообразный гипертрофированный клитор, большие половые губы гипопластичны, пальпаторно яички не определяются. В гормональном профиле: эстрадиол, тестостерон — норма, 17ОН-прогестерон увеличен в 100 раз, адренокортикотропный гормон (АКТГ) повышен. При УЗИ органов малого таза: тестикулы в малом тазу не визуализируются, эхо-призна-

ки формирования половых органов по женскому типу, гидрокольпос. Кариотипирование: кариотип нормальный женский (46 XX). Учитывая вирилизацию IV степени (шкала Прадер) НПО, результаты проведенных исследований, отсутствие сольтеряющего синдрома, выставлен диагноз: «Врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма». Назначена АКТГ-подавляющая терапия Кортефом и плановая клиторэктомия.

Обсуждение. Диагностическая ценность данного клинического случая заключается в необходимости контроля результатов неонатального скрининга у детей с неправильным строением НПО.

Заклучение. При неправильном строении НПО первым этапом является установление генетического пола — определение кариотипа. При невозможности быстрого проведения кариотипирования — рекомендовать выбор нейтрального имени. Соматический пол не должен определять хирург, в первую очередь необходима консультация эндокринолога.

Е.М. Каракай, Г.В. Иванов

Научные руководители — к.м.н., доцент А.В. Статова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Динамическое наблюдение за ребенком с синдромом Ди Джорджи

Актуальность. Синдром Ди Джорджи — это первичный иммунодефицит, характеризующийся аплазией или гипоплазией тимуса и паращитовидных желез, врожденными пороками сердца, лицевыми мальформациями. Встречаемость синдрома Ди Джорджи составляет 1:20 000.

Описание клинического случая. Девочка сразу после рождения госпитализирована для оперативного лечения тетрады Фалло, при обследовании выявлены аплазия тимуса, микроделеция участка 21q11 хромосомы 22 с аутосомно-доминантным типом наследования, установлен диагноз «Синдром Ди Джорджи». В послеоперационном периоде выполнены иммунограмма, исследование фосфорно-кальциевого обмена — изменений в показателях и костных мальформаций не выявлено. На протяжении полутора лет осуществляется наблюдение за состоянием здоровья ребенка с контролем иммунного статуса, биохимических показателей, проведены последующие этапы оперативного лечения по поводу тетрады Фалло.

Обсуждение. Прогноз для жизни пациентов с данным синдромом зависит от степени тяжести заболевания. При тяжелой форме высоки риски инфекционных, онкологических заболеваний, при легкой форме и эффективной заместительной терапии прогноз благоприятный. Дети с синдромом Ди Джорджи нуждаются в коррекции иммунного статуса и фосфорно-кальциевого обмена. У данного ребенка за 1,5 года наблюдения показаний к медикаментозной терапии не возникло. Девочка получает питание, богатое кисломолочными продуктами, витамин D 1000 МЕ/сут, вакцинируется по индивидуальному плану, растет и развивается по возрасту.

Заключение. Выявление аплазии тимуса, сочетающегося с пороками развития, требует углубленного обследования. Динамическое наблюдение, своевременные диагностика, коррекция врожденных пороков и лабораторных отклонений, вакцинация способствуют благоприятному течению заболевания.

Н.С. Коваленко

Научные руководители — д.м.н., доцент А.В. Бурлуцкая; к.м.н., доцент А.В. Статова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Клинический случай лимфомы Беркитта

Актуальность. У детей лимфома Беркитта составляет 30–50% от общего числа лимфом. В России встречается крайне редко, без лечения быстро прогрессирует и приводит к смерти.

Описание клинического случая. Больная Б., 4 года, поступила в хирургическое отделение с жалобами на образование в правой боковой поверхности шеи. При обследовании в клиническом анализе крови лейкоциты $25 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови — С-реактивный белок (СРБ) 35 г/л, лактатдегидрогеназа 531 Ед/л. По результатам УЗИ — признаки невыраженных изменений печени, поджелудочной железы, увеличение лимфоузлов брюшной полости. КТ — лимфаденопатия шеи, средостения. Спленомегалия. Многоочаговое поражение обеих почек. Забрюшинная лимфаденопатия. Выполнена

биопсия шейного лимфоузла справа. По результатам гистологического исследования полученного биоптата был выставлен диагноз «Лимфома Беркитта». Начато лечение по протоколу В — НХЛ 2004Маб. На фоне проводимого лечения прослеживается положительная динамика в клиническом анализе крови — лейкоциты $7,39 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 24 мг/л.

Обсуждение. Ранняя постановка диагноза позволяет добиться стойкой клинко-гематологической и цитогенетической ремиссии и повышения показателей выживаемости.

Заклучение. Информированность педиатров о клинических признаках заболевания поможет вовремя направлять пациентов к детскому онкологу, что позволит в кратчайшие сроки определить диагностическую и терапевтическую тактику и добиться выздоровления.

О.Г. Коробкина

Научный руководитель — д.м.н., доцент А.В. Бурлуцкая

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Клинический случай синдрома Кальмана

Актуальность. Синдром Кальмана — наследственное заболевание, характеризующееся гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Его развитие, а в последующем отставание в физическом и половом развитии определяют важность ранней диагностики и назначения патогенетического лечения.

Описание клинического случая. Пациент К., 17 лет, обратился в Детский консультативно-диагности-

ческий центр Детской краевой клинической больницы г. Краснодара с жалобами на задержку физического развития. Анамнез заболевания: задержку в росте родители замечали с 13 лет. К врачу не обращались. К 15 годам наблюдалось отставание в половом развитии. По месту жительства было проведено обследование, выявлено снижение уровня тестостерона, в связи с чем направлен на консультацию к эндокрино-

логу. Объективно: рост 158 см, вес 37 кг, щитовидная железа 0-й ст., наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Половое развитие Tanner 1, АхОРОФОЛО. Стигм дисэмбриогенеза не выявлено. Дополнительно выяснено, что мальчик плохо различает запахи. Уровни половых гормонов в крови: лютеинизирующий гормон 1,1 мМЕ/мл, фолликулостимулирующий гормон 1,2 мМЕ/мл, тестостерон 0,74 нмоль/л. Проба с Диферелином отрицательная. Костный возраст соответствует 13 годам. Кариотип 46 ХУ. При ольфактометрии — гипосмия. Поставлен клинический диагноз: «Гипогонадотропный гипогонадизм, синдром Кальмана,

тип наследования неуточненный (единственный случай в семье)». Проведено лечение: пролонгированные эфиры тестостерона по 250 мг 1 раз в 3–4 нед парентерально. На фоне терапии спустя 6 мес отмечена половая динамика: увеличение тестикул, оволосение по мужскому типу, в росте +2 см.

Заключение. Отсутствие постановки диагноза и обращения к врачу, поздняя диагностика синдрома Кальмана ухудшают прогноз пациента: ростовой и репродуктивный прогноз неблагоприятный. Своевременная постановка диагноза позволяет вовремя начать лечение и социально адаптировать больных.

А.Н. Корсунов, С.Ю. Брызгалина, М.Ю. Милехина

Научный руководитель — к.м.н., доцент Л.Е. Ларина

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

Синдром Кавасаки с гигантскими аневризмами крупных артерий

Актуальность. Синдром Кавасаки (СК) — остро протекающее системное заболевание с преимущественным поражением средних, мелких и, редко, крупных артерий, с развитием васкулита. Синдром Кавасаки является одной из причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Описание клинического случая. Девочка Т., 6 лет, больна с 20.08.2015, в дебюте стойкая фебрильная лихорадка. 23.08. — увеличение шейных лимфоузлов, наложения на миндалины. С 27.08. по 08.09. лечилась стационарно. Отмечались стойкая гектическая лихорадка и болезненный шейный лимфоузел. Гипертрофия миндалин, в лакунах белые наложения. С 03.09. — признаки полисерозита. Ребенок госпитализирован в кардиоревматологическое отделение. Установлен диагноз: «Синдром Кавасаки тяжелого течения с некоронарным

поражением». Выявлены гигантские аневризмы подвздошных артерий. Повторная госпитализация в марте 2017. УЗИ от 03.03. — гигантские аневризмы обеих коронарных артерий диаметром до 11 мм. На фоне терапии положительная динамика. В январе 2018 г. выявлена дилатация артерий сердца и полости левого желудочка. В сентябре 2019 г. диагноз при выписке: «Синдром Кавасаки. Гигантская аневризма обеих коронарных артерий с формированием стеноза без снижения сократительной функции сердца». Планируется кардиохирургическое вмешательство.

Заключение. У детей младшего возраста необходима настороженность для выявления синдрома Кавасаки в качестве причины фебрильной лихорадки. Поздняя диагностика синдрома способствовала развитию тяжелых клинических проявлений болезни.

Э.В. Мамян

Научный руководитель — д.м.н., доцент А.В. Бурлуцкая

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Клинический случай дилатационной кардиомиопатии

Актуальность. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является одной из актуальных проблем в детской кардиологии. Данное заболевание протекает с тяжелой клиникой, манифестирует у детей в разном возрасте. В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы в детской популяции составляют 3–15%.

Описание клинического случая. Пациент А., 4 года 2 мес, поступил в Детскую краевую клиническую больницу (ДККБ) с признаками сердечной недостаточности. Из анамнеза заболевания известно: болеет в течение нескольких недель; когда появились жалобы на тошноту, боли в животе, рвоту, ребенок был госпитализирован в Детскую инфекционную больницу, проводилось симптоматическое лечение без положительной динамики. Из-за ухудшения состояния (нарастание одышки, отеки конечностей, лица) ребенок переведен в ДККБ. Объективно: состояние тяжелое (одышка, адинамия). Бледность кожи, умеренно влажная. На конечностях, лице массивные отеки. Тоны сердца приглушены. ЧСС 140/мин. Гепатоспленомегалия. Лабораторные исследования: анемия легкой степени, тромбоцитопения,

повышение трансаминаз печени, креатинфосфокиназы, положительные антитела к миокарду. На ЭКГ ригидный синусовый ритм с ЧСС 144/мин. ЭхоКГ: выраженная дилатация отделов сердца, гипокинезия левого желудочка. Ребенку установлен диагноз: «Дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, 2Б стадия, ФК 3». Ребенок получал мочегонные препараты, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка ухудшалось: нарастание сердечной и дыхательной недостаточности, прогрессирующее нарушение гемодинамики, асистолия. Проводилась сердечно-легочная реанимация без эффекта, констатирована биологическая смерть ребенка.

Обсуждение. Прогрессирующее течение ДКМП зачастую может приводить к летальному исходу, несмотря на верно проводимые лечебные мероприятия.

Заключение. Прогноз при данной патологии неблагоприятный: от 15 до 50% больных погибают в течение 5 лет после установления диагноза.

М.М. Курбанова

Научный руководитель — ассистент С.И. Мельник

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поздний случай диагностики первичного иммунодефицита (синдром Ди Джорджи)

Актуальность. Синдром Ди Джорджи представляет собой врожденное заболевание иммунной системы, при котором на длинном плече 22-й хромосомы происходит делеция, результатом которой являются дефект Т-клеточного звена иммунной системы, гипо- или аплазия тимуса, гипопаратиреоз, врожденные пороки развития.

Описание клинического случая. Пациент В., 3 года. Жалобы на частые простудные заболевания. Анамнез: доношенный, полновесный. В 8 мес — стационарное лечение, выписан с диагнозом «Острый бронхолит, дыхательная недостаточность 1-й степени. Фебрильные судороги. Атопический дерматит». С 2 лет жизни повторные эпизоды обструктивных бронхитов с признаками дыхательной недостаточности 1-й степени. Объективно: низкосожаженные уши, неполная синдактилия 2–3-го пальцев стоп, сандалевидная щель. При беспокойстве — симптом Труссо. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум над мечевидным отростком и в точке

Боткина–Эрба. ЧСС 106/мин. Дыхание жесткое, выдох удлинён, единичные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Перкуторно над легкими коробочный звук. Частота дыхательных движений 26/мин. Проведено обследование: в анализе крови лейкоциты $8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,520 \times 10^9/\text{л}$, гипокальциемия (Са ионизированный 1,13–0,92 ммоль/л), паратгормон 0,8 пмоль/л (1,6–6,9). IgA, M и G в пределах нормы. IgE 112,5 МЕ/мл (норма до 45); ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС 105/мин. Одиночные предсердные экстрасистолы. ЭхоКГ: дополнительные хорды в полости левого желудочка. Створки митрального клапана тонкие, передняя удлинена, минимальная приклапанная регургитация. КТ органов грудной клетки: гипоплазия тимуса, праворасположенная аорта. По результатам генетического исследования выявлена делеция 22q11.2.

Заключение. Клинический полиморфизм и отсутствие четких диагностических маркеров нередко приводит к поздней диагностике данного заболевания.

Е.Н. Петухова

Научный руководитель — к.м.н., доцент Е.А. Самороднова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Пилоидная астроцитома левого зрительного тракта и подкорковых узлов у ребенка раннего возраста

Актуальность. Пилоидная астроцитома — глиальная опухоль низкой степени злокачественности (WHO grade I), которая чаще встречается у пациентов детского возраста.

Описание клинического случая. Больная К., 3 года 5 мес. В возрасте 9 мес появились жалобы на задержку физического развития: на ноги не опирается, не ползает, не садится. В 10 мес родители заметили слабость в правых конечностях. Наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом «Перинатальная патология ЦНС в форме синдрома диффузной мышечной гипотонии». По данным нейросонографии, рентгеновской компьютерной томографии (16.06.2017) и МРТ (19.06.2017) — объемное образование подкорковых узлов и зрительного тракта слева. 17.08.2017 в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко проведена операция по удалению крупной опухоли левого зрительного тракта и подкорковых узлов с интраоперационной УЗ-навигацией. Гистологическое заключение:

«Астроцитома пилоидная (WHO Gr I)». По данным МРТ головного мозга от 23.08.2017: с левой стороны в области ножки мозга, гиппокампа и подкорковых ядер определяются небольшие фрагменты остаточной опухоли. При МРТ головного мозга от 20.01.2018 и 04.04.2018 отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров остаточной опухоли зрительного тракта. На основании гистологического диагноза, клинко-анамнестических данных, учета возраста пациента, а также увеличения остаточной опухоли, онкологом НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко рекомендовано проведение 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу SIOP-2004/LGG. Старт лечения — 15.05.2018, завершение — 21.05.2019. По последним данным МРТ, на фоне ПХТ отмечается уменьшение накопления контрастного вещества. На данный момент ребенок видит, лепечет, сидит, ползает, ходит вдоль опоры. Находится под динамическим наблюдением.

Заклучение. Данный случай отражает трудность диагностики и лечения у детей опухолевых заболеваний.

Ю.Н. Орлова, А.М. Аль-Машвали, А.А. Салман

Научный руководитель — к.м.н., доцент Е.С. Самошкина

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

Папиллярный рак щитовидной железы у девочки 15 лет

Актуальность. В последнее время отмечается рост заболеваемости раком щитовидной железы у детей. Своевременная диагностика определяет прогноз заболевания.

Описание клинического случая. Больная М.Х. впервые обратилась к детскому хирургу в связи с появлением образования на передней поверхности шеи в возрасте 13 лет. Выявлено плотноэластичное безболезненное образование 2,5 см в диаметре, лимфоузлы не увеличены. При УЗИ объем щитовидной железы увеличен, в правой доле узел с нечеткими контурами, изоэхогенный, однородный, $2,5 \times 1,3 \times 3,2$ см, васкуляризованный. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия: атипичных клеток не обнаружено. Наблюдалась детским эндокринологом в течение 2 лет: клинически и лабораторно эутиреоидное состояние, отсутствие анти тиреоидных антител, уровень кальцитонина в норме. Получала терапию препаратами калия йодида в дозе 100 мкг/сут. При мониторинге УЗИ размер щитовидной железы сократился до

нормы, размер узлового образования увеличился до $3,5 \times 1,88 \times 1,5$ см; рост сосудов внутри образования, структура образования — неоднородная с участками повышенной и пониженной эхогенности. Проведена повторная тонкоигольная аспирационная биопсия: данных за злокачественный процесс нет, однако в связи с косметическим дефектом решено провести иссечение узла. Во время операции проведено интраоперационное гистологическое исследование: подозрение на папиллярный рак; при ревизии левой доли выявлен не диагностированный по УЗИ узел диаметром 0,8 см; лимфатические узлы без патологии, проведена тотальная тиреоидэктомия. Получено постоперационное заключение: «Нельзя исключить папиллярный рак». В настоящее время получает заместительную терапию левотироксином в супрессивной дозировке. Рецидива в течение 2 лет нет.

Заключение. Диагностика рака щитовидной железы у детей является сложной задачей, требующей индивидуализированного подхода.

261

М.В. Манучарян, О.О. Алавердян, А.Р. Коджаева

Научный руководитель — д.м.н., профессор Т.В. Турти

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,

Москва, Российская Федерация

Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского,

Москва, Российская Федерация

Случай позднего неонатального сепсиса с очагами острого гематогенного остеомиелита

Актуальность. Заболеваемость сепсисом — 2–10/1000 живорожденных детей. Данный клинический случай демонстрирует особенности реактивности организма ребенка, трудности лечебно-диагностического процесса.

Описание клинического случая. Мальчик, 37 нед гестации, из двойни, масса тела 3330 г, длина 51 см, APGAR 8/9 баллов. Вскармливание грудное. Состояние резко ухудшилось на 9-е сут жизни. При поступлении состояние очень тяжелое: сознание угнетено, гипертермия, одышка, срыгивания с желчью, выраженный болевой синдром, ограничение движений в конечностях. Кожа бледная с серым оттенком. Лабораторные данные: анемия (Hb 75,9 г/л), лейкоцитоз до $35,9 \times 10^9$ /л, нейтрофильный сдвиг влево, тромбоциты 991×10^9 /л, СРБ 232,8 мг/л, прокальцитонин 12,8 нг/мл. Иммунограмма: IgA 0,13 г/л, IgM 0,55 г/л, IgG 9,31 г/л, TREC $2,47 \times 10^4$, KREC $8,1 \times 10^3$. Посев крови: рост *S. aureus*. Рентгенография: выявлены признаки некротизирующего энтероколита;

картина остеомиелита проксимальных метафизов плечевых и бедренных костей, дистального метафиза правой бедренной кости, проксимального метафиза правой большеберцовой кости.

Обсуждение. Ценность данного клинического случая новорожденного с неуточненной иммунной недостаточностью, первичным очагом инфекции в кишечнике с последующей гематогенной транслокацией *S. aureus* — в своевременно установленном диагнозе позднего сепсиса с выявлением всех метастатических очагов инфекции. Это позволило выработать тактику лечения: парентеральное питание, антибактериальную, иммунокорригирующую терапию.

Заключение. Данная тактика лечения помогла достичь выздоровления: состояние нормализовалось, положительная динамика массы тела, купирован болевой синдром, увеличен объем движений в конечностях; нормализованы маркеры воспаления. В возрасте 2 мес ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

А.П. Попова, Е.М. Абрамян, Н.В. Мачульская, А.П. Рябова

Научный руководитель — к.м.н., доцент Л.Е. Ларина

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

Сочетание гемоглобинопатии и болезни мойямойя

Актуальность. Болезнь мойямойя — редкое, медленно прогрессирующее заболевание, приводящее к двусторонней окклюзии внутричерепных сосудов с развитием сети коллатералей и нарушению мозгового кровообращения. В литературе описаны случаи синдрома моя-моя у пациентов с гемоглобинопатиями, что требует настороженности в отношении неврологических проявлений у детей с талассемией.

Описание клинического случая. Девочка, 14 лет, наблюдается с диагнозом β -талассемия в течение 13 лет. 05.10.2018 госпитализирована в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу с гемолитическим кризом, клониями правых конечностей и периоральной мускулатуры, нарушением речи. После трансфузии эритроцитарной взвеси состояние улучшилось. Из анамнеза известно, что первое пароксизмальное состояние в 2011 г. На МРТ головного мозга 2014 г. — множественные кистозные трансформации ишемического характера, проявляющиеся постоянными головными болями. В 2017 г. верифицирован

диагноз «Болезнь мойямойя» у двоюродного брата. На электроэнцефалограмме от 11.10.2018 эпилептиформной активности нет, пароксизмальные состояния расценены как доброкачественные. По данным транскраниальной доплерографии — сосудистое образование с турбулентным кровотоком. На МРТ головного мозга — зоны кистозно-глиозных изменений, сеть множественных коллатералей. КТ-ангиография: сужение внутренних сонных артерий, гипоплазия основных артерий Виллизиева круга, множественные патологически извитые коллатерали. Диагностирован синдром моя-моя. В течение года пациентке выполнена двухэтапная хирургическая коррекция.

Заключение. Необходимо исследование сосудов головного мозга у пациентов с гемоглобинопатиями при появлении первых неврологических симптомов или в качестве скрининга для подтверждения синдрома моя-моя, проведения хирургической коррекции и предотвращения ишемической энцефалопатии, формирование которой определяет дальнейший прогноз жизни.

Э.Л. Рашитова, А.В. Караманян, А.И. Ключкина

Научный руководитель — к.м.н., доцент А.М. Закирова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Клинический случай синдрома Марфана

Актуальность. Синдром Марфана встречается в популяции с частотой 1:10 000–20 000, обусловлен изменением гена на 15-й хромосоме, тип передачи — аутосомно-доминантный, семейные случаи составляют до 75%.

Описание клинического случая. В сентябре 2019 г. в детский стационар поступил ребенок в возрасте 17 лет с диагнозом «Синдром вегетативной дисфункции, ваготония периода пубертата, среднетяжелое течение, удлинение QT-интервала, синкопальная наследственная форма. Синдром Марфана. Умеренная аортальная недостаточность, пролапс митрального клапана, трикуспидальная недостаточность, расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, угрожаемая по пароксизмальной тахикардии, функциональный класс I–II, недостаточность кровообращения I степени. Врожденная катаракта, сублюксация хрусталиков. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника. Ранний шейный остеохондроз. Хронический тон-

зиллит, компенсированная форма». Семейный анамнез: мама и дядя страдали синдромом Марфана и умерли в возрасте 21 и 23 лет соответственно. Жалобы на однократный обморок, головную боль, появление одышки и учащение сердцебиения при малейшей физической нагрузке. Ребенок неоднократно находился в стационарах с проведением полного клинико-лабораторного обследования. Тест запястья положителен. Объективно: длина нижнего сегмента тела больше, чем 1/2 роста, ягодицы уплощены, глаза посажены близко, подбородок острый, уши большие, арахнодактилия.

Обсуждение. Диагностическую значимость болезнь приобретает при изучении степени изменения сердечно-сосудистой системы. Прогноз для жизни и выздоровления неблагоприятный без хирургической коррекции.

Заключение. Клиническое наблюдение представляет интерес, поскольку в современных условиях при ранней диагностике и адекватной терапии продолжительность жизни может достигать 70 лет.

Э.Л. Рашитова, А.В. Караманян, А.И. Ключкина

Научный руководитель — к.м.н., доцент А.М. Закирова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Случай сочетанных множественных пороков развития

Актуальность. Клинический интерес представляют именно сочетанные врожденные пороки развития, которые встречаются с частотой 6 на 7,9 млн рожденных детей в мире.

Описание клинического случая. В сентябре 2019 г. в детский стационар поступила девочка в возрасте 10,5 мес с диагнозом «Множественные врожденные пороки развития. Гипоплазия левой почки

с нарушением функции. Нефрэктомия справа (мультикистозная дисплазия правой почки). Дефекты кожи волосистой части теменной и затылочной области. Открытый аортальный проток. Недостаточность кровообращения I степени. Краниостеноз. Пневмопатия. Легочная гипертензия. Диффузная мышечная гипотония. Белково-энергетическая недостаточность. Сигмы дисэмбриогенеза. Диафрагмальная грыжа. Синдром микроаспирации». Жалобы при поступлении на срыгивания, беспокойный сон, шумное дыхание. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне приема Депакина (эпилепсия), первых родов в 37 нед, массой 2440 г. Ребенок неоднократно находился в стационарах

Д.А. Романов, А.А. Лаптева, А.С. Розова

Научный руководитель — к.м.н. Л.А. Сучкова

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

Клинический случай врожденного токсоплазмоза

Актуальность. Частота внутриутробного инфицирования *Toxoplasma gondii* составляет 10% всех беременностей.

Описание клинического случая. Больной Г., 2010 г.р., от 2-й беременности с помощью ЭКО, вторых родов путем кесарева сечения на 32-й нед беременности. Масса при рождении 2240 г, длина 40 см, оценка по шкале APGAR 4/8. Состояние с рождения тяжелое. Ребенок переведен в реанимационное отделение с диагнозом «Внутриутробная инфекция — врожденный токсоплазмоз. Респираторный дистресс-синдром тяжелой степени. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС 3-й ст. Недоношенность 32 нед». В отделение патологии новорожденных подтвержден диагноз серологическим исследованием крови на IgG и IgM. Заболевание развилось из-за употребления в пищу мяса, прошедшего недостаточную термическую обработку. В возрасте 8 мес госпитализирован в неврологическое отделение с диагнозом «Детский церебральный паралич. Спастическая миоклоническая эпилепсия, тяжелое течение, стадия

с проведением полного клинико-лабораторного обследования.

Обсуждение. Диагностическая ценность случая заключена в наглядности сочетания пороков сердечно-сосудистой, легочной и мочеполовой систем у ребенка, родившегося от матери, страдающей эпилепсией и всю беременность получавшей противосудорожные препараты с выраженным тератогенным действием.

Заключение. Клиническое наблюдение представляет интерес в связи с тем, что развитие указанных врожденных пороков могло быть связано со сложностями внутриутробной диагностики и постоянным приемом во время беременности большой дозы антиконвульсантного препарата.

декомпенсации. Задержка нервно-психического развития». В 9 мес жалобы на возобновление приступов судорог. Проведена люмбальная пункция, после процедуры улучшение состояния. В 2 года в ДГБ № 1 г. Санкт-Петербурга поставлен диагноз: «Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия». Проведена операция. МРТ головного мозга (2013): кисты в правой теменной доле. Смешанная гидроцефалия. В 2018 г. проведена операция по диагнозу «Вывих тазобедренного сустава вследствие спастического тетрапареза».

Обсуждение. Токсоплазменная инфекция развилась вследствие употребления во время беременности инфицированного мяса, что привело к развитию нарушений: детскому церебральному параличу, умеренной смешанной гидроцефалии, спастическому тетрапарезу, кистам головного мозга, вывиху тазобедренного сустава.

Заключение. Для предупреждения таких исходов необходимо строгое соблюдение стандарта обследования всех беременных на TORCH-инфекции, а также употребление в пищу термически обработанного мяса.

А.Г. Рыкачевская

Научный руководитель — д.м.н., профессор А.А. Кузнецова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Синдром активированной фосфоинозитид 3-киназы: клинический случай

Актуальность. Синдром активированной фосфоинозитид 3-киназы δ (Activated phosphoinositide 3-kinase δ Syndrome, APDS) относится к группе первичных иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией. APDS обусловлен активирующей мутацией в генах, кодирующих субъединицы фосфоинозитид 3-киназы δ (PI3K δ). Как следствие, наблюдается чрезмерная активация PI3K δ -сигнального пути, нарушение функции Т-клеток и гуморального иммунного ответа.

Описание клинического случая. Девочка, 5 лет, родилась в срок с массой 3500 г. Семейный анамнез не отягощен. В возрасте 3 мес перенесла БЦЖит, получила химиотерапию. С 7 мес — рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии, с 2 лет — контагиозный моллюск, генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия, в 4 года — гнойный синусит. Лабораторные данные:

лейкопения $2,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $109 \times 10^9/\text{л}$, IgG 8,5 (7,01–11,57) г/л, IgM 1,55 (0,38–0,74) г/л, CD3+ $0,6 \times 10^9/\text{л}$ (1,8–3,0), CD19+ $0,058 \times 10^9/\text{л}$ (0,35–1,43).

Данные компьютерной томографии: фиброзные изменения в S9–10 левого легкого, внутригрудная лимфаденопатия, спленомегалия. Исключен миелодиспластический синдром.

Обсуждение. В ходе дифференциальной диагностики рассматривались дефекты гуморального, клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. Анализ клинико-лабораторных данных не позволил верифицировать диагноз, в связи с чем проведено секвенирование нового поколения — иммунологическая панель: выявлен редкий гетерозиготный вариант PIK3CD.

Заключение. Пациентке проводилась заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами.

Учитывая ведущий при данном заболевании лимфо-пролиферативный синдром, была показана иммуно-носупрессивная терапия: сиролimus, ритуксимаб.

В литературе обсуждаются терапия ингибиторами PI3Kδ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

В.О. Русскин, А.М. Забавина, С.В. Омельченко, А.М. Турчинец

Научный руководитель — д.м.н., профессор А.А. Холин

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

Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза у пациента с гетерозиготной мутацией в гене *MFSD8/CLN7*

Актуальность. Нейрональные цероидные липофусцинозы (НЦЛ) — гетерогенная группа орфанных заболеваний, в патогенезе которых главную роль играет накопление липофусцина в тканях организма, преимущественно в нервной ткани. Заболеваемость по всему миру составляет от 0,001 до 0,01‰. При низком уровне заболеваемости НЦЛ — одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний у детей. НЦЛ проявляется фармакорезистентными миоклонус-эпилепсиями, гиперкинезами, пирамидными нарушениями, регрессом психомоторного развития.

Описание клинического случая. Пациент Б. повторно поступил в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ; Москва) с жалобами на ежедневные эпилептические приступы, утрату моторных навыков. Перинатальный анамнез отягощен: внутриутробная инфекция, фетоплацентарная недостаточность. Моторное развитие по возрасту, задержка речевого развития. Эпилептический приступ впервые развился у пациента в возрасте 2 лет 2 мес, имел характер атони-

ческого абсанса. После этого эпизода стали отмечаться адверсивные приступы, нарушения глотания, слюнотечение. Начата базисная терапия антиэпилептическими препаратами (вальпроаты), на ее фоне приступы участились. В июне 2016 г. у пациента развернулся генерализованный тонико-клонический приступ, после которого произошли полный регресс речевого развития, грубое нарушение моторики. МРТ не выявила структурных изменений, однако на МР-спектроскопии обнаружено накопление лактата в области базальных ганглиев с двух сторон, рекомендовано генетическое обследование. В РДКБ проведен микроматричный анализ хромосом — 46, XY (норма); анализ панели генов «наследственные эпилепсии» — выявлена новая гетерозиготная мутация гена *MFSD8*. Проведенное полноэкзомное секвенирование обнаружило микроделецию в аллельном гене.

Заключение. Настоящий случай демонстрирует важную роль современных генетических методов в установлении этиологии генетических заболеваний и обнаружении новых патогенных мутаций.

Е.А. Самойленко

Научный руководитель — д.м.н., профессор Н.Н. Миняйлова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Российская Федерация

Клинический случай гипопитуитаризма у ребенка 2 лет

Актуальность. Гипопитуитаризм — тяжелое, сложное диагностируемое эндокринное заболевание, обусловленное дефицитом тропных гормонов аденогипофиза.

Описание клинического случая. Больной Т., 2 года 6 мес, поступил с жалобами на задержку роста. В анамнезе: отягощенный антенатальный период, тяжелая гемолитическая анемия, гипоксическое поражение ЦНС, декомпенсированный гипертензионно-гидроцефальный синдром, задержка моторного развития, низкие темпы роста, вторичный гипотиреоз (тиреотропный гормон снижен). В 2,5 года физическое развитие на 9 мес, SDS роста (-6), стигмы дисэмбриогенеза: кукольные черты лица, нависающий лоб, западающая переносица, голубые склеры, костный возраст соответствует 3 мес, микропенис, двусторонний паховый крипторхизм, снижение инсулиноподобного фактора роста 1 (< 15 нг/мл). Нагрузочные пробы с клонидином и инсулином под-

твердили тотальный дефицит соматотропного гормона. Уровни гонадотропинов — низкие. Учитывая выраженную низкорослость, неонатальные симптомы дефицита гормона роста, признаки внутричерепной патологии, сочетанный дефицит тропных гормонов аденогипофиза, выставлен диагноз пангипопитуитаризма. Лечение включает комбинированную заместительную гормональную терапию (рекомбинантный гормон роста, левотироксин, гонадотропины).

Обсуждение. Редкость заболевания, неспецифичность клинической симптоматики, сложность дифференциальной диагностики в практике педиатра обуславливают ценность данного клинического случая.

Заключение. Ребенок имеет сочетание социально значимых нарушений — дизэнцефальную патологию, следствием которой являются задержка роста, полового развития; гипотиреоз, который отягощает задержку формирования интеллекта.

В.В. Савенко

Научный руководитель — А.С. Алексеенко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Клинический случай врожденной дисфункции коры надпочечников

Актуальность. Врожденная дисфункция коры надпочечников — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с дефектом ферментов на разных этапах стероидогенеза коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола. Ранняя диагностика и своевременно начатая терапия заболевания позволяет предотвратить сольтеряющий криз, судорожный синдром на фоне острой надпочечниковой недостаточности, избежать преждевременного полового развития, раннего закрытия эпифизарных зон роста, потерю фертильности и обеспечивает нормальную психосоциальную адаптацию.

Описание клинического случая. Пациент Н., 2 мес, родился недоношенным — на 32-й нед, от первой беременности двойней; во второй половине беременности проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома дексаметазоном; состояние после рождения тяжелое за счет морфофункциональной незрелости, оценка по шкале APGAR 7–8 баллов, реанимационные мероприятия — респираторная под-

держка: неинвазивная искусственная вентиляция легких, лучистое тепло. В отделении недоношенных на этапе выхаживания отмечались дважды гиперкалиемия и гипонатриемия, проводили многократно неонатальный скрининг, отмечалось повышение 17-ОП от 87,7 до 200 нмоль/л. Госпитализирован в отделение младшего возраста, при обследовании в гормонограмме отмечалось понижение ночного кортизола — 1 мкг/дп (до начала терапии), электролитные нарушения, установлен диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников, назначена заместительная гормональная терапия.

Обсуждение. Диагностическая ценность описанного случая заключается в ранней, благодаря неонатальному скринингу, диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденных мужского пола при отсутствии яркой симптоматики.

Заключение. Представленный случай имеет благоприятный прогноз за счет ранней диагностики и начатой заместительной гормональной терапии.

О.О. Скорбич, О.В. Евтухова

Научные руководители — О.В. Гурович, Т.Г. Стольникова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Органический гиперинсулинизм — две формы у одного пациента

Актуальность. Гиперинсулинизм — избыточная продукция инсулина, проявляющаяся инсулиномой или незидиобластом. Инсулинома — опухоль клеток островков Лангерганса. Незидиобластоз — метаплазия клеток эпителия поджелудочной железы. Незидиобластоз можно выявить только морфологически. При органических формах гиперинсулинизма предпочтительно хирургическое лечение.

Описание клинического случая. Мальчик Н., 24.09.2003 г.р. С рождения стойкая гипогликемия (до 0,6 ммоль/л) при постоянной инфузии 40%-го раствора глюкозы. При уменьшении концентрации — гипогликемия до 0,3 ммоль/л. При обследовании — органический гиперинсулинизм, иммунореактивный инсулин (ИРИ) 93,6 МЕ/мл, соотношение ИРИ/глюкоза 8,3 (норма до 0,4). УЗИ: поджелудочная железа умеренно увеличена, патологических очагов нет. Из-за крайне высокой продукции инсулина проведена оперативная ревизия поджелудочной железы, в области головки опухолевидное образование размером 10 × 7 мм — инсули-

нома. Симптомы сохранялись, ИРИ — высокий, для исключения незидиобластомы произведена субтотальная резекция поджелудочной железы, при морфологическом исследовании обнаружено большое количество островков различной формы и размеров из рассеянных и собранных в пучки панкреоцитов с гранулами в цитоплазме (очаговый незидиобластоз). Послеоперационно гликемия стабилизирована. В 6 лет диагностирован сахарный диабет 1-го типа, протекающий нестабильно, с тяжелыми декомпенсациями вплоть до комы. Пациент отстает в физическом и психомоторном развитии. На электроэнцефалограмме выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности мозга с признаками нейрофизиологических сдвигов в структурах диэнцефального уровня. МРТ головного мозга: резидуально-органическое поражение — очаги глиоза в теменных и затылочных долях.

Заключение. Уникальность данного наблюдения — в сочетании инсулиномы с незидиобластомой, что встречается казуистически редко.

Н.С. Таран

Научный руководитель — к.м.н. Н.В. Савельева

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Гранулематоз Вегенера: клинический случай

Актуальность. Гранулематоз Вегенера — гранулематозно-некротизирующий системный васкулит, ассоциированный с выработкой аутоантител к цитоплазме нейтрофилов. Является редко встречаемой патологией в педиатрии.

Описание клинического случая. Пациент И., 14 лет, поступил в сентябре 2019 г. в ревматологическое отделение с жалобами на носовые кровотечения, лихорадку, одышку, заложенность носа, снижение массы тела, боли в суставах, кашель. Анамнез заболевания: с февраля 2019 г. у ребенка длительно текущий бронхообструктивный синдром, плохо поддающийся купированию бронходилататорами и лечению антибактериальной терапией. С августа появились артралгии и лихорадка до 39 °С, носовые кровотечения, что послужило поводом к госпитализации. При осмотре выявлены кожно-геморрагический синдром в виде узелковой обильной сыпи пурпурного цвета в области ягодиц и крестца, бедер; эпизод бронхообструкции с проявлением дыхательной недоста-

точности — частота дыхательных движений 23/мин, сатурация O₂ 88–89%. В анализах крови: нейтрофилез; С-реактивный белок 32–33 мг/л, ревмофактор — 1039 Ед/л, волчаночный антикоагулянт — 1,56 сек, р-ANCA — положительно. На компьютерной томографии легких: пневматизация легочных полей мозаичная за счет участков снижения пневматизации по типу матового стекла, эмфизематозное вздутие легочной паренхимы. Установлен диагноз: «Системный некротизирующий васкулит, ANCA-ассоциированный, гранулематоз Вегенера, генерализованная форма с поражением кожи, легких, верхних дыхательных путей, активность 2–3-й степени. На фоне терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами состояние ребенка значительно улучшилось, с положительной динамикой.

Обсуждение. Редкость гранулематоза Вегенера, одновременное появление симптомов объясняют трудность диагностики заболевания.

Заключение. Удалось стабилизировать состояние ребенка и снизить риск осложнений.

Е.В. Фидря, А.Е. Литов

Научный руководитель — ассистент Ю.В. Брисин

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Клинический случай тромбастении Гланцмана

Актуальность. Тромбастения Гланцмана — редкое наследственное заболевание крови, характеризующееся качественным или количественным дефектом гликопротеиновых GP-IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Распространенность — 1:1 000 000.

Описание клинического случая. Девочка В., 2011 г.р., поступила в гематологическое отделение Детской краевой клинической больницы с жалобами на носовые кровотечения, кровавую рвоту, стул черного цвета, высыпания на конечностях. Из анамнеза: носовые кровотечения отмечались с 2 мес, получала симптоматическую терапию; в 2,5 года при возникновении кровавой рвоты, мелены обследована, установлен диагноз «Тромбастения Гланцмана». С тех пор получала симптоматическую, гемостатическую и заместительную терапию тромбоцитарной массой, на фоне которой состояние ребенка оставалось стабильным. В сентябре 2019 г. после перенесенной вирусной инфекции появились многократная рвота сгустками крови, носовые кровоте-

чения, что стало причиной экстренной госпитализации. При поступлении состояние средней степени тяжести за счет анемического и геморрагического синдромов.

Обсуждение. В ходе проведенного обследования выявлена постгеморрагическая анемия; в коагулограмме дефицит гепатокомплекса, международного нормализованного отношения, антитромбина III, повышение фибриногена, протромбинового времени. Проведена гемостатическая, заместительная (переливание эритроцитарной массы) и инфузионная терапия с положительной динамикой.

Заключение. Тромбастения Гланцмана может приводить к развитию жизнеугрожающих состояний, которые могут развиваться на фоне приема некоторых препаратов, продуктов питания, после перенесенной инфекции. Поэтому детям с данным заболеванием необходимы диспансерное наблюдение, профилактика острых инфекционных заболеваний, санация очагов хронической инфекции.

А.С. Смирнова, Э.Х. Карапетян, В.М. Некрасова

Научный руководитель — д.м.н., профессор Ж.Г. Левиашвили

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гипероксалурия, диагностированная в раннем возрасте: клинический случай

Актуальность. Первичная гипероксалурия — редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением обмена оксалатов в орга-

низме с последующим отложением их в тканях и органах, что приводит к системному оксалозу. Клинически характеризуется нефролитиазом.

Описание клинического случая. Пациентка, 3 года 8 мес, поступила в клинику в связи с плановой госпитализацией по поводу вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни. Анамнез: жалобы проявились в 4 мес. Стала беспокойной по ночам, жалобы на потливость. В анализах выявили лейкоцитурию, микрогематурию. В 6 мес при УЗИ обнаружены камни в почках, наблюдалась по месту жительства с диагнозом «Мочекаменная болезнь почек, вторичный пиелонефрит». По результатам химического анализа, камни оксалатные, кальциевые. Наследственность отягощена. Установлена причина образования камней — гипероксалурия (в моче высокий уровень окса-

латов). Назначены биохимические анализы для установления типа, генетическое тестирование. Особенность случая заключается в сохранной функции почек: скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца (Schwartz) 119 мл/мин. В качестве лечения были назначены терапия витаминами В6 и В2 (10 мг/кг в сутки с последующим уменьшением дозы до 5 мг/кг в сутки), CaCO_3 , ортофосфат для патогенетического лечения.

Заключение. Данный случай указывает на важность установления первопричины рецидивирующих пиелонефритов, а также активного поиска причины нефролитиаза, особенно у маленьких детей.

Н.С. Таран

Научный руководитель — д.м.н., профессор Н.П. Биленко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Атипичный гемолитико-уремический синдром: клинический пример

Актуальность. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является редким генетическим заболеванием, приводящим к поражению почек с последующей инвалидизацией и высоким риском развития летальности. При аГУС возникает тромботическая микроангиопатия, связанная с неконтролируемой активацией альтернативного пути системы комплемента.

Описание клинического случая. Мальчик, 1 год 9 мес, поступил в отделение 19.09.2019 с жалобами матери на изменение цвета мочи, капризность, плаксивость ребенка. Анамнез заболевания: с 05.09 по 13.09.2019 в связи с острой респираторной инфекцией были назначены антибактериальные препараты, муколитики. Через несколько дней появилась кровь в моче. В связи с ухудшением состояния ребенок был экстренно госпитализирован. По данным обследования выявлены признаки гемолиза: гемоглобин 74 г/л, лактатдегидрогеназа до 5078 Ед, отрицательная проба Кумбса; тромбоцитопения $41 \times 10^9/\text{л}$; острое почеч-

ное повреждение — гиперазотемия (мочевина 33,79 ммоль/л, креатинин 181,84 ммоль/л), снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации по Шварцу 22,86 мл/мин. УЗИ почек — увеличение линейных размеров почек, диффузные изменения паренхимы почек. Активность металлопротеазы ADAMTS-13 в плазме крови 119%. Проведены переливание эритроцитарной массы и плазмотерапия, антибактериальная терапия, комплементингибирующая терапия экулизумабом. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось, не потребовалось проведения заместительной почечной терапии.

Обсуждение. Данный клинический пример показывает начало и развитие аГУС у ребенка раннего возраста, положительный эффект применения комплементингибирующей терапии в борьбе с заболеванием.

Заключение. В связи с тяжестью и хроническим течением болезни необходимо постоянное наблюдение у педиатра-нефролога.

Л.В. Фомичева

Научный руководитель — к.м.н. С.И. Жданова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных

Актуальность. Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) — приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания, активность которых зависит от витамина К. Наиболее грозным осложнением является внутричерепное кровоизлияние. В некоторых случаях профилактическое введение витамина К может быть недостаточно эффективным, например при синдроме холестаза вследствие мальабсорбции жиров, так как витамин К является жирорастворимым. Причем если при билиарной атрезии развитие внутричерепного кровоизлияния описано, то при синдроме транзиторного холестаза, т.е. вследствие незрелости экскреторной функции печени, про-

текающей субклинически, в доступной нам литературе не найдено.

Описание клинического случая. Пациент в возрасте 1,5 мес поступил в приемный покой Детской республиканской клинической больницы с жалобами на гематому в области левого локтевого сустава, вялость, рвоту. При поступлении выявлено внутричерепное кровоизлияние. Общий билирубин в сыворотке крови 59 мкмоль/л, прямой — 54 мкмоль/л. При обследовании в Медико-генетическом научном центре на панель «Холестазы» патологии не выявлено. Из анамнеза: ребенок от первых срочных родов, вес 3270 г, рост 52 см. Выписан из родильного дома на 5-й день. Викасол введен в роддоме. В двухнедельном возрасте в связи с желтухой был обследован, выявлено повы-

шение прямого билирубина в крови до 34 мкмоль/л, что составило 15% от общего.

Заключение. Необходима настороженность по поводу развития поздней формы ГрБН даже у детей с синдромом желтухи более 2–3 нед, имевших профилактику

витамином К в роддоме. Своевременное выявление даже умеренного холестаза в первичном звене здравоохранения по существующим клиническим рекомендациям сможет снизить количество случаев поздней формы ГрБН и, как следствие, инвалидизацию.

Н.Р. Чупракова, Г.А. Зиннурова

Научный руководитель — к.м.н., доцент И.Н. Черезова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Трансплантация печени у ребенка с гепатобластомой

Актуальность. Гепатобластома — злокачественная опухоль печени, которая развивается из эмбриональной плюрипотентной закладки; является относительно редкой патологией, характеризуется медленным развитием опухолевого процесса и отсутствием специфических жалоб.

Описание клинического случая. Пациентка 3., 3 года, поступила в отделение онкогематологии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ с жалобами на сохраняющуюся субфебрильную температуру тела без катаральных явлений в течение 1,5 мес после перенесенной вирусной инфекции. Наличие гепатомегалии в сочетании с высоким уровнем α -фетопротеина до 45439 МЕ/мл, объемным образованием в левой доле печени 125×91×92 мм по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) позволило предположить у пациента гепатобластому. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли подтвердило гепатобластому фетально-эмбрионального типа. Начата нео-

адьювантная ПХТ по протоколу SIOPEL-2004. На фоне лечения положительная динамика: снижение уровня α -фетопротеина до 5921 МЕ/мл, уменьшение размеров опухоли левой доли печени до 98×76×78 мм. После первого блока ПХТ при РКТ печени были выявлены множественные патологические очаги в правой доле, что свидетельствовало о поражении обеих долей печени. Выставлен PRETEXT IV. Группа высокого риска.

Обсуждение. Было проведено 4 блока ПХТ. В связи с билобарным поражением печени пациенту произвели трансплантацию от родственного донора. Степень посттерапевтического патоморфоза не являлась показанием для продолжения ПХТ в посттрансплантационном периоде. Ребенок находится на динамическом наблюдении и получает иммуносупрессивную терапию.

Заклучение. В практике врача-педиатра всегда должна быть онкологическая настороженность, что позволит в ранние сроки выявить заболевание, улучшить его прогноз и качество жизни пациента.



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

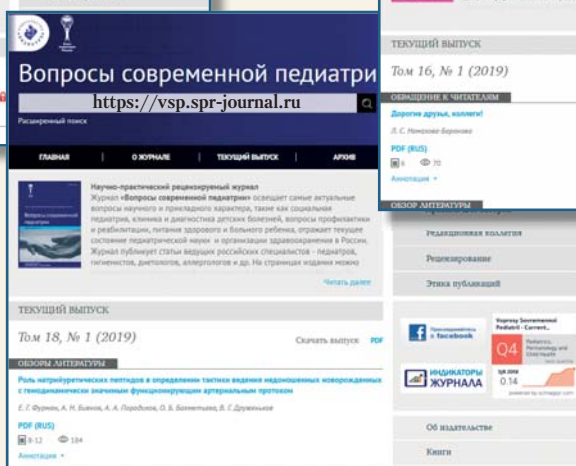
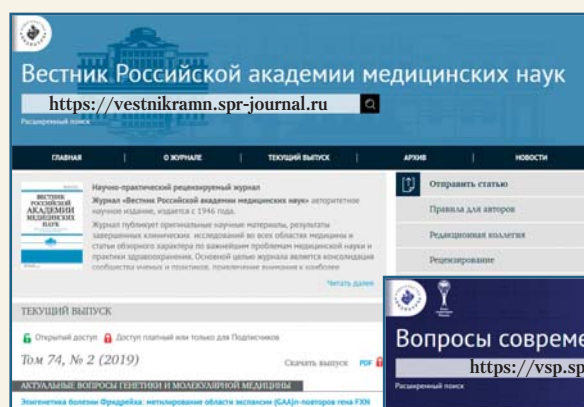
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27

✉ sales@spr-journal.ru

🌐 www.spr-journal.ru

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 десятилетии 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	23–24 сентября	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
Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии. Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства»	25–26 октября	Смоленское региональное отделение Союза педиатров России, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Администрация Смоленской области	Смоленск	Козлова Людмила Вячеславовна: milkozlova@yandex.ru , olga_perec@inbox.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
II окружная научно-практическая конференция «Педиатрия Югры: решенные проблемы, новые возможности»	Ноябрь	Ханты-Мансийское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры	Ханты-Мансийск	Петровский Федор Игоревич: Fedor_petrovsky@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

**Союз
педиатров
России**



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ»
	(наименование получателя платежа)
	7728798571
	(ИНН получателя платежа)
	№ 40702810738110016525
	(номер счета получателя платежа)
	В Сбербанке России ОАО, г. Москва
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	к/с 30101810400000000225
БИК 044525225	
Подписка на журнал	
☐ Педиатрическая фармакология	
☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год	
(наименование платежа. нужное отметить)	
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
Информация о плательщике:	

(ФИО, индекс, адрес, телефон)	

Плательщик (подпись) _____	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ»
	(наименование получателя платежа)
	7728798571
	(ИНН получателя платежа)
	№ 40702810738110016525
	(номер счета получателя платежа)
	В Сбербанке России ОАО, г. Москва
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	к/с 30101810400000000225
БИК 044525225	
Подписка на журнал	
☐ Педиатрическая фармакология	
☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год	
(наименование платежа. нужное отметить)	
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
Информация о плательщике:	

(ФИО, индекс, адрес, телефон)	

Плательщик (подпись) _____	
Кассир	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ»
	(наименование получателя платежа)
	7728798571
	(ИНН получателя платежа)
	№ 40702810738110016525
	(номер счета получателя платежа)
	В Сбербанке России ОАО, г. Москва
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	к/с 30101810400000000225
БИК 044525225	
Подписка на журнал	
☐ Педиатрическая фармакология	
☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год	
(наименование платежа. нужное отметить)	
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
Информация о плательщике:	

(ФИО, индекс, адрес, телефон)	

Плательщик (подпись) _____	

**Электронные версии журналов
Союза педиатров России
на сайте www.spr-journal.ru**

