



Союз
педиатров
России

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

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2020 / том 17 / № 6

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



2020

РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

ТУГОПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА¹



**БЕЗ
ОТЕКА**



**БЕЗ
ВОСПАЛЕНИЯ**



**БЕЗ
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I³

ОГРУБЕНИЕ ЧЕРТ ЛИЦА		69-73%
ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ		59-68%
ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ		28-67%
ГРЫЖИ		54-60%
КИФОСКОЛИОЗ		21-34%

РАСШИФРУЙ КОД МПС

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ НА
DOCSFERA.RU



ТУГОПОДВИЖНОСТЬ
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
СИМПТОМЫ

ВОЗМОЖНОСТИ БЕСПЛАТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО НОМЕРУ: **8-800-100-24-94**

В СЛУЧАЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА МПС I ТИПА
НАПРАВЬТЕ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ГЕНЕТИКУ⁶

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

1. ROLANDO DIMAZ, GIOVANNI VALENTINO COPPA, ISABELLE KONÉ-PAUT, BIANCA LINK, GREGORY M PASTORES, MARIA RUA ELORDUY, CHARLES SPENCER, CARTER THORNE, NICO WULFFRAAT AND BERNHARD MANGER, JOINT CONTRACTURES IN THE ABSENCE OF INFLAMMATION MAY INDICATE MUCOPOLYSACCHARIDOSIS. PEDIATRIC RHEUMATOLOGY 2009; 7:18
2. MANGER B. RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS ARE KEY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I. EUROPEAN MUSCULOSKELETAL REVIEW. 2008; PP. 1-6
3. MICHAEL BECK ET AL. THE NATURAL HISTORY OF MPS I: GLOBAL PERSPECTIVES FROM THE MPS I REGISTRY. GENETICS IN MEDICINE | VOLUME 16 | NUMBER 10 | OCTOBER 2014
4. KAKKIS ED, MUENZER J, TILLER GE, ET AL. ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I. N ENGL J MED 2001;344:182-8.
5. MUENZER J, WRAITH JE, CLARKE LA. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I: MANAGEMENT AND TREATMENT GUIDELINES. PEDIATRICS 2009;123:19-29
6. S.BRUNI ET AL. THE DIAGNOSTIC JOURNEY OF PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I: A REAL-WORLD SURVEY OF PATIENT AND PHYSICIAN EXPERIENCES. MOL GENET METAB REP. 2016 SEP; 6: 67-73.

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия), д.м.н., проф., акад. РАН

Заместитель главного редактора
Сайгитов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон,

Великобритания), проф.;

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

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Секретариат редакции

Вишнёва Е.А., д.м.н.;

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Сухачева Е.Л., redactorspr@spr-journal.ru

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

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., чл.-корр. РАН

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

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

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

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

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

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

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

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

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

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

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

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф., чл.-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., чл.-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., акад. РАН

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), 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.

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.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Буки Веди».

117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19,

этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: (495) 926-63-96,

www.bukivedi.com, info@bukivedi.com

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.12.2020

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4902. Свободная цена.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 17/ № 6/ 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 498 Л.С. Намазова-Баранова
КОГДА ЗЕМЛЮ НАКРЫВАЕТ ШТОРМ, ИЛИ МЫСЛИ ВСЛУХ ОБ ИТОГАХ 2020 ГОДА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 502 Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Каркашадзе, И.В. Зеленкова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, Д.С. Русинова, Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова, С.Г. Губанова, В.А. Ганковский, Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Константиныди, Д.А. Бушуева, А.И. Рыкунова, О.Б. Гордеева, Е.В. Ширданина, А.Д. Ламасова, Е.В. Леонова, А.Р. Панкова, Е.Ю. Дубоносова
НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОБОНАНИЯ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
- 508 М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова, Ф.Ч. Шахтактинская, М.В. Фоминых, Т.А. Калужная, Т.Е. Привалова, Д.С. Русинова, А.М. Сельвян, С.В. Толстова
АНАЛИЗ ВАКЦИНАЛЬНОГО АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ SARS-COV-2

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- 519 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, С.И. Куцев, Т.В. Маргиева, Н.Д. Вашакмадзе, Е.А. Вишнева, Л.Р. Селимзянова, Е.Ю. Воскобоева, Е.Ю. Захарова, Л.М. Кузенкова, Т.В. Лобжанидзе, Л.К. Михайлова, О.А. Полякова, С.В. Михайлова, С.В. Моисеев, Т.В. Подклетнова, А.Н. Семечкина, О.В. Удалова, А.В. Витебская, Л.П. Кисельникова, М.М. Костик
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

- 529 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Суханова, О.Б. Гордеева, Н.С. Сергиенко, Е.Ю. Захарова
GM2-ГАНГЛИОЗИДОЗ, ТИП I (БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА) В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 536 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева, Э.Т. Амбарчян, Л.К. Асламзян, Н.Г. Астафьева, Л.А. Балыкова, И.А. Беляева, В.А. Булгакова, И.В. Вахлова, Н.Д. Вашакмадзе, Е.А. Вишнёва, Е.Г. Гетия, Н.И. Ильина, Е.В. Кайтукова, Е.М. Камалтынова, Г.А. Каркашадзе, О.П. Ковтун, Е.В. Комарова, Т.В. Куличенко, О.М. Курбачева, Ю.Г. Левина, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, Ю.В. Нестерова, Г.А. Новик, С.Г. Пискунова, Л.Ю. Попова, Т.Е. Привалова, Л.Р. Селимзянова, Н.С. Сергиенко, Е.Н. Серебрякова, Е.Д. Стасий, М.А. Ткаченко, Т.В. Турти, Н.В. Устинова, О.С. Федорова, Д.С. Фомина, Д.С. Фуголь, Д.С. Чемакина, И.М. Шепелева, К.Е. Эфендиева
ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 547 В.Г. Дорофейчук, С.А. Шер
КОНЦЕПЦИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
- 552 **ТЕЗИСЫ УЧАСТНИКОВ VI КОНФЕРЕНЦИИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ». ЧАСТЬ 1**
- 568 **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФИТОМЕДИЦИНА В ПЕДИАТРИИ**
- 569 **ЭМОЛЕНТЫ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**
- 570 **ЦЕННОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19**
- 572 **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЕЙ У ДЕТЕЙ**
- 573 **АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА**
- 575 **ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19**
- 577 **ВСТРЕЧА ПО ПРОБЛЕМАМ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И АНАФИЛАКСИИ FAAM**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 579 **ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ РОССИИ 2021 ГОДА**
- 583 **МЕРОПРИЯТИЯ ПОД ЭГИДОЙ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ В 2021 г.**

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygıtov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD;
Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor;
Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,
professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Secretaries-general

Vishneva E.A., assistant professor, PhD;

Art director

Arkhotuk A.B.

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 129-35-36
Senyukhina 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

**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, professor

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

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

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

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

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

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Moldova), PhD

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

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

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

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

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding
member of RAS

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

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

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

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

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD,
assistant professor

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

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

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

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

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

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

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

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

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

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

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

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

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

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

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

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

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

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

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

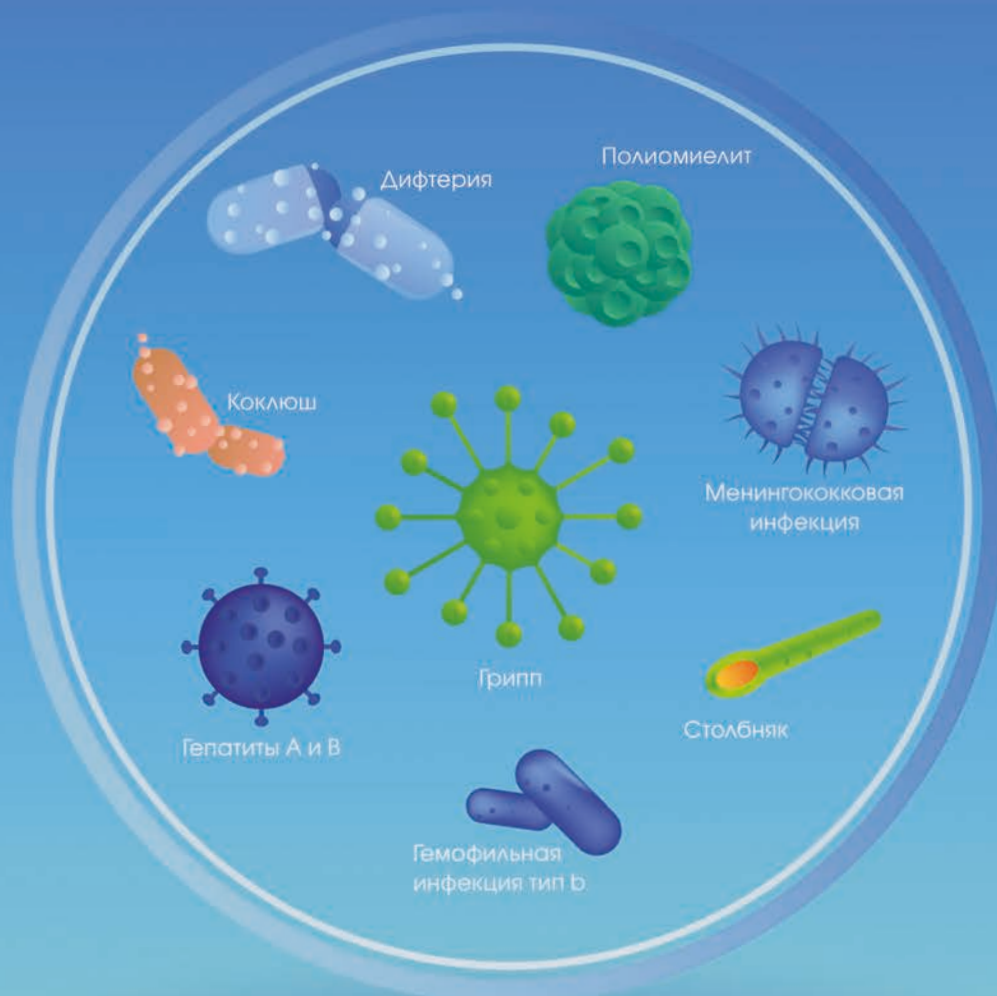
Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance over non-violation of the legislation in the
sphere of mass communications and protection of
cultural heritage.

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 at Buki Vedi Printing House,
19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

Signed for printing 30/12/2020.
Circulation 3000 copies.
Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» П4902. Free price.

Защита от опасных инфекций для детей и взрослых



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, г. Москва, ул.Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00,
факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SPRU.SAPAS.19.10.0214 от 15.10.2019 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

SANOFI PASTEUR 

EDITOR'S NOTE

- 498 Leyla S. Namazova-Baranova

WHEN THE STORM IS COMING, OR THOUGHTS ALOUD ABOUT 2020

ORIGINAL ARTICLES

- 502 Leyla S. Namazova-Baranova, Georgiy A. Karkashadze, Irina V. Zelenkova, Alexander A. Baranov, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Dina S. Rusinova, Natalia S. Sergienko, Yuliya V. Nesterova, Svetlana G. Gubanova, Viktor A. Gankovskiy, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Konstantinidi, Daria A. Bushueva, Anastasiya I. Rykunova, Olga B. Gordeeva, Ekaterina V. Shirdanina, Anastasiya D. Lamasova, Elizaveta V. Leonova, Alina R. Pankova, Ekaterina Yu. Dubonosova
NON-RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF OLFACTION IN POST-COVID-19 CHILDREN. INTERMEDIARY RESULTS
- 508 Marina V. Fedoseenko, Leyla S. Namazova-Baranova, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, M.V. Fominykh, Tatiana A. Kalyuzhnaya, Tatiana E. Privalova, Dina S. Rusinova, A.M. Sel'vyan, Svetlana V. Tolstova
ANALYSIS OF VACCINATION BACKGROUND IN CHILDREN UNDERGONE SARS-COV-2 INFECTION

FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE

- 519 Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Sergey I. Kutsev, Tea V. Margieva, Nato D. Vashakmadze, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzyanova, Elena Yu. Voskoboeva, Ekaterina Yu. Zakharova, Ludmila M. Kuzenkova, Tina V. Lobzhanidze, Lyudmila K. Mikhaylova, Olga A. Polyakova, Svetlana V. Mikhaylova, Sergei V. Moiseev, Tatiana V. Podkletnova, Alla N. Semechkina, Olga V. Udalova, Alisa V. Vitebskaya, Larisa P. Kisel'nikova, Mikhail M. Kostik
CURRENT APPROACHES IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPOPHOSPHATASIA

RARE DISEASES

- 529 Natalia V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Natella V. Sukhanova, Olga B. Gordeeva, Natalia S. Sergienko, Ekaterina Yu. Zaharova
GM2-GANGLIOSIDOSIS, TYPE I (TAY – SACHS DISEASE) IN THE PEDIATRICIAN PRACTICE

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 536 Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna A. Alexeeva, Eduard T. Ambarchian, Lianna K. Aslamazyan, Natalia G. Astafieva, Larisa A. Balykova, Irina A. Belyaeva, Vilya A. Bulgakova, Irina V. Vakhlova, Nato D. Vashakmadze, Elena A. Vishneva, Ekaterina G. Getiya, Natalia I. Il'ina, Elena V. Kaytukova, Elena M. Kamaltynova, Georgiy A. Karkashadze, Olga P. Kovtun, Elena V. Komarova, Tatiana V. Kulichenko, Oksana M. Kurbatcheva, Yuliya G. Levina, Svetlana G. Makarova, Nikolay N. Murashkin, Yuliya V. Nesterova, Gennady A. Novik, Svetlana G. Piskunova, Larisa Yu. Popova, Tatyana E. Privalova, Lilia R. Selimzyanova, Natalia S. Sergienko, Elena N. Serebryakova, Ekaterina D. Stasiy, 18, Mikhail A. Tkachenko, Tatiana V. Turti, Natalia V. Ustinova, Olga S. Fedorova, Daria S. Fomina, Denis S. Fugol', Daria S. Chemakina, Irina M. Shepeleva, Kamilla E. Efendieva
AMINO ACID FORMULAS IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGY

SHORT REPORTS

- 547 Valentina G. Dorofeychouck, Stella A. Sher
CONCEPT OF EMERGENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION
- 552 **ABSTRACTS OF VI CONFERENCE FOR STUDENTS AND YOUNG SCIENTISTS "PEDIATRIC READINGS". PART 1**
- 568 **EVIDENCE-BASED PHYTOMEDICINE IN PEDIATRICS**
- 569 **EMOLLENTS IN ATOPIC DERMATITIS TREATMENT IN CHILDREN**
- 570 **THE VALUE OF IMMUNOPROPHYLAXIS DURING COVID-19 PANDEMIC**
- 572 **NEW OPPORTUNITIES OF ALLERGIES MANAGEMENT IN CHILDREN**
- 573 **ANTI-HISTAMINES IN PEDIATRIC PRACTICE**
- 575 **APPLIED FEATURES OF INFLUENZA IMMUNOPROPHYLAXIS IN CHILDREN AND ADULTS DURING COVID-19 PANDEMIC**
- 577 **FOOD ALLERGY AND ANAPHYLAXIS MEETING (FAAM)**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 579 **MEMORABLE AND ANNIVERSARY DATES OF RUSSIAN PEDIATRICS IN 2021**
- 583 **EVENTS UNDER THE AUTHORITY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN 2021**

ЧТО НОВОГО В БОРЬБЕ С АЛЛЕРГИЕЙ?*

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ** – ТЕПЕРЬ
В БОЛЬШОЙ УПАКОВКЕ



Заложенность
носа



Чихание



Слезящиеся
глаза



Покраснение
глаз



Аллергический
насморк



Волдыри
и зуд кожи

**20 мл
ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ¹**

*Зиртек® облегчает симптомы аллергии.

**Гущин И. С. Цетиризин — эталон H1 — антигистаминного средства, 2009. №5 (61). С. 60–70.

Зиртек®
Цетиризин
противоаллергическое средство

¹ <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата последнего доступа к ссылке: 09.06.2020.

Регистрационный номер: ПН011930/01 — капли для приема внутрь. Показания: для облегчения назальных и глазных симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита и аллергического конъюнктивита; симптомов хронической идиопатической крапивницы. Противопоказания: повышенная чувствительность к цетиризину, гидроксизину или другим производным пиперазина, а также другим компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности; детский возраст до 6 месяцев (для формы капель); наследственная непереносимость галактозы, недостаток лактазы. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность; пациенты пожилого возраста (при возрастном снижении клубочковой фильтрации); эпилепсия и пациенты с повышенной судорожной готовностью; пациенты с предрасполагающими факторами к задержке мочи; детский возраст до 1 года (для формы капель), при одновременном употреблении с алкоголем; период грудного вскармливания; беременность. Побочное действие (частота 1% и выше): утомляемость, головокружение, головная боль, боль в животе, сухость во рту, тошнота, сонливость, фарингит. Способ применения и дозы (для формы капель): дети от 6 до 12 месяцев (применение у детей от 6 до 12 месяцев возможно только по назначению врача и под строгим медицинским контролем!): 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день; от 1 года до 6 лет 2,5 мг (5 капель) 2 раза в день; от 6 до 12 лет 10 мг (20 капель) 1 раз в день; старше 12 лет 10 мг (20 капель) 1 раз в день. Перед применением препарата Зиртек®, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «ЮСБ Фарма», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 15, тел.: +7 (495) 644-33-22, факс: +7 (495) 644-33-29; E-mail: medinfo.rus@ucb.com, ucbussia.ru.

Производитель / выпускающий контроль качества для капель: Эйсика Фармасьютикалз С. Р. Л., Виа Пралья, 15, 10044 Пьянецца (Турин), Италия; для таблеток: ЮСБ Фаршим С. А., промышленная зона Плانشи, Шмен де Круа Бланш, 10, CH-1630, Булле, Швейцария. RU-P-ZI-ALY-2000020

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ЕЖЕДНЕВНЫЙ УХОД ДЛЯ КОЖИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТОПИИ

LIPIKAR AP+

[МАСЛО ШИ** + НИАЦИНАМИД + AQUA POSAE FILIFORMIS]

Интенсивно увлажняющий и смягчающий уход для кожи.

Снижает сухость кожи, способствуя уменьшению зуда до 2 раз***.

Регулирует микробиом кожи, способствуя восстановлению защитной функции



CICAPLAST БАЛЬЗАМ B5

[ПАНТЕНОЛ 5% +
МАДЕКАССОСИД +
СПЕЦИАЛЬНЫЙ
КОМПЛЕКС
С ПРИЗНАННЫМ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ]

Успокаивающее
мультивосстанавливающее средство
для чувствительной и раздраженной
кожи младенцев, детей и взрослых

Бесплатная горячая линия La Roche-Posay: **8 800 2000 345**
www.laroche-posay.ru

* Согласно данным проведенного АО «Астон Консалтинг» опроса дерматологов в период с 17 февраля по 20 марта 2020 г. в городах Москве, Санкт-Петербурге, Воронеже, Самаре, Нижнем Новгороде, Краснодаре, Ростове-на-Дону, Екатеринбурге, Челябинске, Уфе, Казани, Новосибирске, Иркутске, Красноярске. Размер выборки – 304 дерматолога. ** Производное масла Ши. *** Клинический тест, 51 человек, при использовании двух указанных средств Липикар АП+.

Lipikar AP+M – Липикар АП+М. Cicaplast B5 – Цикапласт B5.

Реклама.

Alfaré® – эффективное лечение различных форм аллергии к белкам коровьего молока у детей с рождения

Высокогидролизированные смеси

при кожных и респираторных симптомах
без нарушения функций ЖКТ**



при наличии
нарушений функций ЖКТ



Высокая степень гидролиза белка – основа эффективного лечения аллергии¹

Аминокислотная смесь

при тяжелых формах аллергии



- Тщательно подобранный состав аминокислот, приближенный к профилю грудного молока
- Структурированные липиды, аналогичные грудному молоку, для лучшего всасывания кальция и усвоения жиров²
- Докозагексаеновая (DHA) и Арахидоновая (ARA) кислоты для правильного формирования головного мозга, зрения и снижения воспаления³
- Высокая оценка вкуса⁴

*АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока **ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

1. Nutton S, Maynard F, Järvi A, Rytz A, Simons PJ, Heine RG, Kuslys M. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1446-1449. doi: 10.1111/all.14098. Epub 2019 Dec 5

2. Bar Yoseph F, et al. Review of sn-2 palmitate oil implications for infant health. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;89:139–43.

3. Carlson SE and Colombo J. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid nutrition in early development. *Adv Pediatr*. 2016;63:453–71.

4. Nestlé Health Science Data on file. *Alfamino® versus Neocate® competitive benchmarking test-Germany 2014*

Товар зарегистрирован. Сохранение грудного вскармливания возможно и при аллергии на белок коровьего молока (АБКМ) у младенца. Для этого необходима специальная диета с исключением всех источников белка коровьего молока. При искусственном вскармливании детям с АБКМ показаны лечебные смеси. Лечебное питание Alfaré показано для питания детей с АБКМ с рождения. *Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A.



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

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

В руководстве изложены принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, представлена стратегия ведения пациентов с острой астмой, коррекция базисной терапии в зависимости от уровня контроля болезни. Руководство основано на современных международных и клинических рекомендациях Союза педиатров России, полностью отражает текущие подходы к диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей согласно принципам доказательной медицины.

Книга предназначена для врачей аллергологов, педиатров, пульмонологов и ординаторов, обучающихся по специальности «педиатрия» и «аллергология и иммунология».



М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 84 с.

РЕКЛАМА



Bionorica®

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®



Природа. Наука. Здоровье.



Для детей
с 1 года
и взрослых*

- ❖ Снижает частоту и болезненность кашля¹⁻³
- ❖ Уменьшает выраженность ночного кашля^{3,4}
- ❖ Способствует уменьшению воспаления⁵

www.bionorica.ru



РЕКЛАМА

* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет.

1. Кеммерих Б. РМЖ, том 16, №20, 2008, 1333-1340 2. Марциан О. РМЖ, том 18, №21(385), 2010, 1269-1273. 3. Измаил Х. Фарматека, 19(114), 2005, 86-90. 4. Нисевич Л.Л. Педиатрическая фармакология, 3(5), 2008, 64-70. 5. Сейбел Ж. Фитомедицина, №22, 2015, 1172-1177.

Рег. уд. ЛС-001464 от 30.12.2011;
ЛС-000181 от 05.04.2010

Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6-ти месяцев и старше



ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная тривалентная инактивированная субъединичная адъювантная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуноадъювант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP



 **Петровакс**

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «НПО Петровакс Фарм»
по тел.: +7 (495) 730 75 45, Москва, Пресненская Набережная, д. 12,
Башня Федерации Восток, этаж 38
e-mail: info@petrovax.ru. www.grippol.ru. www.petrovax.ru



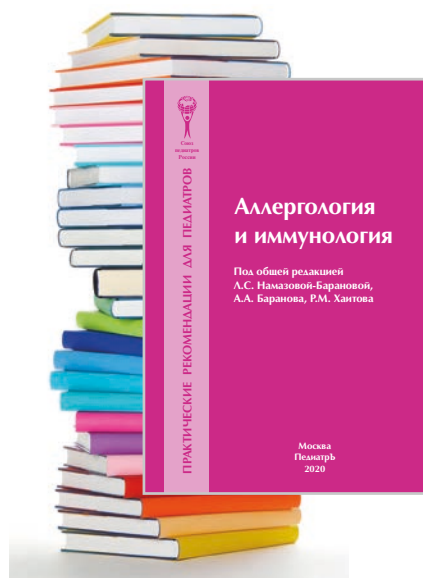
АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

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

Ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей подготовлены рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы и вакцинации, в основу которых положены принципы доказательной медицины. Рассматриваются вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения atopического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы; особое внимание уделено алгоритму действий врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее проблемной категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей — педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов, врачей общей практики, студентов медицинских вузов.



М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 512 с.

РЕКЛАМА



Bionorica®

При затяжном насморке
и риносинусите

Растительный лекарственный препарат

Синупрет®



Природа. Наука. Здоровье.

Для
детей
с 2 лет
и взрослых



РУ: П N014247/01 от 28.03.2007;
П N014247/02 от 28.03.2007

- Способствует устранению заложенности носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

www.bionorica.ru



РЕКЛАМА

* Синупрет® (капли) — для взрослых и детей с 2-х лет;
Синупрет® (таблетки) — для взрослых и детей старше 6 лет

РАГВИЗАКС®

ALK

Аллерген амброзии для иммунотерапии аллергии в форме быстрорастворимых подъязычных таблеток

Доказанный
клинический
эффект в течение
всего сезона
цветения
амброзии¹⁻³

Удобный прием
один раз в день

Разрешен
с 5 лет³

Хорошая
переносимость
для домашнего
использования¹⁻³



РАГВИЗАКС®
ПРИУЧИ АМБРОЗИЮ

Краткая ИМП лекарственного препарата Рагвизакс®. Перед назначением препарата Рагвизакс® ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата ЛП 004529-290920. Фармакотерапевтическая группа: Медицинские иммунобиологические препараты (МИБП) – аллерген. Код АТХ: V01AA02. Рагвизакс® – лиофилизированные таблетки для аллерген-специфической иммунотерапии, состоящие из стандартизованного экстракта аллергена пыльцы амброзии (Ambrosia) 12 SQ-Amb (единица дозы для Рагвизакс®). Иммунобиологические свойства: Аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ) заключается в повторном введении аллергенов лицам с аллергией с целью активации иммуномодулирующих механизмов, обеспечивающих устойчивое уменьшение выраженности симптомов аллергии. Лечение препаратом Рагвизакс® приводит к повышению выработки специфических IgG4 против аллергенов Амброзии полыннолистной и вызывает системный иммунный ответ, с образованием конкурирующих антител к аллергенам Амброзии полыннолистной. Этот эффект наблюдается уже после четырех недель лечения. Показания к применению: терапия аллергического риноконъюнктивита средней или тяжелой степени тяжести у взрослых и детей (5 лет и старше), модифицирующей течение болезни, вызванной сенситизацией к пыльце Амброзии полыннолистной, диагностированной по результатам положительного кожного при-теста и/или выявленным специфическим IgE. Противопоказания для применения: повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ; неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма; пациенты с активными или недостаточно контролируемыми аутоиммунными заболеваниями, иммунными дефектами, иммуносупрессией или злокачественными новообразованиями; пациенты с острым тяжелым воспалением или с тяжелыми поражениями слизистой оболочки полости рта; терапия бета-адреноблокаторами, включая лекарственные формы для местного применения. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Данные о клиническом опыте применения препарата Рагвизакс® во время беременности отсутствуют. Влияние препарата на плод не изучено. Способ применения и дозы: рекомендуется принимать первую таблетку препарата под наблюдением врача для проведения мониторинга состояния пациента в течение 30 минут. Не следует проглатывать слюну в течение одной минуты после приема препарата. В течение следующих 5 минут не следует принимать пищу и напитки. Рекомендуемая суточная доза для взрослых – одна таблетка препарата Рагвизакс® (12 SQ-Amb) в сутки. Для предсезонно-сезонной терапии аллергии прием препарата препарата по 1 таблетке в сутки необходимо начинать не менее чем за 3 месяца до предполагаемого начала цветения травы и продолжения лечения до окончания сезона цветения. Для достижения эффекта, модифицирующего течение болезни, продолжительность иммунотерапии должна составлять 3 года. Нежелательные реакции: наиболее частыми побочными реакциями являются местные аллергические реакции легкой или умеренной выраженности, возникающие в начале терапии, которые являются временными и прекращаются спонтанно. В ходе пострегистрационного применения препарата были отмечены редкие случаи тяжелых системных аллергических реакций, включая анафилактический шок. Тяжелые системные аллергические реакции должны быть купированы при помощи адреналина. Поэтому в начале лечения важной мерой предосторожности является тщательное наблюдение врача. При появлении тяжелых системных реакций, ангионевротического отека, затруднения глотания, затруднения дыхания, изменения голоса, артериальной гипотензии или ощущения инородного тела в горле, следует такие немедленно обратиться к врачу. Предостережение: В клинических исследованиях пациенты с аллергией на пыльцу Амброзии полыннолистной получали препарат в дозах до 50 SQ-Amb. При приеме препарата в дозе выше рекомендованной может увеличиться риск развития побочных эффектов, включая риск системных или тяжелых местных реакций. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: в настоящее время данные о потенциальных лекарственных взаимодействиях отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, принимающим трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы, так как применение адреналина для купирования возможных аллергических реакций у таких пациентов может привести к опасным для жизни побочным действиям. Проведение вакцинации возможно без приостановки терапии препаратом Рагвизакс® после медицинской оценки общего состояния пациента. Форма выпуска: Таблетки-лиофилизат 12 SQ-Amb. По 10 таблеток в алюминиевом блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. Условия транспортирования и хранения: Хранить и транспортировать при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 5 лет. Отпускается по рецепту врача. Владелец регистрационного удостоверения: АЛК-Абелло А/С, Богс Алле 6–8, DK-2970 Хорсхольм, Дания. Производитель: Катапент Ю/К, Сундген Зайдс Лимитед, Френклинс роуд, Блэргрув, Сундген Уилтшир, SN5 8RU Великобритания.

Рагвизакс® – это 12 SQ – Amb стандартизованный экстракт аллергена амброзии полыннолистной. Рагвизакс показан для АСИТ пациентов с 18 лет, с сенситизацией на пыльцу амброзии; 1. Creticos PS et al. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1342–9; 2. Nolte H et al. Ann allergy Asthma Immunol. 2013; 110: 450–6; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Рагвизакс®; 4. Paul Ehrlich Institute 26.02.2018. Available from: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/allergens/newallergen-immunotherapy-confers-protection-against-common-ragweed-allergy-content.html>. Last accessed August 2019 RZX-03. August 2019.

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению



Горячая линия АСИТ:
8 800 301 40 77
www.allergyhotline.ru
Все о аллергии и АСИТ
www.pro-asit.ru

ALK в инстаграм: [alk_russia](https://www.instagram.com/alk_russia)
АЛК-Абелло в России
115162, Москва,
ул. Шухова, д. 14,
офис 508. www.alk.net/ru

Neocate

Аминокислотная
смесь первого выбора
при состояниях,
требующих
элементарной диеты



Информация только для сотрудников здравоохранения.

Грудное молоко является лучшим питанием для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Neocate LCP – специализированное питание для детей с рождения до 1 года и Neocate Junior – питание для детей с 1 года и до 10 лет.

Когда Землю накрывает шторм, или Мысли вслух об итогах 2020 года



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), почетный профессор Университета Фоджа (Италия), почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Вспоминаю себя ровно год назад. Позади прекрасное празднование самого любимого семейного праздника, встреченного в активном горнолыжном времяпрепровождении. Впереди — широкие научные и медицинские перспективы года с таким прекрасным номером — 2020, что кажется, он просто обязан подарить миру новый виток развития и очень много прекрасных экономических, культурных, спортивных и прочих событий. Но, как говорится, человек предполагает, а Бог располагает... И вот уже через пару недель меня настигает странная болезнь (с высокой лихорадкой и полной потерей обоняния и вкуса на несколько суток), название которой еще не прописалось в нашем сознании. Еще через неделю я — в строю, но странное чувство усталости делает мышцы слабыми, а мышление — вялым и замедленным, однако повседневные хлопоты не дают возможности остановиться и восстановиться, ведь нужно провести наш традиционный февральский конгресс педиатров, и десятки тысяч детских врачей страны достойны того, чтобы мероприятие, как всегда, прошло на самом высоком уровне, стало прекрасной образовательной и дискуссионной площадкой и оставило глубокое «послевкусие» от услышанного и увиденного. Конгресс отпечатался в памяти теплыми словами, с которыми обратились к собравшимся два вновь назначенных федеральных министра (науки и образования — В.Н. Фальков и здравоохранения — М.А. Мурашко), Круглыми столами, организованными Счетной палатой, а также академиями образования (РАО) и наук (РАН), и необыкновенно высоким числом очных (9000) и онлайн-участников (более 73,5 тысяч индивидуальных и групповых просмотров). И казалось, что позитивный заряд, полученный детскими врачами России на конгрессе, непременно укажет правильный вектор и обеспечит заряд бодрости для нелегкой работы педиатров и педиатрических медицинских сестер в течение всего года.

Наступает март, и жизнь переворачивается, потому что две истины становятся очевидными: я переболела новой коронавирусной инфекцией, причем отделалась лишь «легким испугом», и мир уже никогда не будет таким, как прежде...

Прошел год. И с высоты наступившего 2021-го хочется переосмыслить пережитое и ответить на главный вопрос: что, собственно, принес нам предыдущий високосный, который мы проводили с такой радостью? Какое переосмысление произошло или перезагрузка каких представлений состоялась? И главное: чего нам ждать впереди?

Не знаю, как для кого, а для меня синонимом ушедшего года может стать слово «ШТОРМ». Мне кажется, до этого мы никогда так часто его не употребляли в обычной речи, если наша профессия не связана с выходом в море, конечно. И чтобы объяснить свою позицию, постараюсь последовательно изложить то, что на сегодняшний день с научной точки зрения нам известно о захлестнувших Землю в минувший год:

- ЦИТОКИНОВОМ ШТОРМЕ;
- МОЗГОВОМ ШТОРМЕ;
- СОЦИАЛЬНОМ ШТОРМЕ;
- ДИГИТАЛЬНОМ ШТОРМЕ;
- СУИЦИДАЛЬНОМ ШТОРМЕ.

А вы помните, как все начиналось? В январе 2020 г. стали появляться сообщения, что в одной из провинций КНР началась вспышка новой инфекции, вызванной коронавирусом. И казалось, ну подумаешь, там же все время какие-то вспышки. В 2004-ом в Китае тоже была вспышка коронавируса, и хоть летальность составила 10–12%, она быстро сошла на нет, даже вакцину не успели создать, не понадобилось... Да и вообще, педиатры прекрасно знают семейство коронавирусов, в течение каждого осенне-зимнего сезона обязательно бывает несколько детей с этим диагнозом. Научные публикации на тему коронавирусов можно найти еще с 60-х гг. XX века (кстати, описывают они чаще лиц мужского пола, перенесших эту инфекцию).

Но дни шли за днями, недели за неделями, в эфире все чаще показывали масштабные меры, принимаемые правительством КНР для сдерживания распространения инфекции, и к концу января стало ясно: что-то идет не так, и нам тоже нужно в эту историю вникать, ведь не даром у нас огромная общая граница и тесные социально-научно-культурные связи с китайцами. Обратившись за информацией к китайским коллегам, с которыми вме-

сте после посещения их крупнейших детских госпиталей в конце декабря 2019-го мы строили общие научные и практические планы для улучшения оказания помощи педиатрическим пациентам, мы получили неожиданные данные о том, что среди заболевших новой коронавирусной инфекцией (тогда она еще называлась 2019-nCoV) детей практически нет! Так, по сведениям от иностранного члена РАН китайского профессора-пульмонолога К. Шен, с момента начала эпидемии нового коронавируса в КНР и по состоянию на 30.01.2020 в 31 провинции страны заболело 15 238 человек, диагноз подтвержден у 9692 пациентов (в том числе у 1527 больных заболевание протекало тяжело, 213 умерло). При этом среди детей от рождения до 17 лет включительно было зарегистрировано всего 28 (!) легких случаев новой инфекции, причем никто из детей не умер (*World J Pediatrics*, 07.02.2020). Безусловно, эпидемия в Китае поразила значительно большее число людей, и процент детей от всех заболевших стал потом выше, но эти первые данные были важны с точки зрения соотношения заболевшие / подтвержденные диагнозы / тяжелое течение / смертельные исходы и, конечно, взрослые/дети.

Именно тогда, собрав по крупицам сведения от коллег из разных регионов мира, также подтверждавшие практически отсутствие среди тяжело болевших, а тем более умерших пациентов детского возраста, мы написали первый обзор и разместили на сайте Союза педиатров России, во всех наших социальных сетях и опубликовали в журнале «Педиатрическая фармакология». Неизвестность иногда страшнее действительности, и нам было очень важно поддержать и наших коллег, и родителей их пациентов, объясняя, что за странная болезнь поразила наших соседей. Ведь при любой вспышке нового гриппа, мутации которого также регулярно случаются именно в этом регионе земного шара, страдают в первую очередь дети (и одновременно старики, потому что у первых иммунитет еще не завершил свое формирование, а у вторых уже вошел в стадию детренированности). В наших первых публикациях подчеркивались два тезиса: дети составляют очень незначительную часть заболевших, смертельных исходов среди них не регистрируется; заболевшие имеют легкие симптомы, чаще являются бессимптомными носителями (поэтому не нужно паниковать!). Однако именно дети должны быть в фокусе особого внимания, так как они могут играть роль в распространении болезни и иметь отсроченные последствия для здоровья, вызванные перенесенной бессимптомно инфекцией. А еще с этого момента и по сей день меня не оставляет мысль о каком-то тайном послании человечеству в виде новой коронавирусной инфекции, ведь малое поражение детей стало лишь первой из череды «странных» нового вируса.

Уже в феврале-марте начали все чаще появляться сообщения о том, что стремительно растущее число летальных исходов от новой инфекции, шагнувшей из Китая в Европу и другие регионы мира, обусловлено так называемым цитокиновым штормом — массивной продукцией цитокинов и их разрушающим макроорганизм хозяина действием. Так мы узнали о **первом шторме**, а словосочетание **«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»** стало

повседневным оборотом в речи людей, даже весьма далеких от медицины...

Выявление феномена цитокинового шторма подсказало терапевтическую стратегию, спасающую жизни сотням тысяч тяжело болеющих пациентов, но не ответило на новые вопросы. Цитокиновый шторм возникает в острый период всех известных инфекционных и неинфекционных болезней, например при инфаркте или инсульте, при ревматических болезнях, аллергических реакциях, — ведь это универсальный ответ организма на начинающееся иммунное воспаление. Могут разниться его выраженность, продолжительность, масштаб. При инфаркте, например, этот шторм даже более выражен, как и при многих других болезнях, но ведь он не требует применения антицитокиновых препаратов и не вызывает такой масштабной летальности. А при ревматических болезнях цитокиновый шторм более продолжителен, однако схемы ведения пациентов совершенно иные, чем при новой коронавирусной инфекции. И это осознание стало следующей «странностью» нового вируса.

Кстати, SARS-CoV-2 (новый коронавирус с февраля 2020 г. имеет именно это официальное название) весьма избирателен в поражении. Помимо людей более старших возрастов, он чаще поражает мужчин, чем женщин, чаще толстых, чем худых, чаще имеющих диабет и проблемы с повышенным свертыванием крови, чем не имеющих, а по анализу данных из США — людей из латиноамериканской и афроамериканской диаспоры, коренного индейского населения и коренных жителей Аляски. Есть ряд работ, связывающих гендерные различия в поражении и больший риск тяжелого течения и летального исхода с женской X-хромосомой (как известно, у мужчин она одна, поэтому и защита хуже). Межрасовые и межэтнические различия пока не нашли своего однозначного объяснения. И это, безусловно, «странность номер 3» — избирательность поражения для разных групп людей. Все вновь появляющиеся научные данные мы обобщали в наших следующих обзорах, регулярно размещаемых на сайте СПР, опубликованных в каждом из номеров нашего журнала и положенных в основу презентаций на многочисленных вебинарах по теме «COVID-19 и дети», проведенных нашей профессиональной ассоциацией за этот год.

С марта 2020 г., когда ВОЗ официально объявила вспышку COVID-19 пандемией, ученые мира и каждой отдельно взятой страны провели не один «мозговой штурм», чтобы понять болезнь и разработать лучшие терапевтические стратегии для помощи пациентам, но каждый раз сталкивались со все новыми и новыми «странностями» вируса и неэффективностью всего, что предлагалось ранее. Так, последовательно ушли в прошлое схемы ведения пациентов с применением анти-ВИЧ/СПИД-препаратов (лопинавира/ритонавира), антималярийных средств (гидроксихлорохина/хлорохина), в том числе в комбинации с антибиотиком азитромицином, противовирусных препаратов (ремдесивира и аналогов). И вновь человечество осталось с единственной группой лекарств — старых добрых кортикостероидов, имеющих хоть и не очень высокие, но все же

доказанные эффективность и безопасность. А параллельно становилось все более очевидным, что SARS-CoV-2 поражает не только и не столько легкие, сколько разные органы и системы (ничего себе респираторный вирус!) — почки, сердце, систему свертывания крови, поджелудочную и другие железы внутренней секреции, органы репродуктивной системы, а главное — мозг! И вот уже стало понятным, что невероятная усталость, которая еще долго преследует даже легко переболевших людей, это то самое нейротропное действие вируса, о котором вначале никто и не догадывался и которое, во-первых, объяснило, почему так важно использовать не только маску, но и очки или цельные экраны для защиты (по одной из теорий вирус проникает в мозг через зрительный нерв), а во-вторых, придало совсем иной смысл словосочетанию **«МОЗГОВОЙ ШТОРМ»!** После этого стало очевидным, что необходимо изучать данный аспект проблемы особенно активно и заниматься реабилитацией пациентов, переболевших COVID-19, причем восстановлением не только их респираторных функций, но и тех, что связаны с работой мозга. Изучив состояние здоровья московских детей, переболевших новой коронавирусной инфекцией, наша исследовательская команда отметила снижение примерно на треть их когнитивных (т.е. познавательных) функций, в большей степени там, где предпосылки проблемы в виде снижения памяти, внимания и т.д. имели место еще до начала болезни. И тогда призыв заниматься диспансеризацией и реабилитацией детей после COVID-19, изложенный в отдельном согласительном документе педиатров, получил научное обоснование.

Не надо забывать, что весь год протекал под знаком весьма значительных социальных потрясений: в первые месяцы года был объявлен весьма жесткий карантин, когда дети были заперты в четырех стенах и не могли выходить на улицу в течение не одной недели, во многих семьях родители потеряли работу, а доходы семей снизились, образовательная деятельность была перенесена в онлайн-режим, закрылись границы не только между странами, но и между регионами, в летние месяцы резко сократилась возможность пребывания в лагерях летнего отдыха и т.д. и т.п., что, безусловно, можно назвать **«СОЦИАЛЬНЫМ ШТОРМОМ»**, захлестнувшим общество. Его последствия краткосрочного порядка уже проявились, а средне- и долгосрочные нам еще только предстоит осмыслить. Из краткосрочных — это, конечно, **«ДИГИТАЛЬНЫЙ, ИЛИ ЦИФРОВОЙ, ШТОРМ»**, в результате которого дети стали в разы больше времени проводить в виртуальном мире и новом цифровом формате, что не могло не сказаться на их здоровье в виде резкого падения зрения, невротизации, увеличения массы тела, снижения физических и адаптационных возможностей организма. Наши турецкие коллеги подсчитали, что в период пандемии достоверно увеличилось число часов, проводимых детьми перед экраном компьютера или иного гаджета, а также просмотр как детских, так и взрослых (!) программ и время, проводимое в компьютерных играх, причем это стало общей тенденцией в семьях любого социodemографического статуса (*Turkish Arch Ped*, 18.10.2020, doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.41017).

Хотя справедливости ради следует отметить, что последние два вида шторма все же могут усугублять социальное неравенство, ведь если семья не имеет возможности предоставить ребенку полноэкранный компьютер с устойчивым интернетом для школьных занятий, а может дать лишь мобильный телефон, результаты учебы явно будут страдать. Или если для телемедицинских услуг, которые, наконец, стали широко внедряться в этом году, требуется опять же интернет и гаджет, а у пациента нет ни того, ни другого, то он может остаться без медико-социальной помощи вообще. Так что исследования в эпоху COVID-19, несомненно требуют мультидисциплинарного подхода и изучения влияния нового коронавируса не просто с точки зрения экспозомы (совокупности факторов окружающей среды, влияющей на регуляцию генов и индивидуальное развитие организма, в данном случае — ребенка), а, несомненно, социозэкспозомы (учитывающего среди всего прочего и социальные факторы).

Это становится особенно актуальным, когда выясняется, что пандемия SARS-CoV-2 привела к резкому увеличению проблем ментального характера, частоты депрессий и числа суицидов. С одной стороны, этот **«СУИЦИДАЛЬНЫЙ ШТОРМ»** не является неожиданностью, ведь из литературы мы знаем, что два предыдущих «прихода» коронавируса (вспышки тяжелых инфекций, вызванных SARS-CoV в 2004 г. и MERS-CoV в 2012 г.) сопровождалось увеличением на 30% числа суицидов в тех регионах, где они отмечались. И подоснова этого явления понятна — явная нейротропность вируса, описанная выше. С другой стороны, это и есть те самые среднесрочные последствия COVID-19, которые требуют серьезной углубленной диспансеризации и реабилитации всех переболевших, в том числе (или скорее — в первую очередь) детей. Именно поэтому мы с первых своих публикаций предлагаем использовать термин не «социальное дистанцирование», а «физическое», ведь социальное — это все же про другое...

Ну а теперь к последним новостям. После довольно спокойных в отношении детей первых трех месяцев пандемии апрель взорвали сообщения о тяжелой болезни, вызываемой SARS-CoV-2 у педиатрических пациентов. Первоначально новая болезнь, внешне своими проявлениями напоминавшая синдром Кавасаки, была названа KawaCoid, однако позднее ее переименовали в мульти-системный воспалительный синдром у детей. Эту ранее никогда не наблюдавшуюся педиатрами болезнь описали всего у порядка семи сотен детей американского и европейского континентов, в семьях которых кто-то из взрослых переносил COVID-19. Причем вновь дети из латиноамериканских и афроамериканских коммун, особенно страдавшие избыточной массой тела и ожирением, диабетом и болезнями свертывающей системы крови, болели чаще других. Заболевание не развивалось в момент виремии — вирусной атаки на организм, а являлось ответом иммунной системы на «побывавший ранее в теле ребенка» SARS-CoV-2. Эти случаи стали отмечаться в каждой из стран Европы или Америки примерно через два месяца от начала вспышки. С учетом того, что в России случаи COVID-19 стали регистрироваться позже, чем в Европе и Америке, мы ждали про-

явлений нового синдрома в конце мая — начале июня. Так и случилось, и в нашей стране также диагностировали новое заболевание у нескольких десятков детей, подавляющее большинство которых было успешно пролечено. Как было указано выше, до лета заболеваемость детей (в основном старше 10 лет) отмечалась примерно на одном и том же низком уровне — 2–5% от всех заболевших, летальность, к счастью, сохранялась практически на нуле. Однако с лета заболеваемость стала потихоньку расти. После открытия школ в июле-августе в большинстве стран Европы и Америки заболеваемость детей повысилась до 7–12%. Заболеваемость детей первых 10 лет остается, по сути, казуистической, хотя отдельные пациенты грудного или младенческого возраста, имеющие серьезные проблемы здоровья, тоже могут быть уязвимы для нового коронавируса.

Европейское бюро ВОЗ, изучив все доступные статистические и научные данные, разработало рекомендации, согласно которым школы следует закрывать лишь после того, как в стране закроют все другие «источники социальной активности» — кафе и рестораны, театры и кинотеатры, магазины и спортивные сооружения. Ведь подростки (а официально все дети после 10 лет являются

подростками), да и сами учителя заражаются не в школе от других детей, а как раз посещая места большого скопления людей (в транспорте, магазинах, кафе, спортзалах и т.д.). Последние данные о новых мутациях вируса свидетельствуют о его новых «странностях» — SARS-CoV-2 становится заразнее, но клиническая картина не становится тяжелее, схемы лечения остаются неизменными, а основной упор следует по-прежнему делать на профилактику. А потому всем нам необходимо, как и прежде, соблюдать «Правило ЗР и ЗП» и этому же учить наших детей. Всем рекомендуется настроиться на вакцинацию, потому что разработанные вакцины эффективны и против новых мутаций тоже. А главное — всем следует сохранять бодрость духа и позитивный настрой — ведь именно в этом залог хорошего иммунного ответа и защиты от любых опасных возбудителей.

И тогда, быть может, через несколько лет мы вновь вернемся к штилю на Земле, а пока у нас все еще действует **ШТОРМОВОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ!** Поэтому рассматривайте каждый свежий номер журнала «Педиатрическая фармакология» как своего рода спасательный круг этом все еще беспокойном океане информации...

ПРАВИЛО ЗР и ЗП

Соблюдайте правило ЗР	Избегайте ЗП
Руки мойте с мылом не менее 30 с как можно чаще Рот/нос/глаза должны быть закрыты маской или экраном Расстояние от вас до других людей должно быть не менее 1,5 м	Плохо проветриваемых помещений Помещений или Площадок с большим скоплением людей Подошедших к вам слишком близко разговаривающих или поющих людей

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.А. Каркашадзе¹, И.В. Зеленкова¹, А.А. Баранов^{1, 4},
Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, Д.С. Русинова^{2, 5}, Н.С. Сергиенко¹, Ю.В. Нестерова¹,
С.Г. Губанова¹, В.А. Ганковский¹, Т.Ю. Гогберашвили¹, Т.А. Константиныди¹,
Д.А. Бушуева¹, А.И. Рыкунова¹, О.Б. Гордеева¹, Е.В. Ширданина², А.Д. Ламасова^{1, 2},
Е.В. Леонова^{1, 2}, А.Р. Панкова^{1, 2}, Е.Ю. Дубоносова¹

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- ⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
- ⁵ Детская городская поликлиника № 133 департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Нерандомизированное сравнительное исследование обоняния у детей, перенесших COVID-19. Промежуточные результаты

Автор, ответственный за переписку:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: karkga@mail.ru

502

Цель исследования — оценка обоняния у детей после перенесенной COVID-19. **Методы исследования.** В исследование был включен 81 ребенок, исследуемые были поделены на две группы сопоставимые по полу и возрасту: перенесшие COVID-19 и не перенесшие. **Методика обследования.** Клинические осмотры педиатра, невролога, оториноларинголога, оценка когнитивного статуса, ольфактометрия. **Результаты.** У детей и подростков, перенесших COVID-19, порог обоняния оказался выше, чем у детей, не перенесших инфекцию. Изменение порога обоняния не зависело от того, как информировали об обонянии сами участники и их родители. Вовлечение в патологический процесс обонятельной чувствительности не зависит от тяжести самой инфекции или преморбидного неврологического повреждения. **Заключение.** Впервые на российской выборке показано, что еще через 3–4 нед после выздоровления от COVID-19 у детей сохраняются изменения обоняния.

Ключевые слова: COVID-19, дети, обоняние, ольфактометрия

Благодарности. Авторы благодарят за техническую помощь в проведении исследования Т.Е. Привалову, С.Д. Тимошкову, Е.Ю. Харитонову, М.М. Евлентьеву, Е.А. Ковальскую, Е.М. Числову, С.Н. Емельяненко.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Зеленкова И.В., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Русинова Д.С., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Губанова С.Г., Ганковский В.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А., Бушуева Д.А., Рыкунова А.И., Гордеева О.Б., Ширданина Е.В., Ламасова А.Д., Леонова Е.В., Панкова А.Р., Дубоносова Е.Ю. Нерандомизированное сравнительное исследование обоняния у детей, перенесших COVID-19. Промежуточные результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):502–507. doi: 10.15690/pf.v17i6.2201

ОБОСНОВАНИЕ

На протяжении последнего года инфекция COVID-19 находится в фокусе внимания мировой науки. Как хорошо известно, расстройство обоняния рассматривается в качестве специфического симптома COVID-19 [1–3]. Очевидно, благодаря меньшей подверженности детей новой коронавирусной инфекции основные представленные данные собраны на когортах взрослых пациентов [4–6]. Пока еще нет ясности как относительно частоты (в общей популяции заболевших этот симптом может встречаться у 32–69%), так и патогенеза, а также исходов нарушения обоняния при COVID-19 [6, 7]. Исследования на детских популяциях практически отсут-

ствуют: известна одна публикация о трех случаях педиатрических пациентов с инфекцией COVID-19, у которых наблюдалась anosmia и/или ageusia, и публикация о многоцентровом исследовании с включением 10 детей; о российских исследованиях ничего не сообщается [6, 8]. В связи с этим мы запланировали и проводим исследование исходов нарушения обоняния, возникших у детей в период COVID-19. Эта работа является частью большого исследования неврологических исходов новой коронавирусной инфекции. В качестве основы для ольфактометрического исследования был взят способ проведения пороговой ольфактометрии на взрослых пациентах, запатентованный российскими авторами в 1999 г. [9]. Во взятой нами

за основу методике оснащение сводится к приготовлению в обычных условиях набора разведений трех ольфактивных веществ: 1) настойки валерианы (восприятие через обонятельный нерв); 2) раствора уксусной кислоты (обонятельный и тройничный нерв); 3) раствора аммиака (обонятельный и языкоглоточный нерв) [9]. В связи с особой актуальностью информации о последствиях новой инфекции мы представляем в данной статье первые промежуточные результаты исследования. С учетом крайней оперативности задачи получения новой информации анализ на промежуточном этапе охватывал минимально приемлемое количество участников и данных. В настоящее время исследование продолжается.

Цель исследования

Целью исследования является оценка состояния обоняния у детей после перенесенной инфекции COVID-19.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование относится к одномоментным кросс-секционным сравнительным. Основной исходный фактор — дети, перенесшие / не перенесшие COVID-19. Результирующий фактор — порог обоняния.

В основную группу включались дети старше 6 лет, проживающие в одном районе северного административного округа г. Москвы, заболевшие COVID-19 с 20.03.2020 по 10.05.2020. Выздоровление подтверждалось двумя отрицательными ответами ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или из ротоглотки с интервалом в один день, включение в исследование осуществлялось не менее чем через 1 нед после первого отрицательного ответа ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки, под-

тверждающего факт выздоровления. В контрольную группу включались дети старше 6 лет, не переносившие COVID-19: не контактировавшие с больными COVID-19, не имевшие гипертермических, катаральных, обонятельных, астенических или каких-либо других симптомов острого заболевания в течение ближайших 45 дней от даты включения. Методы исследования включали неврологический осмотр, верификацию когнитивного статуса, осмотр ЛОР-врача, исследование обоняния. С целью избежать переутомления детей, что могло повлиять на результаты, исследование каждого участника проводилось в течение 2 дней.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу:

- возраст от 6 до 18 лет;
 - задокументированный факт перенесенной новой коронавирусной инфекции: диагноз устанавливался согласно методическим распоряжениям Департамента здравоохранения г. Москвы на основании положительных ответов ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки в начальный период исследования на 1, 3, 11-й день заболевания, в последующий период исследования, в соответствии с изменившимся алгоритмом диагностики, — на 1-й и 11-й день заболевания;
 - срок от 1 нед до 2 мес от момента выздоровления (даты первого отрицательного ответа ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки);
 - подписанное родителями или самим участником старше 15 лет информированное согласие на обработку данных.
- Критерии включения в контрольную группу:
- возраст от 6 до 18 лет;

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Georgiy A. Karkashadze¹, Irina V. Zelenkova¹, Alexander A. Baranov^{1, 4}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Dina S. Rusinova^{2, 5}, Natalia S. Sergienko¹, Yuliya V. Nesterova¹, Svetlana G. Gubanova¹, Viktor A. Gankovskiy¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Daria A. Bushueva¹, Anastasiya I. Rykunova¹, Olga B. Gordeeva¹, Ekaterina V. Shirdanina², Anastasiya D. Lamasova^{1, 2}, Elizaveta V. Leonova^{1, 2}, Alina R. Pankova^{1, 2}, Ekaterina Yu. Dubonosova¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Children's City Outpatients Clinic № 133 of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

Non-Randomized Comparative Study of Olfaction in post-COVID-19 Children. Intermediary Results

The aim of the study is to estimate olfaction in post-COVID-19 children. **Research methods.** The study included 81 children, they were divided into two groups: those who had COVID-19 and those who had not. **Survey procedures.** Pediatrician, neurologist and otolaryngologists clinical examinations, cognitive status estimation, olfactometry were performed. **Results.** The olfaction perception threshold post-COVID-19 children and adolescents was higher than in children who have not undergone this infection. Changes in olfaction perception threshold did not depend on how participants and their parents informed about the sense of smell. The involvement of olfactory sensitivity in the pathological process does not depend on the infection severity itself or premorbid neurological lesion. **Conclusion.** It has been shown for the first time in the Russian sample that changes in sense of smell persist in children 3–4 weeks after recovery from COVID-19.

Keywords: COVID-19, children, olfaction, olfactometry

Acknowledgements. The authors express gratitude for all technical support in study management to T.E. Privalova, S.D. Timoshkova, E.Yu. Kharitonova, M.M. Evlentieva, E.A. Kovalskaya, E.M. Chislova, S.N. Emel'yanenko.

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Karkashadze Georgiy A., Zelenkova Irina V., Baranov Alexander A., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Rusinova Dina S., Sergienko Natalia S., Nesterova Yuliya V., Gubanova Svetlana G., Gankovskiy Viktor A., Gogberashvili Tinatin Yu., Konstantinidi Tatiana A., Bushueva Daria A., Rykunova Anastasiya I., Gordeeva Olga B., Shirdanina Ekaterina V., Lamasova Anastasiya D., Leonova Elizaveta V., Pankova Alina R., Dubonosova Ekaterina Yu. Non-Randomized Comparative Study of Olfaction in post-COVID-19 Children. Intermediary Results. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):502–507. doi: 10.15690/pf.v17i6.2201

- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет информированное согласие на обработку данных.
Критерии невключения в обе группы:
- снижение интеллекта, тяжелые психоневрологические заболевания;
- острое воспаление слизистой носоглотки в день исследования;
- острая респираторная инфекция;
- обострение аллергических ринитов с поражением слизистой носоглотки.
Критерии исключения из исследования:
- острая респираторная инфекция;
- обострение аллергических ринитов с поражением слизистой носоглотки;
- любое неэпизодическое нарушение самочувствия;
- отказ от продолжения исследования по причине технических трудностей, например, новые обстоятельства, не позволяющие родителям сопровождать ребенка для поездки в исследовательский центр.

Условия проведения

Работа проводилась в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) с 12 мая по 16 июля 2020 г. Исследования осуществлялись в первой половине светового дня. Все участники исследования являются жителями одного из районов г. Москвы.

Основной исход исследования

Конечные точки исследования — показатели обонятельной и вкусовой чувствительности у основной группы. Основной исход — сравнительная характеристика среднего показателя обонятельной чувствительности в основной и контрольной группе.

Анализ в подгруппах

Основная группа была поделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений обоняния в момент болезни COVID-19, что определялось по результатам опроса родителей исследователем. Проводился дополнительный сравнительный анализ целевых показателей между подгруппами. Кроме того, проведен анализ корреляции нарушения обоняния с другими анамнестическими факторами.

Так, основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от степени гипертермии в момент COVID-19; основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия головной боли в момент COVID-19; основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия потливости в момент COVID-19. Проводился сравнительный анализ целевых показателей обоняния между подгруппами.

Также основная группа была разделена на подгруппы детей с наличием психоневрологических микроорганических симптомов (тики, тремор, энурез, навязчивые движения, судороги, нарушения речи, дефицит внимания, утомляемость) и без симптомов. Проводился сравнительный анализ целевых показателей обоняния между подгруппами.

Методы регистрации критериев невключения и исключения

1. Клинический осмотр педиатра с оценкой общего состояния ребенка.
2. Клинический осмотр невролога с оценкой психоневрологического статуса. Результаты использовались также для регистрации дополнительных исходов.

3. Оценка когнитивного статуса с помощью теста Векслера. Тест направлен на оценку интеллектуального развития, состоит из 12 субтестов. Оценивается вербальный и невербальный интеллект в баллах, высчитывается общий интеллектуальный коэффициент (коэффициент интеллекта). Тест проводился клиническим психологом.
4. Осмотр ЛОР-врача с оценкой состояния рото- и носоглотки на предмет состояния слизистой и проходимость верхних дыхательных путей.

Методы регистрации исходов

1. Последовательный опрос родителей согласно специально разработанному чек-листу из 40 пунктов на предмет наличия клинических симптомов у ребенка в момент заболевания COVID-19. Результаты заносились в специальную регистрационную форму. Опрос проводился педиатром.
2. Оценка состояния обоняния с помощью трехкомпонентной ольфактометрии. В настоящей публикации представляются результаты оценки одного из компонентов — определения порога обоняния. Оценка порога обоняния проводилась следующим путем. Исследователь подносит пробирки с различными разведениями ольфактантов на расстояние 2 см от носа, последовательно к каждой ноздре, на 2–3 с. Участник исследования должен осуществить 1–2 коротких вдоха, при этом должен втягивать носом воздух активнее, чем при простом дыхании, и ответить на вопрос, чувствует ли он какой-либо запах. Вначале предъявляется ольфактант с минимальной концентрацией (то есть с самым слабым запахом). В случае если испытуемый не чувствует запаха, ему предъявляется ольфактант со следующей по величине концентрацией (более высокой в 2 раза), затем со следующей по величине концентрации и так далее с постепенным повышением концентрации до того момента, пока испытуемый не почувствует запах. После того как испытуемый почувствует запах, ему предлагается подтвердить свой выбор трехкратным правильным выбором из пары пробирок «ольфактант с данной концентрацией — неольфактант». В качестве неольфактанта выступает дистиллированная вода. Процедура трижды подтвержденного правильного выбора необходима для исключения ложных ощущений, что нередко может встречаться у детей. После трижды подтвержденного правильного выбора процедура определения порога данного ольфактанта считается завершенной. Минимальная процентная концентрация ольфактивного вещества, распознаваемая обследуемым, считается порогом идентификации вещества соответствующего типа обонятельным анализатором. Исследование начинают с установления порога обоняния для разведений 20% спиртовой настойки валерианы, затем для 70% водного раствора уксусной кислоты, затем для 10% водного раствора аммиака. Использовались следующие разведения этих ольфактантов в дистиллированной воде (всего 15 для каждого):
- для 20% спиртовой настойки валерианы и 70% водного раствора уксусной кислоты — 0,00015625%; 0,0003125%; 0,000625%; 0,00125%; 0,0025%; 0,005%; 0,01%; 0,02%; 0,04%; 0,08%; 0,16%; 0,32%; 0,64%; 1,28%; 2,56%;
- для 10% водного раствора аммиака: 0,000125%; 0,00025%; 0,0005%; 0,001%; 0,002%; 0,004%; 0,008%;

0,016%; 0,032%; 0,064%, 0,128%; 0,256%; 0,512%; 1,024%; 2,048%.

Соблюдались следующие условия: исследование проводят в хорошо проветриваемом помещении, оборудованном вытяжкой, в отсутствие резких запахов. Участник не должен принимать пищу за 60 мин до исследования. Ни участник, ни исследователь не должны пользоваться парфюмерией. Между исследованиями разных ольфактантов соблюдаются перерывы в 60 с. После определения порога идентификации ольфактанта исследователь заносит данные в протокол. Оценка порога обоняния осуществляется в баллах, каждому уровню разведения присваивается балл: минимум 1 балл — самая высокая концентрация, максимум 12 баллов — самая низкая концентрация. Чем выше балл, тем выше способность к распознаванию ольфактанта.

Этическая экспертиза

Включение в исследование проводили при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка или от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете IBM SPSS Statistics 23 (IBM). С помощи описательной статистики были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения ($\pm \sigma$). Для оценки значимости различий средних показателей порога обоняния в основном анализе и в дополнительных подгруппах использовался непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. За уровень значимости (асимптотическая двусторонняя значимость) принималось значение $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика завершивших исследование участников двух групп

Table 1. Characteristics of participants in both groups who have completed the study

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество участников, <i>n</i>	61	20
Средний возраст, годы	11,4 $\pm$ 3,5	11,5 $\pm$ 3,7
Пол женский, %	38,7	45

Таблица 2. Дополнительная характеристика участников основной группы

Table 2. Additional characteristics of index group participants

Показатель	Всего	Пол	
		Мужской	Женский
Срок от задокументированного начала заболевания COVID-19 до момента обследования, дни	37,9 $\pm$ 10,0	–	–
Срок от задокументированного факта выздоровления от COVID-19 (первый отрицательный мазок) до момента обследования, дни	22,3 $\pm$ 11,4	–	–
Гипертермия	81,5%	59,1%	40,9%
Наличие астенизации в момент COVID-19	60,4%	69,7%	31,3%
Наличие головной боли в момент COVID-19	53,7%	51,7%	48,3%
Наличие потери или снижения обоняния в момент COVID-19 (по жалобам)	41,5%	63,6%	36,4%
Наличие потери или снижения вкусовых ощущений в момент COVID-19 (по жалобам)	30,2%	56,2%	43,8%
Бессимптомное течение	0%		

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Для включения в основную группу были отобраны 68 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, к включению в группу контроля — 22 ребенка указанного возрастного диапазона. После процедур предварительного обследования с определением критериев включения/невключения к исследованию допущены 64 участника в основную группу и 20 участников — в группу контроля. В ходе исследования из основной группы были исключены 3 участника ввиду невозможности родителей доставить ребенка в исследовательский центр. Завершил исследование 61 участник основной группы и 20 участников контрольной группы (табл. 1, 2).

Основные результаты исследования

Пороги обоняния всех трех ольфактантов были достоверно хуже у детей, перенесших COVID-19. Таким образом, дети, выздоровевшие от COVID-19, демонстрировали худшие способности чувствовать запахи по сравнению с детьми, не переносившими эту инфекцию (табл. 3).

Дополнительные результаты

Каких-либо различий между показателями порога обоняния в подгруппах детей, у которых отмечались либо не отмечались нарушения обоняния в период COVID-19 (по жалобам детей или жалобам родителей), не зафиксировано (табл. 4).

По результатам анализа в дополнительных подгруппах не отмечалось различий в пороге обоняния после выздоровления в зависимости от степени гипертермии, наличия или отсутствия головной боли, наличия или отсутствия потливости в момент инфекции.

Таблица 3. Средние показатели порога обоняния

Table 3. The olfaction perception thresholds mean values

Ольфактант	Основная группа, баллы (min 1, max 12)	Контрольная группа, баллы (min 1, max 12)	p
Настойка валерианы	7,52 ± 1,68	9,05 ± 1,18	< 0,001
Раствор уксусной кислоты	7,59 ± 1,79	8,79 ± 1,51	0,004
Раствор аммиака	7,95 ± 2,27	9,58 ± 2,43	0,009

Примечание. Чем выше балльное значение, тем выше обонятельная чувствительность и тем ниже порог обоняния (то есть определяются более низкие концентрации ольфактанта).

Note. The higher is the score, the higher is olfactory sensitivity and lower is olfaction perception threshold (that means that lower concentrations of olfactant can be determined).

Таблица 4. Пороги восприятия ольфактантов после выздоровления от инфекции COVID-19

Table 4. Olfactants' perception thresholds in post-COVID-19 patients

Жалобы детей и родителей на момент заболевания	Пороги обоняния после выздоровления		
	Настойка валерианы, баллы	Водный раствор уксусной кислоты, баллы	Водный раствор аммиака, баллы
Отмечались нарушения обоняния в период COVID-19	7,45 ± 1,37	7,68 ± 1,7	8,06 ± 1,99
Не отмечалось нарушений обоняния в период COVID-19	7,54 ± 1,84	7,38 ± 2,08	7,81 ± 2,32

Анализ связи с психоневрологическими симптомами показал отсутствие различий в пороге обоняния у детей в зависимости от наличия или отсутствия психоневрологической симптоматики как в целом (тики, тремор, энурез, навязчивые движения, судороги, нарушения речи, дефицит внимания, повышенная утомляемость), так и по отдельности (для навязчивых действий, комбинации повышенной утомляемости и дневной сонливости).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование касалось изучения состояния обоняния у детей, перенесших COVID-19. Это — первое подобное исследование в России и одно из первых в мире. В международном масштабе наше исследование перекликается с мультицентровым исследованием (Китай, Франция, Германия) на несколько меньшей выборке из 27 детей (в этом исследовании основная выборка была представлена 367 взрослыми участниками) [6]. Несмотря на различия в дизайнах, данное исследование является единственным представляющим интерес для сравнения результатов. По сообщениям родителей, в момент COVID-19 у 41,5% детей и подростков отмечалось нарушение обоняния и у 30,2% отмечалось нарушение вкуса. Это первые данные о частоте данной патологии у российских детей, которые свидетельствуют о том, что, несмотря на известное более легкое течение COVID-19 у детей, система обоняния и вкуса широко затрагивается инфекцией. В международном мультицентровом исследовании частота расстройств у детей была примерно схожей и составляла 37% (10 из 27 детей от 6 до 17 лет) [6].

Основной результат исследования заключается в том, что по данным объективного обследования спустя в среднем около 3–4 нед после выздоровления от инфекции COVID-19 у детей и подростков отмечается нарушение обоняния. Очевидно, эти изменения сохраняются после перенесенной инфекции. В связи с изложенным ставится вопрос об изучении сроков восстанов-

ления обоняния и о его восстановлении в полной мере после перенесенной COVID-19.

Еще один вывод состоит в том, что обоняние после выздоровления в одинаковой степени страдало у тех, кто имел жалобы на нарушение обоняния в момент COVID-19, и тех, кто таких жалоб не имел. Это указывает на то, что жалобы детей и наблюдения родителей не отражают в полной мере дисфункцию обоняния. В международном мультицентровом исследовании авторы также особо отмечают, что 10 из 90 участников (в том числе один ребенок), прошедших объективное тестирование обоняния, имели обонятельную дисфункцию без предъявления каких-либо жалоб [6]. По всей видимости, имеется обширный субклинический уровень нарушения обоняния, и, таким образом, нарушение обоняния при COVID-19 встречается чаще, чем это представляется по жалобам заболевших.

Не установлено связи обонятельной дисфункции с наличием тех или иных неврологических симптомов. Также не найдено связи между состоянием обоняния и выраженностью других симптомов инфекции (гипертермией, астенизацией, головной болью, потливостью). К таким же результатам пришли коллеги по международному мультицентровому исследованию, которые выявили, что в разных когортах связи между дисфункцией обоняния и тяжестью инфекции существенно различались [6]. Возможно, что другие неучтенные факторы — такие как штаммовые, этнические или фенотипические (но не тяжесть инфекции или преморбидное повреждение нервной системы) — могут обуславливать возникновение обонятельной дисфункции.

Ограничения

Существенным фактором, ограничивающим интерпретацию результатов исследования, является относительно небольшой размер выборки. Хотя различия основных целевых показателей достоверны, увеличение выборки могло бы показать другие результаты.

Еще одним ограничением является ретроспективный опрос родителей и детей о симптомах новой коронавирусной инфекции. В среднем опрос проводился через 38 дней после начала инфекции. Это ставит вопрос о точности сведений о течении инфекции у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе мы представили первые данные объективной диагностики, свидетельствующие о том, что у детей и подростков через 3–4 нед после выздоровления от COVID-19 сохраняются изменения обоняния. Причем эти изменения выражены чаще, чем об этом информируют дети и их родители на высоте инфекции. Вовлечение в патологический процесс обонятельной чувствительности не зависит от тяжести самой инфекции или преморбидного неврологического повреждения. Исследование продолжается.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
2. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1787. doi: 10.1002/lary.28692.
3. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
4. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):132–134.
5. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252–1258. doi: 10.1002/hed.26204.
6. Qiu C, Cui C, Hautefort C, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children:

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

И.В. Зеленкова

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

А.А. Баранов

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

Е.А. Вишнева

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

Е.В. Кайтукова

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

С.Г. Губанова

<https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

В.А. Ганковский

<https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

А.Д. Ламасова

<https://orcid.org/0000-0002-8976-9507>

А.Р. Панкова

<https://orcid.org/0000-0002-7628-122X>

Е.Ю. Дубоносова

<https://orcid.org/0000-0002-2821-6984>

An International Multicenter Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):714–721. doi: 10.1177/0194599820934376.

7. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

8. Mak PQ, Chung KS, Wong JS, et al. Anosmia and Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):e199–e200. doi: 10.1097/INF.0000000000002718.

9. Патент № 2169364 Российская Федерация, МПК А61В 10/00(2006.01), А61J 1/06(2006.01), G01N 33/15(2006.01). Способ проведения пороговой ольфактометрии: № 99123781/14: заявл. 10.11.1999: опубл. 20.06.2001 / Домрачев А.А., Афонкин В.Ю., Савченков Ю.И. и др. — 7 с. [Patent № 2169364 Russian Federation, IPC A61B 10/00(2006.01), A61J 1/06(2006.01), G01N 33/15(2006.01). Method of Performing Threshold olfactometry: № 99123781/14: declare 10.11.1999: publ. 20.06.2001. Domrachev AA, Afon'kin VJu, Savchenkov JuI, et al. 7 p. (In Russ.)]

Статья поступила: 02.10.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 02.10.2020, accepted for publication: 17.12.2020

М.В. Федосеенко^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, М.В. Фоминых¹, Т.А. Калюжная^{1, 2}, Т.Е. Привалова^{1, 2}, Д.С. Русинова^{2, 4}, А.М. Сельвян¹, С.В. Толстова¹

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- ⁴ Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Анализ вакцинального анамнеза детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2

Автор, ответственный за переписку:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** titovamarina@mail.ru

На сегодняшний день новости о коронавирусной инфекции нового типа вызывают большой интерес и озабоченность специалистов во всем мире. По имеющимся в настоящее время данным, дети часто не подвержены воздействию вируса, вызывающего COVID-19, или имеют только легкое течение заболевания. Эти данные также могут объяснить, почему у детей гораздо более низкий уровень заболеваемости COVID-19, чем у взрослых. Полученные в ходе проведенных разными группами исследователей эпидемиологических наблюдений результаты о вероятно «защитном» действии прививок рутинных программ вакцинопрофилактики в отношении коронавирусной инфекции нового типа способствовали инициации клинических исследований. В данной публикации представлены анализ вакцинального статуса и характеристики прививочного и других видов анамнеза у 143 московских детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. В целом общий вакцинальный анамнез у детей, перенесших COVID-19, характеризуется низким уровнем привитости и несоответствием Национальному календарю профилактических прививок. Наиболее неблагоприятный вакцинальный анамнез отмечен у детей раннего возраста. Уровень вакцинации у всех детей первого года жизни (в 100% случаев) отличался отставанием от рутинного графика. Самый низкий уровень полноценной вакцинации регистрировался в отношении вирусного полиомиелита — у 30% детей — реконвалесцентов коронавирусной инфекции нового типа. Подавляющее большинство детей, переболевших COVID-19, не были вакцинированы против гриппа, лишь единицы были привиты против пневмококковой инфекции. В настоящее время проводится целый ряд исследований, направленных на изучение защитной роли вакцин в отношении заболеваемости и тяжелого течения коронавирусной инфекции нового типа.

Ключевые слова: вакцинация, пандемия, коронавирусная инфекция, COVID-19, иммунитет, профилактика

Для цитирования: Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Шахтактинская Ф.Ч., Фоминых М.В., Калюжная Т.А., Привалова Т.Е., Русинова Д.С., Сельвян А.М., Толстова С.В. Анализ вакцинального анамнеза детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):508–518. doi: 10.15690/pf.v17i6.2200

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), продолжает свое шествие по планете, а врачи по всему миру пытаются ухватиться за любое оружие против нового вируса. Недавно ученые объявили, что прививка BCG может предотвратить заболевание новым коронавирусом [1–3]. Эта гипотеза родилась в США, которые на сегодняшний день лидируют по числу подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции [4].

В связи с пандемией COVID-19 высказывались предположения, что в странах, где проводилась массовая вакцинация BCG, уровень заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и летальности существенно ниже благодаря неспецифическому защитному действию этой противотуберкулезной прививки [5]. Ряд ученых предположили, что скорость развития и тяжесть эпидемии в той или иной стране коррелирует

с порядком проведения программ вакцинации BCG [6]. Весной 2020 г. был опубликован перечень эпидемиологических исследований, демонстрирующих влияние фактора привитости населения BCG-вакциной на заболеваемость и смертность от COVID-19 в разных странах мира [7–9].

По мере того, как жители планеты с нетерпением ожидают эффективную защиту с помощью вакцин от COVID-19, некоторые специалисты предлагают использовать с той же целью уже имеющиеся иммунобиологические препараты, используемые не одно десятилетие в рамках традиционной педиатрической иммунизации [10–13].

Вакцина против туберкулеза BCG

Bacillus Calmette – Guérin (BCG) — вакцина против туберкулеза, созданная на основе ослабленного штамма живой бычьей туберкулезной палочки *Mycobacterium bovis*, сегодня остается единственной доступной и эффек-

тивной прививкой от туберкулеза, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [14].

В ряде стран эту прививку делают всем детям сразу после рождения [14]. В России вакцинация против туберкулеза применяется с 1962 г. и признана обязательной.

В 2019 г. о проведении вакцинации BCG в качестве стандартного компонента программы иммунизации детей сообщили 153 страны, из которых 87 государств оценили охват указанной прививкой на уровне выше 90% [15]. За последние годы несколько стран прекратили использование BCG для массовой вакцинации ввиду радикального снижения первичной заболеваемости туберкулезом [15]. В ряде других стран эта прививка носит рекомендательный характер — только для детей из группы социального риска или выезжающих в эндемичные регионы [14]. Например, США и Нидерланды никогда не использовали туберкулезную вакцину в рутинном порядке [16, 17].

Традиционно считается, что после BCG-иммунизации новорожденных напряженный специфический протективный иммунитет сохраняется до 5–7 лет, постепенно снижаясь, однако в действительности длительность его может различаться и зависит от вакцинируемой человеческой популяции и применяемого штамма BCG [14]. Так, в ряде исследований, проведенных в Великобритании, было показано, что иммунологическая защита остается эффективной в течение 15 лет, в Бразилии — 20 лет, в Норвегии — 30–40 лет, в США (штат Аляска) — 50–60 лет [18–21].

Многочисленные исследования, проводимые на протяжении десятилетий, показали, что BCG активизирует врожденную иммунную систему и приводит к усилению иммунологических реакций в ответ на другие инфекционные

антигены [5, 22]. Эта гипотеза сложилось в представление о так называемом тренированном врожденном иммунитете [22, 23]. Подобные неспецифические эффекты BCG в отношении воздействия вирусных возбудителей получены на мышиных моделях еще в 70-х гг. прошлого века [22, 24, 25]. Например, на мышах продемонстрирована способность BCG обеспечивать защиту от вируса простого герпеса типа 1 и 2, вируса гриппа А (H7N9), гепатита В, японского энцефалита [5, 22, 24]. Вакцина BCG, введенная за 4 нед до вакцины против желтой лихорадки, значительно снизила вирусную нагрузку, подтверждая, что она может изменить течение вирусного заражения *in vivo* [22]. Эффекты были опосредованы эпигенетическими модификациями в клетках врожденного иммунитета, что привело к более высокой продукции цитокинов [22]. В течение нескольких часов после введения BCG также может вызывать экстренный гранулопоэз, что приводит к значительному увеличению числа циркулирующих нейтрофилов, обеспечивая защиту от сепсиса [24]. Среди механизмов пролонгированного неспецифического противовирусного иммунного ответа установлено повышение продукции IFN- γ и специфических антител в случае введения осповакцины и вируса свиного гриппа (H1N1) в условиях эксперимента [5]. Протективное действие вакцины BCG при развитии гриппозной инфекции типа А обусловлено выработкой и действием BCG-стимулированных мышиных макрофагов, которые снижают титр вируса среди опытных образцов *in vitro* [5]. В модели *in vivo* BCG-вакцинация осуществляет иммунологическую защиту независимо от IFN- γ , а в случае с вирусом желтой лихорадки защитный эффект объясняется продукцией IL-1 β [5, 24]. Очевидно, не только специфические Т- и В-клетки памяти, но и клетки врожденного иммунного ответа — моноциты-макро-

Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, M.V. Fominykh¹, Tatiana A. Kalyuzhnaya^{1, 2}, Tatiana E. Privalova^{1, 2}, Dina S. Rusinova^{2, 4}, A.M. Sel'vyan¹, Svetlana V. Tolstova¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

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

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Children's City Outpatient's Clinic № 133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Analysis of Vaccination Background in Children Undergone SARS-CoV-2 Infection

Nowadays all news about the new coronavirus disease type arouses interest and concern among specialists around the world. Children often are not exposed to the COVID-19 virus or they just have mild course of the disease according to currently available data. These data may also explain why children have much lower incidence of COVID-19 in comparison to adults. The results of epidemiological observations performed by different researchers' groups on the likely "protective" effect of routine vaccine prevention programs against new type of coronavirus disease led to initiation of clinical studies. This article presents the analysis of the vaccinal status and characteristics of vaccination and any other background in 143 Moscow children undergone SARS-CoV-2 infection. Overall, the general vaccination background in children who have undergone COVID-19 is characterized with low vaccination level and mismatch with the National Immunization Schedule. The most unfavorable vaccination background was mentioned in infants. The vaccination rate in all children of the first year of life (in 100% of cases) had gap to the routine schedule. The lowest rate of appropriate vaccination was recorded in case of viral poliomyelitis (in 30% of children) in reconvalescents new type of coronavirus disease. The vast majority of children undergone COVID-19 were not vaccinated against flue, only a few were vaccinated against pneumococcal infection. Now there are several studies focused on determining the protective role of vaccines in relation to the new type of coronavirus disease morbidity and course severity.

Key words: vaccination, pandemic, coronavirus disease, COVID-19, immunity, prevention

For citation: Fedoseenko Marina V., 2, Namazova-Baranova Leyla S., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Fominykh M.V., Kalyuzhnaya Tatiana A., Privalova Tatiana E., Rusinova Dina S., Sel'vyan A.M., Tolstova Svetlana V. Analysis of Vaccination Background in Children Undergone SARS-CoV-2 Infection. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):508–518. doi: 10.15690/pf.v17i6.2200

фаги и NK-клетки могут отвечать за пролонгированный неспецифический противовирусный иммунный ответ [22]. Продолжительность неспецифической защиты, вызываемой живыми вакцинами, неизвестна, но, как было замечено, она сохраняется в течение многих месяцев или лет после вакцинации. Например, BCG, вводимая при поступлении в школу (детям от 5 до 6 лет) в Дании, была связана с 42% снижением риска смерти от естественных причин до возраста 45 лет [10].

На протяжении многих лет BCG-вакцина применяется с лечебной целью у больных раком мочевого пузыря и способствует посредством стимуляции иммунитета уменьшению размера опухоли и снижению смертности [1, 23]. Наряду с этим неспецифическое иммунологическое воздействие неоднократно использовалось в рамках проведения клинических исследований. В частности, E.A. Wardhana и соавт. в 2011 г. показали, что вакцинация BCG взрослых 65 лет и старше способна предотвратить заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей [26]. Другое клиническое исследование напрямую предусматривало применение вакцины BCG среди взрослых в возрасте 65 лет с целью повышения иммунитета [27].

В 2014 г. группа экспертов ВОЗ рассмотрела доказательства неспецифического воздействия живых вакцин и пришла к выводу, что они снижают детскую смертность больше, чем можно было бы ожидать, благодаря их влиянию на болезни, которые они предотвращают [14]. Важно отметить, что инактивированные вакцины, по-видимому, не обладают такими же эффектами — это позволяет предположить, что репликация живых аттенуированных патогенов вызывает более широкий иммунный ответ [10].

Изучая эпидемиологию COVID-19, исследователи заметили, что в странах с наиболее высоким уровнем заболеваемости новой коронавирусной инфекцией население не прививается вакциной BCG [1, 6]. Кроме США, в списке стран, в которых вакцинация BCG носит лишь рекомендательный характер, Италия, Нидерланды и Бельгия [1, 6]. В Италии, в наибольшей степени пострадавшей от COVID-19, даже выборочная вакцинация от туберкулеза проводилась очень давно — только с 1970 по 2001 г. [16].

Одними из первых защитный эффект вакцинации BCG в условиях высокой распространенности коронавирусной инфекции нового типа отметили американские ученые в марте 2020 г. [2]. Они проанализировали зависимость уровня заболеваемости коронавирусной инфекцией нового типа от показателей национальных программ иммунизации BCG в 178 странах мира и установили, что в государствах с действующей в настоящее время рутинной вакцинопрофилактикой BCG регистрируется более низкий уровень заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 [2]. В частности, за предшествующие расчетам 15 дней заболеваемость вирусом COVID-19 составила 38,4 на 1 млн населения в странах с вакцинацией BCG по сравнению с 358,4 на 1 млн населения при отсутствии такой программы [2]. Кроме того, уровень смертности от заболеваний, вызванных коронавирусом нового типа, в странах с иммунизацией BCG составил 4,28 на 1 млн населения по сравнению с 40 на 1 млн населения в странах, где прививка отсутствует в национальном графике вакцинации [2].

В последующем многие авторы демонстрировали корреляцию между введением противотуберкулезной вакцины и выраженностью заболеваемости, смертности от коронавирусной инфекции в популяции [3, 6, 28, 29].

Некоторые высказывали мнение, что эффективность «защитного действия» иммунизации BCG может в значительной степени зависеть от возраста, в котором вводится вакцина (в раннем возрасте прививка более эффективна для длительной защиты), вакцинного штамма, метода введения и некоторых других факторов.

В некоторых европейских странах прививка BCG когда-то была обязательна, но позже от нее отказались [1], как, например, в Испании, Италии, Франции, Великобритании, где уровень смертности от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наиболее высок (рис. 1).

Наглядно продемонстрирована обратная корреляция между индексом BCG, который рассчитывается с помощью показателей наиболее возрастной вакцинированной когорты, продолжительности проводимой вакцинальной кампании и среднего охвата BCG, и уровнем смертности от COVID-19 (рис. 2).

Ситуация в Германии — одно из явных доказательств гипотезы защитного действия вакцинации против туберкулеза [1]. Германия представляет собой уникальную страну, где есть возможность сравнить потенциальное влияние возраста вакцинации BCG на восприимчивость к COVID-19, так как до объединения Восточная и Западная Германия следовали различным схемам вакцинации [1]. Германская Демократическая Республика (восточная часть Германии) по примеру Советского Союза практиковала всеобщую вакцинацию детей BCG [1]. Сейчас уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 на этой территории в несколько раз ниже, чем в западной части Германии [1]. В Западной Германии BCG было вакцинировано население, кому сегодня от 22 до 59 лет, тогда как в Восточной Германии те, кому сегодня от 45 до 84 лет, получили как минимум одну дозу BCG (рис. 3А, Б).

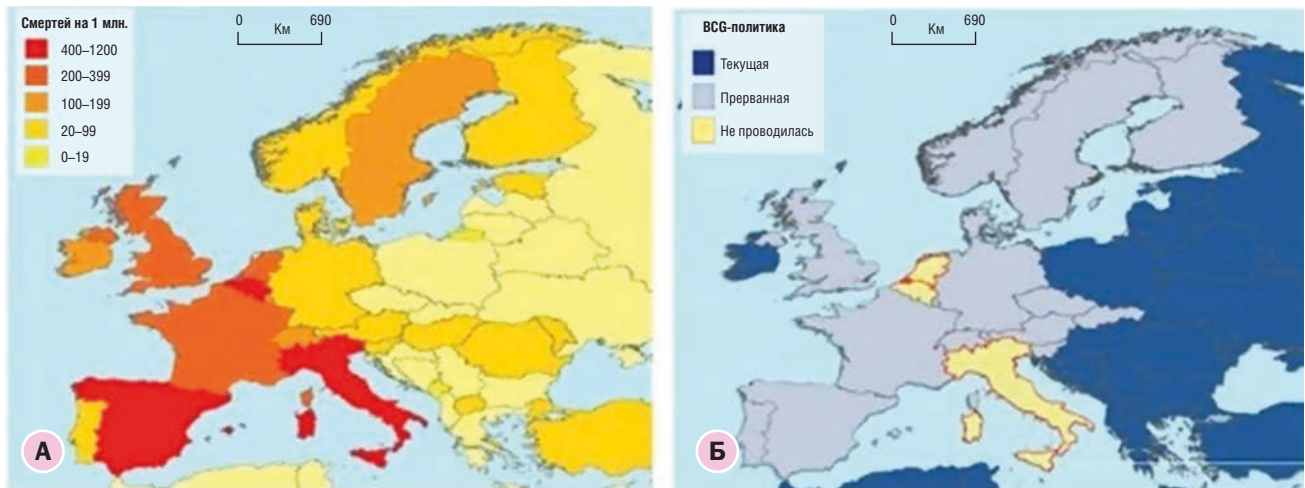
Сравнение этих двух регионов показало, что средний уровень смертности COVID-19 в западногерманских областях (40,5 на 1 млн населения) был в 2,9 раза выше, чем в восточных регионах (14,2 на 1 млн населения) (рис. 3В).

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют об уменьшении заболеваемости и смертности от COVID-19 в азиатских и африканских странах, где политика вакцинации BCG принята повсеместно, в отличие от Европы и США [30]. Практика ревакцинации BCG в настоящее время в этом регионе рассматривается в качестве возможности предотвращения тяжелых форм заболевания, вызванного SARS-CoV-2, особенно среди лиц пожилого возраста [28]. Стратегии ВОЗ, принятые для борьбы с туберкулезом и сдерживания пандемии коронавирусной инфекции, могут дополнять друг друга, приводя к общему снижению смертности, что требует скоординированного подхода со стороны правительства и органов здравоохранения [30]. Общепринятая теория состоит в том, что иммунизация как ослабленным вирусом (живым, но со значительно сниженной вирулентностью), так и инактивированной вакциной (убитые вирусные частицы) индуцирует адаптивный и в целом долгосрочный и специфический иммунитет в виде нейтрализующих антител и/или активации патоген-специфических клеточных иммунных ответов [10]. Однако наряду с этим живые аттенуированные вакцины могут вызывать более широкую защиту от неродственных патогенов, вероятно, за счет индукции интерферона и других механизмов врожденного иммунитета, которые еще предстоит идентифицировать [10].

Напротив, некоторые исследователи подвергают сомнению защитное действие BCG в отношении COVID-19 и считают, что наблюдаемая связь между проводимой

Рис. 1. Различия в смертности от COVID-19 и политике вакцинации BCG в разных странах Европы.

Fig. 1. Differences in mortality due to COVID-19 and BCG vaccination politics in different European countries.



Примечание. А — Количество смертельных случаев от COVID-19 на 1 млн. жителей. Б — Политика вакцинации BCG в европейских странах: текущая — Страны, в которых в настоящее время проводится универсальная программа вакцинации BCG; (Current — Текущая). прерванная — Страны, которые прекратили ранее проводимую программу вакцинации BCG; (Interrupted — Прерванная). не проводилась — Страны, которые никогда не внедряли универсальную программу вакцинации (Never — Никогда не проводилась) (адаптировано из [1]).

Note. A — mortality rate due to COVID-19 on 1 million people. B — BCG vaccination politics in European countries: current — countries where there is general program on BCG vaccination; interrupted — countries where previously performed BCG vaccination program was suspended; not performed — countries where there was no general vaccination program (adapted from [1]).

вакцинацией BCG и снижением тяжести COVID-19 может быть недостаточной для демонстрации причинно-следственной связи [31]. В частности, в одной из работ анализ текущей заболеваемости коронавирусной инфекцией проводился только в когорте взрослых людей, получивших вакцинацию BCG 40 и более лет назад, поэтому эффект вероятной защиты BCG мог нивелироваться [31].

В настоящее время проводятся клинические исследования с целью определения роли вакцинации BCG в обеспечении защиты от тяжелых форм COVID-19 [31–33]. В случае подтверждения защитного эффекта BCG вакцинация может стать полезна в условиях сохра-

няющейся угрозы пандемии коронавирусной инфекции, особенно для уязвимых групп населения, таких как, например, медицинские работники, пожилые люди, пациенты, страдающие сахарным диабетом, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, ожирением, а также позволит выиграть время в ожидании доступной вакцины против COVID-19 и эффективных методов лечения [11, 32, 33].

Появляются упоминания о защитной роли и других видов вакцин в отношении SARS-CoV-2 [34]. Результаты исследований, основанные на анализе уровней вакцинации в 32 странах северного полушария на протяже-

Рис. 2. А — корреляция между индексом BCG и смертностью от COVID-19 на 1 млн жителей в европейских странах с различной политикой вакцинации BCG. Б — корреляция между индексом BCG и смертностью от COVID-19 в течение первого месяца пандемии в социально схожих европейских странах с различной политикой вакцинации BCG (адаптировано из [1]). В — индекс BCG.

Fig. 2. А — correlation between BCG index and mortality due to COVID-19 on 1 million people in European countries with different BCG vaccination politics. Б — correlation between BCG index and mortality due to COVID-19 during first month of pandemic in socially similar European countries with different BCG vaccination politics (adapted from [1]). В — BCG index computation.

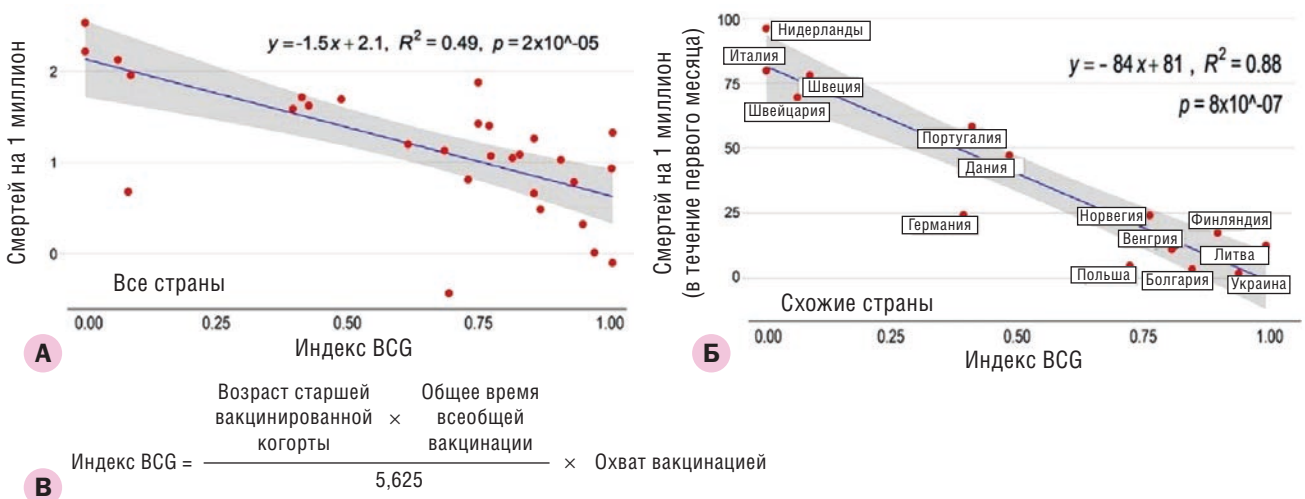
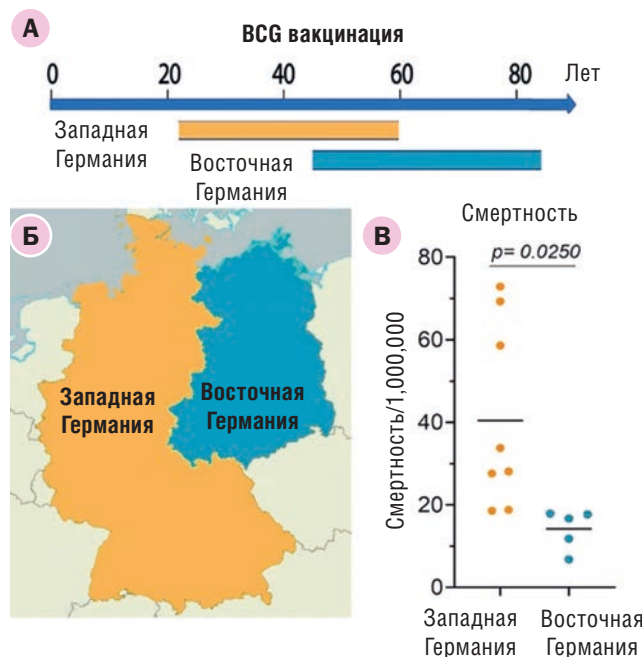


Рис. 3. А — средний возраст людей, получивших вакцинацию BCG, в Восточной и Западной Германии. Б — регионы Восточной и Западной Германии, включенные в анализ. В — средний уровень смертности от COVID-19 в Восточной и Западной Германии на 1 млн населения (адаптировано из [1])

Fig. 3. A — mean age of people vaccinated with BCG in East and West Germany. B — East and West Germany regions included into the analysis. C — mean mortality rate due to COVID-19 in East and West Germany on 1 million people (adapted from [1])



нии 3 мес наблюдения, позволили установить отрицательную связь между уровнем летальности от COVID-19 и охватом вакцинацией против кори [34]. Вместе с этим наблюдались отрицательные, но незначимые корреляции между уровнем летальности от COVID-19 и охватом АКДС-вакцинацией [34].

Оральная вакцина против полиомиелита

Масштабные клинические исследования оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) для неспецифической профилактики заболеваний, проводившиеся в 1960-х и 1970-х гг., в которых приняли участие более 60 000 человек, продемонстрировали, что ОПВ эффективна против инфекции, вызванной вирусом гриппа (отмечено снижение заболеваемости в среднем в 3,8 раза) [35, 36]. Вакцинация ОПВ также оказывала терапевтический эффект на инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 2 типа, выражавшийся в ускорении выздоровления после инфекционно-воспалительного процесса [10]. ОПВ не только продемонстрировала положительный эффект против вирусных инфекций, но и обладала онколитическими свойствами — как за счет прямого уничтожения опухолевых клеток, так и за счет активации клеточного иммунитета в отношении опухолевого роста [35]. Данные рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ОПВ в Гвине-Бисау, Западная Африка, показали, что ОПВ, введенная при рождении, снижает младенческую смертность от любых причин примерно на 32% [35].

В РКИ, сравнивающих ОПВ с инактивированной вакциной против полиомиелита (ИПВ), было обнаружено, что ОПВ снижает бремя бактериальных диарейных заболеваний у младенцев в Бангладеш [10]. В Финляндии иммунизация ОПВ была связана с меньшей частотой диагностированного врачом острого среднего отита

(инфекция среднего уха, которая может быть вызвана как вирусами, так и бактериями), чем в группе, иммунизированной ИПВ [10]. Кроме того, ретроспективное исследование, проведенное в Дании, показало, что использование ОПВ было связано с уменьшением количества госпитализаций у детей по поводу респираторных инфекций [10].

Другие живые аттенуированные вирусные вакцины, такие как вакцины против кори и оспы, также обладают выраженным неспецифическим защитным действием против инфекционных заболеваний [10, 36]. В Африке, когда вакцина против кори стала широко использоваться в практике, общая смертность детей снизилась более чем на 50%, что было намного больше, чем ожидалось на основе защиты только от кори [10]. Крупномасштабное РКИ подтвердило, что вакцина против кори способствовала снижению общей смертности детей на 30%; при этом только 4% случаев объяснялись профилактикой летальности именно от кори [36]. Было показано, что аттенуированные бактериальные вакцины, такие как BCG, а также экспериментальная живая аттенуированная вакцина против коклюша защищают от гетерологичных инфекций [37, 38]. Кроме того, живая коклюшная вакцина предотвращала неинфекционные воспалительные заболевания [38]. Рандомизированные клинические исследования показали, что вакцинация BCG при рождении была связана со снижением неонатальной смертности более чем на треть, поскольку вакцина BCG защищала от сепсиса и пневмонии, приводивших к летальным исходам [2, 30, 28, 37].

Таким образом, стимуляция врожденного иммунитета живыми аттенуированными вакцинами может обеспечить временную защиту от нового типа коронавирусной инфекции (COVID-19). Недавние сообщения показывают, что COVID-19 может приводить к подавлению врожденных иммунных реакций [42, 39]. Следовательно, стимуляция ослабленными вакцинами может повысить устойчивость к инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в т.ч. к тяжелому острому респираторному синдрому.

Клинические исследования по изучению возможной «защитной роли» традиционных вакцин против вируса SARS-CoV-2

Полученные в ходе проведенных эпидемиологических наблюдений разными группами исследователей результаты о вероятном защитном действии прививок рутинных программ вакцинопрофилактики в отношении вируса новой коронавирусной инфекции способствовали инициации клинических испытаний. В настоящее время проводится целый ряд исследований, направленных на изучение защитной роли ряда вакцин в отношении заболеваемости и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [26, 27, 32]. В частности, ученые продолжают изучать защитный механизм BCG-вакцинации в отношении COVID-19 [10, 22]. В ходе рандомизированных клинических испытаний, проводимых в настоящее время в Нидерландах и Австралии (NCT04327206, NCT04328441), работникам здравоохранения вводят вакцину BCG или плацебо с целью определения степени защитной эффективности от SARS-CoV2 BCG-вакцинации [32, 33]. В мае 2020 г. в Дании стартовало плацебо-контролируемое слепое рандомизированное исследование, призванное снизить восприимчивость и/или тяжесть COVID-19 и других инфекционных заболеваний у работников здравоохранения и тем самым предотвратить временную нетрудоспособность медицинских работников [11]. Конечной точкой плаце-

бо-контролируемых испытаний является разница в заболеваемости, продолжительности и тяжести COVID-19 между иммунизированными и неиммунизированными популяциями [27, 32, 33]. Кроме того, предполагается, что практика ревакцинации BCG, особенно в пожилом возрасте, может обеспечить дополнительную защиту от тяжелых заболеваний, вызванных SARS-CoV-2 [26, 27]. Ранее опубликованные данные немногочисленного исследования показали, что вакцинация взрослых 65 лет BCG способна предотвратить острые инфекции верхних дыхательных путей [26]. В настоящее время проводится клиническое испытание вакцинации BCG взрослых в возрасте 65 лет с целью повышения иммунитета [42].

Рядом исследовательских групп предлагается массовое применение аттенуированной ОПВ в качестве профилактики тяжелых форм коронавирусной инфекции нового типа [10]. Учитывая то, что вирус полиомиелита и коронавирус представляют собой патогены с положительной цепью РНК, вполне вероятно, что они могут вызывать общие механизмы врожденного иммунитета и перекрестно на них влиять [10]. Подчеркивается, что ОПВ будет наиболее эффективной, если все население страны или региона иммунизируется одновременно [10]. Поскольку оральная полиовакцина оказывает коллективный эффект, помимо защиты уязвимых людей, она также может предотвратить распространение SARS-CoV-2 за счет увеличения доли устойчивых к инфекции людей [10]. Стратегия индукции неспецифической защиты может даже иметь преимущество перед вакциной, специфичной для SARS-CoV-2, если SARS-CoV-2 будет претерпевать мутации с развитием антигенного дрейфа и, как следствие, с потерей эффективности вакцины подобно вирусам сезонного гриппа. В результате проведенных исследований предполагается, что в случае доказанной профилактической эффективности в отношении COVID-19 экстренная иммунизация живыми аттенуированными вакцинами может быть использована для защиты от других неродственных возникающих патогенов [10].

В самое ближайшее время запланировано проведение фазы 3 рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для оценки эффективности и безопасности пероральной полиовакцины и нейрпептида NA-831 для профилактики и лечения раннего начала заболевания COVID-19.

Основываясь на ранее полученных данных, можно предположить возможность участия механизмов защиты от COVID-19, обусловленных массовым применением BCG-иммунизации, и исследования других живых ослабленных вакцин. Согласно ряду научных публикаций, у детей, получивших ранее живые ослабленные вакцины, коронавирусная инфекция нового типа протекает в легкой форме и без осложнений.

Цель исследования

Проанализировать вакцинальный статус и характеристики прививочного и других видов анамнеза у 143 детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование вакцинального анамнеза 143 детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в апреле-июле 2020 г.

Критерии соответствия

В исследование включены данные о пациентах с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Критерии включения в основную группу:

- дети от рождения до 18 лет;
- задокументированный факт перенесенной новой коронавирусной инфекции (диагноз устанавливался согласно методическим распоряжениям Департамента здравоохранения г. Москвы на основании положительных ответов ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки в начальный период исследования на 1, 3, 11-й день заболевания, далее на 1-й и 11-й день заболевания);
- срок от 1 нед до 2 мес от выздоровления (даты первого отрицательного ответа ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки);
- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет информированное согласие на обработку данных.

Критерии не включения в обе группы:

- снижение интеллекта, тяжелые психоневрологические заболевания;
- острое воспаление слизистой оболочки носоглотки в день исследования;
- острая респираторная инфекция;
- обострение аллергического ринита с поражением слизистой оболочки носоглотки.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ (г. Москва) и ГБУ здравоохранения г. Москвы «Детская городская поликлиника № 133 ДЗ г. Москвы». В исследовании учитывали данные вакцинального анамнеза 143 детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию за период с 27 апреля по 20 июля 2020 г.

Источники данных и анализируемые параметры

Анамнестические данные получены из индивидуальных историй развития ребенка, карт о профилактических прививках (форма 063/у). Оценивались следующие характеристики вакцинального статуса: наличие или отсутствие вакцинации, соответствие имеющейся схемы иммунизации Национальному календарю профилактических прививок РФ (НКПП), наличие «внекалендарных» прививок.

Разделение данных вакцинального анамнеза и их оценка проводилась относительно декретированных возрастных сроков, регламентируемых НКПП. Выбор объясняется ключевыми возрастными периодами, в которые вводится основное количество профилактических прививок. Было выделено 5 возрастных групп: 1-я группа (6 человек) — дети в возрасте от рождения до 11 мес 29 дней; 2-я группа (7 человек) — дети в возрасте от 12 мес до 1 года 11 мес 29 дней; 3-я группа (40 человек) — дети в возрасте от 2 лет до 5 лет 11 мес 29 дней; 4-я группа (57 человек) — дети в возрасте от 6 лет до 13 лет 11 мес 29 дней; 5 группа (33 человека) — дети от 14 лет до 17 лет 11 мес 29 дней.

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер программ» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число перенесших коронавирусную инфекцию детей увеличивалось с возрастом. Совокупность 1-й и 2-й возрастных групп (дети первых 2 лет жизни) насчитывала лишь 13 детей (9,1%). Необходимо отметить, что большинство детей с COVID-19 представлено пациентами с наименьшим уровнем «вакцинальной нагрузки» в соответствии с НКПП — в 4-й группе (в возрасте старше 6 лет) со снижением числа в 5-й группе (старше 14 лет), получающих плановую ревакцинацию ОПВ и вакцины против дифтерии, столбняка (рис. 4). Причем основную долю детей 4-ой группы (82,5%) составляли дети 8 лет и старше — 47 человек. В этом возрасте не предусмотрены плановые профилактические прививки. Тогда как среди возрастной когорты, детерминированной к проведению ревакцинации против кори, краснухи, паротита и бустера против дифтерии, столбняка, насчитывалось лишь 3 ребенка 6-летнего возраста (5,3%) и 7 детей 7 лет (12,3%) соответственно. В 5-ю возрастную группу вошли в основном подростки старше 15 лет — 26 человек (78,8%), отличавшиеся крайне низким соответствием вакцинального анамнеза, требуемым нормам НКПП. Полноценно привиты лишь 8 человек 5-й возрастной группы (24,2%).

В целом при анализе вакцинального анамнеза всех детей на соответствие с НКПП выявлено, что правильно были привиты лишь 43 ребенка (30,1%). Остальные дети вакцинированы не полностью или не получили ни одной прививки против той или иной контролируемой инфекции.

Наиболее неблагоприятно обстоит дело с вакцинальным анамнезом детей 1-й и 2-й возрастных групп, переболевших коронавирусной инфекцией. Уровень вакцинации у всех детей первого года жизни (100%) отличался отставанием от рекомендованного рутинного графика. Полноценная вакцинация была осуществлена лишь в отношении прививки против туберкулеза, выполненной у всех младенцев. Ни один ребенок не получил оральной полиовакцины, не прививался против гриппа. От пневмококковой инфекции в 1-й группе лишь 1 ребенок (16,7%) был привит однократно, во 2-й группе только 2 ребенка (28,5%) получили однократную вакцинацию. Отказ от вакцинации был оформлен родителями 1 мла-

денца (16,7%) в 1-й группе, во 2-й группе также 1 ребенок (14,2%) имел отказ от всех видов прививок. Практически у всех детей первых 2 лет жизни привитость также не соответствует НКПП по одной и более «календарным» инфекциям.

Анализ вакцинального анамнеза детей первых 10 лет жизни (94 ребенка) показал, что лишь каждый 5-й вакцинирован в соответствии с национальным графиком прививок (18 детей — 19,1%). Большинство детей этой возрастной группы, перенесших коронавирусную инфекцию, были привиты против туберкулеза (92 ребенка — 97,8%). Против пневмококковой инфекции вакцинирован 31 ребенок (32,9%), противогриппозную вакцину получили лишь 14 детей (14,8%). Хотя бы одной дозой оральной полиовакцины прививались менее половины детей — 41 ребенок (43,6%).

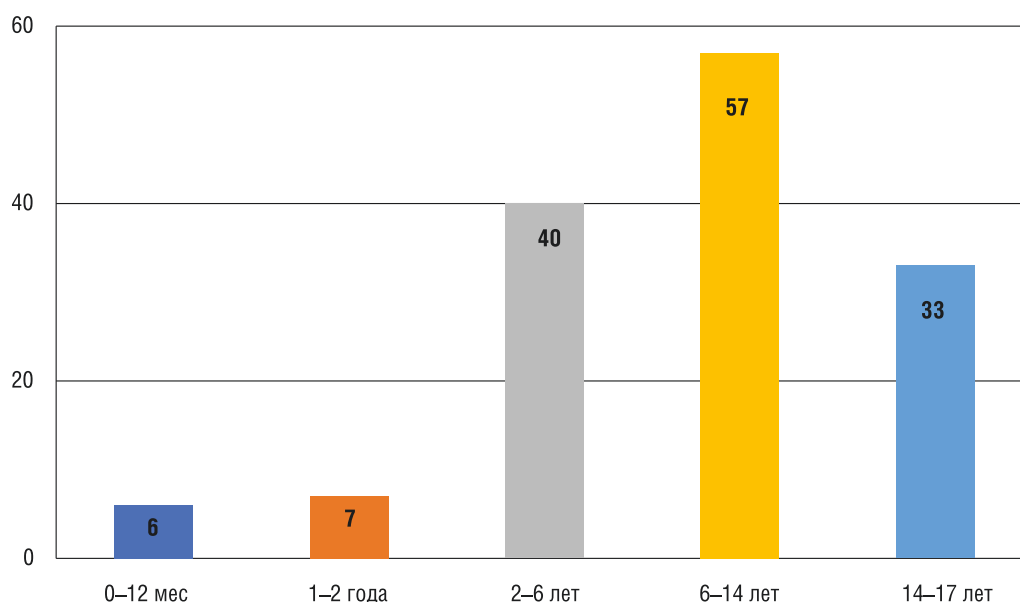
Напротив, подростки 11 лет и старше (49 детей), перенесшие коронавирусную инфекцию, отличались от младших детей достоверно более высоким соответствием вакцинации положенному рутинному графику — 25 детей (51,2%). Преимущественная доля подростков (42 ребенка — 85,7%) вакцинированы аттенуированной полиовакциной. Практически все 48 детей (97,9%) в раннем возрасте привиты вакциной BCG. Выше уровень вакцинации против гриппа — у 176 детей (34,6%), однако лишь единицы привиты против пневмококковой инфекции — 3 ребенка (6,1%).

В целом вакцинацию BCG имели преимущественное большинство наблюдаемых пациентов с COVID-19 — 139 детей (97,2%). Ревакцинирован против туберкулеза лишь 1 ребенок (0,6%). Рубчик БЦЖ имеется у 79 (68,7%) из 115 осмотренных детей, перенесших COVID-19.

Против полиомиелита, согласно НКПП, были привиты лишь половина детей — 70 человек (48,9%). Полностью отсутствовала вакцинация против полиомиелита у 10 детей (6,9%). Хотя бы однократно прививались ОПВ менее половины детей — 59 (41,2%). Причем все младенцы 1-й и 2-й возрастных групп вакцинированы исключительно инактивированной полиовакциной. Лишь каждый 3-й ребенок 2–10 лет получал пероральную прививку против полиомиелита: в 3-й возрастной группе 30%, в 4-й — 36,8%. Большинство подростков 5-й возрастной группы — 26 из 33 детей (78,8%) вакцинировались ОПВ хотя

Рис. 4. Число детей, перенесших COVID-19, в зависимости от возрастной группы

Fig. 4. Number of children undergone COVID-19 according to age group



бы однократно. Возможно, поэтому все они, несмотря на старший школьный возраст, перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме.

Дополнительно были проанализированы особенности клинического течения коронавирусной инфекции у группы исследуемых детей в зависимости от применения ОПВ за последние 2 года, предшествовавшие заболеванию COVID-19. В 3-й возрастной группе среди 24 детей от 2 до 4 лет клинические проявления не имели различий в зависимости от имеющихся прививок ОПВ. В целом все дети раннего возраста имели легкое течение коронавирусной инфекции. С одинаковой частотой встречались рвота и диарея, кожная сыпь. Кроме того, у младенцев по объективным причинам сложно детализировать жалобы при сборе анамнеза, особенно это касается ряда патогномичных для коронавирусной инфекции нового типа симптомов, таких как аносмия и агевзия. Все это не позволило полноценно определить разницу клинического течения SARS-CoV-2 в зависимости от наличия в анамнезе оральной полиовакцины. В 4-й возрастной группе никто из детей не прививался за последние 2 года вакциной ОПВ.

При сравнительном анализе частоты встречаемости симптомов коронавирусной инфекции в 5-ой группе подростков было выявлено достоверно ($p < 0,05$) более значимое клиническое разнообразие симптомов у детей, не привитых в последние годы ОПВ (см. таблицу). У всех невакцинированных ОПВ детей 14–17 лет течение коронавирусной инфекции сопровождалось комплексной разнообразной симптоматикой в виде двух и более жалоб. Достоверно чаще встречались нарушения обоняния, головная боль, выраженная слабость и утомляемость, отказ от еды. Напротив, подростки, получившие за последние 2 года возрастной бустер оральной полиовакцины, имели лишь единичные, отдельные жалобы (не более двух) на нарушение обоняния и вкуса, слабость, утомляемость и головную боль.

Нарушения вакцинации против дифтерии, столбняка имели место у большинства реконвалесцентов COVID-19 — среди 96 детей (67,1%). Не было ни одной прививки против дифтерии, столбняка у 1 ребенка (0,6%). Согласно рекомендованному графику прививок от дифтерии, столбняка привиты лишь 62 ребенка (43,3%), от коклюшной инфекции — еще меньше, только 48 детей (33,5%).

Вакцинация против вирусного гепатита В полностью проведена у 113 детей (79%). Нарушения в графике вакцинации против вирусного гепатита В имели 8 детей (5,6%). Полностью отсутствовала вакцинация против вирусного гепатита В среди значимой доли детей — 22 ребенка (15,4%). Тогда как в среднем по России, практически единицы — 4% детей ни разу не прививались против вирусного гепатита В.

Против кори, краснухи, паротита вакцинированы в соответствии с НКПП 112 детей (78,3%). Нет ревакцинаций против кори, краснухи, паротита соответственно возрасту у 9 детей (6,3%). Ни одной прививки против кори, краснухи, паротита не зафиксировано у 16 детей (11,1%), перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Тогда как уровень этого показателя в среднем по России составляет 6%.

Дополнительные «внекалендарные» вакцины отмечены в среднем у каждого 3-го ребенка — 53 (37%), что крайне недостаточно.

Против гриппа хотя бы однократно на протяжении детства прививался только 31 ребенок (21,6%) из общего числа детей. Из них однократно привиты 16 детей (51,6%); двукратно — 8 детей (25,8%); трехкратно — 6 детей (19,3%); четырехкратно — 1 ребенок (3,2%).

Дети возрастной группы от рождения до 2 лет не прививались от гриппа ни разу.

С возрастом доля детей, привитых против гриппа, возрастала (рис. 5).

В данном эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. против гриппа было вакцинировано не более 12% детей,

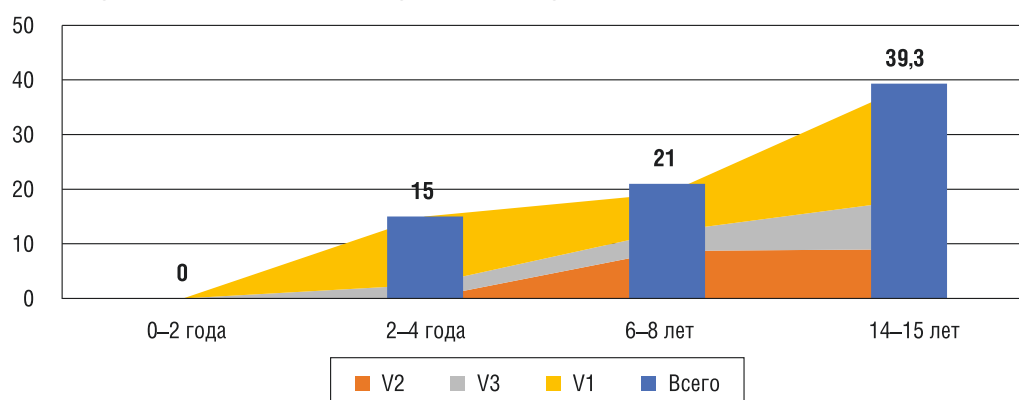
Таблица. Клиническая характеристика COVID-19 среди детей 5-й возрастной группы в зависимости от вакцинации ОПВ за последние 2 года, абс. ($n = 24$)

Table. Clinical features of COVID-19 among children of 5th age group according immunization with Oral Polio Vaccine over the last 2 years, abs. ($n = 24$)

Симптомы	Привиты ОПВ за последние 2 года ($n = 11$)	Не привиты ОПВ за последние 2 года ($n = 13$)
Боль в конечностях, спине	1	6
Озноб, дрожь	0	2
Необычные ощущения в области глаз	0	1
Потливость	0	2
Нарушение обоняния*	2	8
Нарушение вкуса	2	6
Сильная, выраженная слабость*	1	7
Повышенная утомляемость*	1	7
Затрудненное дыхание, «тяжелое» дыхание, удушье	0	0
Кашель и першение в горле	2	5
Головная боль*	1	9
Затруднение носового дыхания, отделяемое из носа	1	6
Отказ от еды или питья, потеря аппетита*	0	5
Рвота	1	0
Диарея	1	2

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. * — $p < 0,05$.

Рис. 5. Вакцинальный анамнез по прививкам от гриппа среди детей, перенесших COVID-19, % ($n = 143$)**Fig. 5.** Vaccination background on flu vaccination among children undergone COVID-19, % ($n = 143$)

Примечание. V1, V2, V3 — количество выполненных вакцинаций.

Note. V1, V2, V3 — number of performed vaccinations.

в основном это были дети школьного возраста (рис. 6). Основным типом вакцины против гриппа упоминалась субъединичная инактивированная с адъювантом Совидон (Совигрипп), преимущественно в рамках школьной программы.

Против пневмококковой инфекции привито всего 33 ребенка, что составляет лишь четверть (23,1%) реконвалесцентов. Причем в предшествующий заболеваемости сезон вакцинировались лишь 4 младенца (2,8%) в возрасте от 1 года до 4 лет 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной.

При сравнении полученных результатов с данными документированной привитости детского населения разных регионов РФ (Москва и Московская область, Тюменская область, Алтайский, Пермский край), полученными в ходе исследования 2018–2020 гг. (материал готовится к печати), вакцинальный анамнез московских детей, перенесших коронавирусную инфекцию, характеризуется в целом низким уровнем соответствия НКПП. В отличие от среднероссийского уровня (54%) лишь 30% реконвалесцентов COVID-19 вакцинированы по рекомендованному графику. Наиболее заметно у детей, перенесших COVID-19, отстает привитость от среднероссийского уровня в отношении коклюша, дифтерии, столбняка — 43,3% против 61%, в отношении полиомиелита — 48,9% против 65%.

Обсуждение результатов исследования

В целом общий вакцинальный анамнез у детей, перенесших COVID-19, характеризуется низким уровнем при-

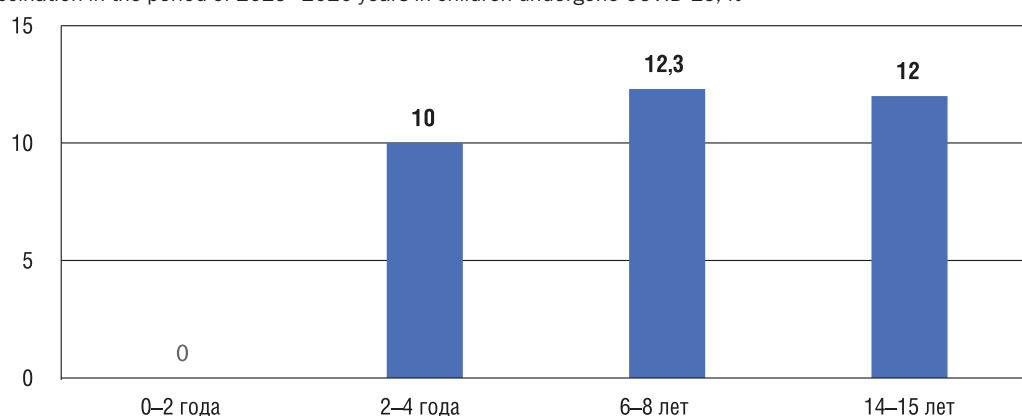
витости и малым соответствием НКПП. Самый низкий уровень полноценной вакцинации регистрировался в отношении вирусного полиомиелита: лишь 30% детей — реконвалесцентов коронавирусной инфекции нового типа прививались от полиомиелита и лишь 33,5% — против коклюша, дифтерии, столбняка. Преимущественное большинство детей, переболевших COVID-19, не были вакцинированы против гриппа, лишь единицы были защищены вакцинацией против пневмококковой инфекции. Установлено, что у детей, привитых ОПВ за последние 2 года, заболевание коронавирусной инфекцией характеризовалось ограниченной клинической картиной и минимальными жалобами.

Наиболее заметным неблагополучием в отношении вакцинального анамнеза отличаются дети в возрасте до 10 лет, перенесшие коронавирусную инфекцию нового типа, среди которых в соответствии с НКПП привит лишь каждый пятый (19,1%). Ни один из младенцев первых 2 лет жизни не получил полноценной вакцинации.

Несмотря на высокий уровень привитости детей против кори, краснухи и паротита (78%), его следует признать недостаточным для эффективного эпидемиологического контроля над заболеваемостью данными вирусными инфекциями. Уровень «внекалендарной» вакцинации характеризуется как крайне низкий — лишь 37% детей, перенесших COVID-19, привиты шире НКПП.

Ограничение исследования

Ограничением исследования следует признать небольшой размер выборки, несопоставимое количе-

Рис. 6. Вакцинация против гриппа в сезон 2019–2020 гг. детей, перенесших COVID-19, %**Fig. 6.** Flu vaccination in the period of 2019–2020 years in children undergone COVID-19, %

ство детей в исследуемых возрастных группах, что могло негативно отразиться на проведении статистического анализа. Также к недостаткам можно отнести отсутствие репрезентативной группы сравнения, позволяющей достоверно подтвердить полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общемировые статистические данные свидетельствуют о низком уровне заболеваемости коронавирусной инфекцией нового типа в детской популяции, который составляет в среднем около 5% среди всех зарегистрированных случаев [40]. Дети часто не подвержены воздействию вируса, вызывающего COVID-19, или имеют только легкое течение заболевания [40, 41]. Вместе с тем целый ряд опубликованных эпидемиологических исследований, статистически достоверных анализов демонстрируют защитное действие рутинно применяемых вакцин в отношении SARS-CoV-2. Исходя из результатов проведенного исследования, вакцинальный анамнез детей, перенесших заболевание коронавирусной инфекцией нового типа, характеризуется низким уровнем привитости. Все младенцы первых 2 лет жизни привиты со значительным отставанием от НКПП. Подростки, не вакцинированные в последние 2 года аттенуированной полиовакциной, имеют более высокий риск заражения и широкое клиническое разнообразие течения коронавирусной инфекции. Преимущественной доле детей, перенесших COVID-19, не проводилась сезонная вакцинация против гриппа, у большинства отсутствуют прививки против пневмококковой инфекции. Следует учитывать неспецифическое

профилактическое воздействие плановой педиатрической иммунизации в условиях пандемического распространения COVID-19, что дополнительно обосновывает сохранение и поддержание программ вакцинации в период ограничительных мероприятий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.В. Федосеенко

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Ф.Ч. Шахтактинская

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

Т.А. Калюжная

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

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Д.С. Русинова

<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PNAS*. 2020;117(30):17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117
- Hegarty P-K, Kamat A, Zafirakis H, DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. *Preprint March 2020*. doi: 10.13140/RG.2.2.35948.10880
- Dolgikh S. Further Evidence of a Possible Correlation Between the Severity of Covid-19 and BCG Immunization. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056994
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int>. Accessed on January 14, 2021.
- Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1473–1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020
- Miller A, Reandelar M-J, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*. Preprint March 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
- Sala G, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. *medRxiv*. Preprint May 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20048165
- Shet A, Ray D, Malavigne N, et al. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.01.20049478
- Berg MK, Yu Q, Salvador CE, et al. Mandated BCG vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.05.20054163
- K. Chumakov K., Benn CS, Aaby P, et al. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science*. 2020;368(6496):1187–1188. doi: 10.1126/science.abc4262
- Riccò M, Gualerzi G, Ranzieri S, Bragazzi NL. Stop playing with data: there is no sound evidence that Bacille Calmette-Guérin may avoid SARS-CoV-2 infection (for now). *Acta Biomed*. 2020;91(2):207–213. doi: 10.23750/abm.v91i2.9700
- Miyasaka M. Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? *EMBO Mol Med*. 2020;12(6):e12661. doi: 10.15252/emmm.202012661

- Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol*. 2020;17(6):316–317. doi: 10.1038/s41585-020-0325-9
- БЦЖ вакцины: документ по позиции ВОЗ — февраль 2018 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2018. Т. 93. — № 8. С. 73–96. [BCG vaccines: WHO position paper — February, 2016. *Weekly epidemiological record*. 2018;93(6):73–96. (In Russ).]
- Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме [Global tuberculosis report 2020: executive summary (In Russ)].
- A database of global BCG Vaccination policies and practices. *BCG World Atlas*. Available online: bcgatlas.org. Accessed on January 14, 2021.
- Dayal D., Gupta S. Connecting BCG Vaccination and COVID-19: Additional Data. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20053272
- Mangtani P, Nguipod-Djomo P, Keogh RH, et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK. *Health Technol Assess*. 2017;21(39):1–54. doi: 10.3310/hta21390
- Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(10):1171–1173.
- Nguipod-Djomo P, Haldal E, Rodrigues LC, et al. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):219–226. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00400-4
- Aronson N, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives A 60-Year Follow-up Study. *JAMA*. 2004;291(17):2086–2091. doi: 10.1001/jama.291.17.2086
- Шварц Я.Ш., Ставицкая Н.В., Кудлай Д.А. BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты // Туберкулез и болезни легких. — 2020. — Т. 98. — № 5. — С. 6–14. [Shvarts YaSh, Stavitskaya NV,

- Kudlay DA. BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):6–14. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-6-14
23. Art RJW, Carvalho A, La Rocca C, et al. Immunometabolic Pathways in BCG-Induced Trained Immunity. *Cell Rep*. 2016;17(10):2562–2571. doi: 10.1016/j.celrep.2016.11.011
24. Floc'h F, Werner GH. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin). *Ann Immunol*. 1976;127(2):173–186.
25. Spencer JC, Ganguly R, Waldman RH. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette–Guerin. *J Infect Dis*. 1977;136(2):1–175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171
26. Wardhana EA, Datau EA, Sultana A, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med Indones*. 2011;43:185–190.
27. Bacillus Calmette-Guérin vaccination to prevent infections of the elderly (ACTIVATE). *US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov*. First Posted: September 28, 2017. Last Update Posted: January 11, 2021. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03296423>. Accessed on January 14, 2021.
28. Lopez-Campos G, Hawthorne Christopher Hawthorne1, Valvano MSc, and Miguel A. Valvano The BCG dilemma: linear versus non-linear correlation models over the time of the COVID-19 pandemic. *medRxiv*. Preprint June 2020 doi: 10.1101/2020.06.13.20129569
29. Sayed A, Challa K, Arja S. Epidemiological Differences of COVID-19 Over the World. *Cureus*. 2020;12(9):e10316. doi: 10.7759/cureus.10316
30. Prasad R. Singh A, Gupta N. Tuberculosis and COVID 19 in India: Challenges and opportunities. *Lung India*. 2020;37(4):292–294. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_260_20
31. Ordog G-J. BCG Comments JAMA, by Ordog: SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. May 15, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8189comment
32. Reducing health care workers absenteeism in COVID-19 pandemic through BCG vaccine (BCG-CORONA). *US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov*. First Posted: March 31, 2020. Last Update Posted: August 19, 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>. Accessed on January 14, 2021.
33. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE). *US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov*. First Posted: March 31, 2020. Last Update Posted: October 22, 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>. Accessed on January 14, 2021.
34. Guven R, Sasmaz MI, Eyupoglu G, Semerci SY. Do childhood measles and DTap vaccination decrease the mortality rate caused by SARS CoV-2 in OECD countries? An Epidemiologic Study. *Research Square*. Preprint July 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-48106/v1
35. Voroshilova MK. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Prog Med Virol*. 1989;36:191–202.
36. Chumakov MP, Voroshilova MK, Antsupova AS, et al. Live enteroviral vaccines for the emergency nonspecific prevention of mass respiratory diseases during fall-winter epidemics of influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1992;(11–12):37–40.
37. Cauchi S, Loch C. Non-specific Effects of Live Attenuated Pertussis Vaccine Against Heterologous Infectious and Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2872. doi: 10.3389/fimmu.2018.02872
38. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1459–1467. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.011
39. Zheng MY, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
40. Götzinger F, Begoña Santiago-García Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 653–61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
41. Sabir DK, Khwarahm NR, Ali SM, et al. Children Protection Against COVID-19 at the Pandemic Outbreak. *J Immunological Sci*. 2020;4(2):8–12. doi: 10.29245/2578-3009/2020/2.118.8

Статья поступила: 14.11.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 14.11.2020, accepted for publication: 17.12.2020

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, С.И. Куцев⁵, Т.В. Маргиева¹,
Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, Е.А. Вишнева^{1, 3}, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, Е.Ю. Воскобоева⁵,
Е.Ю. Захарова⁵, Л.М. Кузенкова⁶, Т.В. Лобжанидзе⁷, Л.К. Михайлова⁸,
О.А. Полякова⁸, С.В. Михайлова³, С.В. Моисеев², Т.В. Подклетнова⁶, А.Н. Семечкина⁹,
О.В. Удалова¹⁰, А.В. Витебская², Л.П. Кисельникова¹¹, М.М. Костик^{12, 13}

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- ⁵ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ⁶ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ⁷ Городская клиническая больница № 64, Москва, Российская Федерация
- ⁸ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация
- ⁹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация
- ¹¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- ¹² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современные подходы к ведению пациентов с гипофосфатазией

519

Автор, ответственный за переписку:

Маргиева Теа Валиковна, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, член Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: info@pediatr-russia.ru

Авторами представлены новейшие данные по ведению гипофосфатазии у детей. Гипофосфатазия — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы в результате мутации в гене *ALPL*. В статье отражены особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза, подробно освещаются этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины. Особое внимание уделено единственному эффективному методу лечения гипофосфатазии — ферментозаместительной терапии. Представленный материал является проектом клинических рекомендаций по ведению пациентов с гипофосфатазией Союза педиатров России и Ассоциации медицинских генетиков.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, судороги, гипоплазия легких, рахит, остеопороз, нефрокальциноз, лечение, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Кузенкова Л.М., Лобжанидзе Т.В., Михайлова Л.К., Полякова О.А., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Подклетнова Т.В., Семечкина А.Н., Удалова О.В., Витебская А.В., Кисельникова Л.П., Костик М.М. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):519–528. doi: 10.15690/pf.v17i6.2202

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Болезнь может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте, определяя возраст дебюта форму и тяжесть течения. Снижение активности ТНЩФ

в первую очередь проявляется нарушением минерализации костей и развитием рахитоподобных изменений.

ГФФ характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений и прогноза для пациента — от легкого течения с незначительным поражением костей или исключительно зубочелюстной системы до тяжелых форм с выраженными деформациями скелета, поражением нервной системы, легких, почек, инвалидизирую-

щих ребенка, а также приводящих к смерти, в том числе внутриутробной.

КОД ПО МКБ-10

E83.3 Нарушение обмена фосфора
Гипофосфатазия

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- Гипофосфатазия, инфантильная форма. Множественные дефекты черепа, рахитические деформации конечностей, грудной клетки, витамин-В₆-зависимые судороги, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность (степень). Непрокальциноз. Выраженная задержка темпов физического и моторного развития, миотонический синдром.
- Гипофосфатазия, детская форма. Синдромальная задержка роста. Деформации нижних конечностей. Задержка моторного развития. Непрокальциноз.
- Гипофосфатазия, детская форма. Низкорослость. Х-образная деформация нижних конечностей, плоско-вальгусно-отведенные стопы. Множественная вторичная адентия молочных зубов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гипофосфатазия развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ТНЩФ. Ген *ALPL* располагается на коротком плече 1-й хромосомы,

включает 12 экзонов (1p36.12); болезнь наследуется как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу. Большинство дефектов представлено миссенс-мутациями, но встречаются также делеции и инсерции, мутации без сдвига рамки считывания (in-frame), и интронные мутации.

Тяжелые формы гипофосфатазии возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM #171760).

ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту, снижая активность всего гомодимера. Наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие болезни. Носители одинаковой мутации в семье могут демонстрировать различные степени проявления болезни, что, в свою очередь, указывает на наличие модулирующих факторов.

При некоторых случаях гипофосфатазии не удается обнаружить мутаций в гене *ALPL*, поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются наличие клинических признаков заболевания и снижение активности ТНЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола).

Наиболее изученная функция ТНЩФ заключается в обеспечении процесса формирования гидроксипатита — основного минерального компонента костной ткани.

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Sergey I. Kutsev⁵, Tea V. Margieva¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Lilia R. Selimzyanova^{1, 3}, Elena Yu. Voskoboeva⁵, Ekaterina Yu. Zakharova⁵, Ludmila M. Kuzenkova⁶, Tina V. Lobzhanidze⁷, Lyudmila K. Mikhaylova⁸, Olga A. Polyakova⁸, Svetlana V. Mikhaylova³, Sergei V. Moiseev², Tatiana V. Podkletnova⁶, Alla N. Semechkina⁹, Olga V. Udalova¹⁰, Alisa V. Vitebskaya², Larisa P. Kisel'nikova¹¹, Mikhail M. Kostik^{12, 13}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁶ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁷ City Clinical Hospital № 64, Moscow, Russian Federation

⁸ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

⁹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

¹¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Current Approaches in Management of Patients with Hypophosphatasia

The authors present the latest data on the hypophosphatasia (HPP) management in children. Hypophosphatasia is a rare genetic disease caused by deficiency of tissue-specific alkaline phosphatase due to mutation in the ALPL gene. The article covers all the features of epidemiology, etiology and pathogenesis, detailed stages of differential diagnostics. Treatment guidelines for pediatric patients are provided, they are based on the principles of evidence-based medicine. Special attention was given to the only effective method of hypophosphatasia management — enzyme replacement therapy (ERT). This material is the clinical guideline draft for the management of patients with hypophosphatasia prepared by the Union of Pediatricians of Russia and the Association of Medical Geneticists.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, seizures, pulmonary hypoplasia, rickets, osteoporosis, nephrocalcinosis, management, children

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Kutsev Sergey I., Margieva Tea V., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Selimzyanova Lilia R., Voskoboeva Elena Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Kuzenkova Ludmila M., Lobzhanidze Tina V., Mikhaylova Lyudmila K., Polyakova Olga A., Mikhaylova Svetlana V., Moiseev Sergei V., Podkletnova Tatiana V., Semechkina Alla N., Udalova Olga V., Vitebskaya Alisa V., Kisel'nikova L.P., Kostik Mikhail M. Current Approaches in Management of Patients with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):519–528. doi: 10.15690/pf.v17i6.2202

ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, функционально наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат (роль других субстратов в патогенезе не изучена). При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТНЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения минеральной плотности костной ткани.

При гипофосфатазии неорганический пирофосфат не расщепляется, его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита не образуются. Это приводит к нарушению формирования костной ткани и скелетным деформациям. Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат, в свою очередь, является сильным ингибитором минерализации, что еще более усугубляет нарушение процесса формирования костей. Кроме того, неорганический пирофосфат, соединяясь с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, которые могут откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры).

Гипоминариализация костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (вторичной гипоплазии), что обуславливает развитие дыхательной недостаточности и определяет прогноз у новорожденных и детей грудного возраста.

Другой важной функцией ТНЩФ является регулирование поступления витамина В₆ в головной мозг путем отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксала через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Последний является кофактором многих нейротрансмиттеров, например серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением витамина В₆. Наличие судорог при гипофосфатазии является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности заболевания различаются в разных странах, предполагаемая средняя распространенность тяжелых форм гипофосфатазии — ≈3,3 случая на 1 млн новорожденных. Рассчитанный уровень заболеваемости формами с умеренной тяжестью соответствует ≈1 к 6000. В России ожидаемая распространенность — 1:100 000 населения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от времени дебюта гипофосфатазии выделяют следующие формы:

- перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста);
- детскую (6 мес – 18 лет);
- взрослую (старше 18 лет).

Как правило, форма болезни определяет и тяжесть течения — от самого тяжелого при перинатальной форме до относительно легкого при взрослой.

Отдельной формой является одонтогипофосфатазия, при которой наблюдается только поражение зубов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Перинатальная форма (иногда называемая перинатальной летальной) характеризуется самым тяжелым течением, высокой летальностью, может диагностироваться пренатально при ультразвуковом исследовании или сразу после рождения. У рожденных живыми пациентами отмечаются:

- респираторный дистресс-синдром, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- остеомалиция с тяжелыми деформациями костей и укорочением конечностей, пальцев, ребер, позвоночника;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние;
- судороги (витамин-В₆-зависимые);
- миелофтизная анемия (вероятно, вследствие уменьшения объема функционирующего костного мозга);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- гиперкальциурия;
- нефрокальциноз;
- переломы, возникшие внутриутробно.

При инфантильной форме также отмечается тяжелое течение, для нее характерны:

- дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
- повышенная нервная возбудимость, витамин-В₆-зависимые судороги;
- мышечная гипотония;
- выраженная гипоминариализация костной ткани;
- выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз;
- отставание в физическом и моторном развитии;
- боли в мышцах и костях;
- интеллект чаще остается сохранным.

У детей с **перинатальной и инфантильной формами** болезни неправильное формирование костей черепа зачастую приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения.

В раннем возрасте, когда заболевание проявилось до 6 мес жизни, летальный исход чаще всего наступает в результате тяжелой гипоминариализации костей скелета, обуславливающей пороки развития грудной клетки, гипоплазию легких, дыхательную недостаточность.

При **детской форме** отмечается более благоприятное течение. Рахитоподобные деформации скелета (чаще по типу *genu valgum*) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности.

Характерно:

- поражение конечностей в виде укорочения и деформаций;
- отставание физического и моторного развития;
- краниосиностоз;
- непрогрессирующая миопатия;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка;
- повторные переломы, боли в костях и мышцах;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз (реже, чем при инфантильной форме);
- преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов с интактными корнями (считается патогномичным признаком).

Для **взрослой формы** гипофосфатазии характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникают укорочение и деформации длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности и к инвалидизации.

Если выпадение зубов (с интактным корнем) является единственным проявлением болезни, устанавливается диагноз **одонтогипофосфатазии**.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГФФ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также молекулярно-генетического анализа.

Критерии установления диагноза

Диагноз ГФФ может быть подтвержден на основании:

- характерных клинических проявлений в виде рахитоподобных изменений скелета, неврологических, дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития;
- стойкого снижения уровня активности щелочной фосфатазы (с учетом возраста и пола пациента) при отсутствии других возможных причин снижения активности;
- характерной рентгенологической картины нарушения формирования и роста костей (расширение метафизов, неравномерность оссификации, участки просветления, проецирующиеся от зон роста в диафизы, истончение и гипоминерализация костной ткани).

Для подтверждения диагноза дополнительно могут быть использованы измерение уровня субстратов и молекулярно-генетическая диагностика:

- повышение уровня субстратов ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфоэтаноламин в моче);
- обнаружение мутации в гене *ALPL*.

Дифференциальная диагностика проводится с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомалацией.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- деформации скелета;
- задержка психомоторного развития;
- снижение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- изменение походки;
- болезненность в мышцах, костях и суставах;
- преждевременное выпадение зубов.

Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления ГФФ:

- отставание физического и моторного развития;
- рахитоподобные деформации скелета;
- деформации черепа;

- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- мышечную гипотонию;
- скованность движений в суставах;
- задержку начала ходьбы и «утиную» походку.

Лабораторные диагностические исследования

В лабораторной диагностике используют определение активности ЩФ и показателей кальций-фосфорного обмена (кальций, фосфор, витамин D, паратиреоидный гормон).

Необходимо проводить исследование активности щелочной фосфатазы в крови как основного биохимического маркера гипофосфатазии всем пациентам с подозрением на данное заболевание и далее 1 раз в 6 мес планово, а в случае начала ферментозаместительной терапии (ФЗТ) — каждые 3 мес, так как для ГФФ характерен низкий уровень активности ЩФ.

Исследование активности ЩФ в крови проводится стандартными методами. При гипофосфатазии выявляют снижение активности ЩФ ниже нижней границы нормы, при этом интерпретация результатов обязательно должна проводиться с учетом возраста и пола пациента, а также используемого диагностикума. Кроме того, важно исключить другие факторы, способные модулировать активность ЩФ как в сторону снижения (гипотиреозидизм, интоксикация витамином D, нарушение правил забора образцов крови и др.), так и повышения (рахит, гиперпаратиреозидизм, болезнь Педжета, заболевания желчевыводящих путей и др.). Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности фермента.

Также рекомендовано исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови всем пациентам с подозрением на гипофосфатазию и далее 1 раз в 6 мес; исследование уровня фосфора, 25-ОН витамина D, паратиреоидного гормона в крови при первичной диагностике и далее 1 раз в 6 мес; исследование уровня кальция в моче всем пациентам при первичной диагностике и далее 1 раз в 6 мес (обязательно в случае гиперкальциемии и/или признаках нефрокальциноза).

В качестве дополнительного критерия для подтверждения диагноза может быть определение уровня субстратов щелочной фосфатазы — пиридоксаль-5-фосфата в крови и фосфоэтанолamina в моче.

Показано, что субстраты ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтаноламин) отражают общий уровень активности фермента. Так, при снижении активности ТНЩФ в сыворотке крови возрастает уровень свободно циркулирующей формы витамина B₆ — пиридоксаль-5-фосфата. Накопление может объясняться отсутствием транспорта пиридоксаль-5-фосфата в ткани и через ГЭБ вследствие частичной/полной потери дефосфорирующей активности ТНЩФ.

Вторым биохимическим маркером гипофосфатазии является фосфоэтаноламин. Уровень данного метаболита при гипофосфатазии также нарастает и может быть измерен в моче. Однако данные параметры не являются строго специфичными для диагностики заболевания, так как не всегда выявляется жесткая корреляция между уровнем активности ТНЩФ, тяжестью течения заболевания и уровнем субстратов ТНЩФ. Определение субстратов может быть рекомендовано в случае необходимости дополнительного уточнения диагноза. Определение уровней витамина B₆ в виде отдельной фракции пиридоксаль-5-фосфата и фосфоэтанолamina не является рутинным для клиничко-диагностических

лабораторий в РФ, но может быть выполнено в индивидуальном порядке.

Определение уровня неорганического пирофосфата доступно только в узкоспециализированных научных лабораториях и на данный момент не применяется в клинической практике.

Инструментальная диагностика

Рентгенография

Для всесторонней оценки состояния костной ткани рекомендовано проведение рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав, и других костей по показаниям — всем пациентам при первичной диагностике, далее — по показаниям.

Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей — шпоры Боудлера. Также можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков остеопороза и остеосклероза. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличаются гипофосфатазией от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосиностозы и симптом «пальцевых вдавлений» — характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного.

Снижение минеральной плотности костной ткани и степень ее выраженности могут быть определены с помощью **денситометрии**.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование почек следует проводить в связи с высокой вероятностью развития нефрокальциноза.

Проведение ультразвукового исследования плода показано для ранней диагностики ГФФ и принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременности и родоразрешения.

Иные диагностические исследования

Молекулярно-генетическая диагностика

Проведение молекулярно-генетической диагностики с полным анализом гена *ALPL* методом прямого секвенирования показано всем пациентам с гипофосфатазией

или подозрением на это заболевание с целью верификации диагноза, родителям (родственникам) пациентов с гипофосфатазией при планировании беременности.

Молекулярно-генетическая диагностика помогает верифицировать диагноз, если клинические проявления и лабораторно-инструментальные данные не позволяют интерпретировать его однозначно. Однако стандартные методы генетической диагностики имеют ограничения, и у 10% пациентов с гипофосфатазией мутации могут не обнаруживаться.

К развитию заболевания приводят мутации в гене *ALPL* (локализуется на хромосоме 1p36-34). Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу, но также описан и доминантно-негативный эффект некоторых мутаций. Частых мутаций для гена *ALPL* не описано, поэтому необходимо проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования. На сегодняшний день обнаружено и описано более 350 мутаций, ведущих к развитию заболевания разного дебюта и разной степени тяжести. Необходимо отметить также и высокую вариабельность фенотипических проявлений заболевания (аллельную гетерогенность), т.е. одни и те же мутации в гене *ALPL* могут иметь различное фенотипическое проявление у разных носителей, даже внутри одной семьи. На сегодняшний день нет убедительных данных, позволяющих провести жесткую корреляцию между мутациями и тяжестью заболевания. Обширная фенотипическая изменчивость описана для носителей с одинаковыми генотипами, поэтому выраженность эффекта мутаций необходимо рассматривать в совокупности с различными дополнительными факторами — эпигенетическими и факторами внешней среды.

Таким образом, постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена *ALPL*, необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления гипофосфатазии необходимо дифференцировать с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомалацией, в том числе:

- витамин-D-дефицитным рахитом;
- тубулопатиями, протекающими с рахитоподобными изменениями костей (в первую очередь гипофосфатемическим рахитом);
- почечной остеодистрофией;
- клейдокраниальной дисплазией;
- идиопатическим ювенильным остеопорозом;
- несовершенным остеогенезом (табл. 1).

Поражение зубов при гипофосфатазии дифференцируют с несовершенным дентиногенезом.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

Table 1. Hypophosphatasia differential diagnostics

Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфозтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций / Фосфор	↑ или норма	↓	↓ или норма / ↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
25-ОН витамин D	Норма	↓	↑	Норма

Преждевременное выпадение молочных (первичных) зубов, а также преждевременное выпадение или удаление коренных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком гипофосфатазии. При этом характерно выпадение зубов без рассасывания корня, сопровождающееся уменьшением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти), гипоплазией цемента зуба и расширением полости пульпы зуба и корневых каналов.

ЛЕЧЕНИЕ
Консервативное лечение
Патогенетическая терапия

На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения гипофосфатазии является длительная ФЗТ лекарственным препаратом асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов тканеспецифической щелочной фосфатазы (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата), структура костей, рост, мышечная сила, потребность в кислородной поддержке, болевой синдром, толерантность к физическим нагрузкам.

Клиническая эффективность и безопасность асфотазы альфа продемонстрирована в открытых нерандомизированных исследованиях с участием 69 пациентов (в основном с детской и инфантильной формами гипофосфатазии).

У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика по шкале общего впечатления от рентгенологических

изменений (RGI-C) на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 — значительное улучшение; +3 — полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме). При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95 против 42% в возрасте одного года, 84 против 27% в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$, в модели Каплана–Мейера). По сравнению с группой исторического контроля нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), в группе получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких выжили 76% (16/21) пациентов.

Рекомендованная схема применения асфотазы альфа — 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед либо 1 мг/кг массы тела подкожно 6 раз/нед. Объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения большего объема делают несколько инъекций в разные места. Наиболее частые нежелательные явления — местные реакции, связанные с введением препарата, которые наблюдались у 73% пациентов в рамках клинических исследований. Большинство реакций со стороны места инъекции были легкими и самоограничивающимися и не приводили к отмене терапии. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотазой альфа, представлены в таблице 2.

Препарат асфотазы альфа зарегистрирован во многих странах: в Евросоюзе, США, Канаде и Японии.

Таблица 2. Параметры мониторинга пациентов с ГФФ, получающих ФЗТ лекарственным препаратом асфотазой альфа
Table 2. Monitoring parameters for patients with HPP on ERT therapy with asfotase alfa

Параметры	Исходно	Кратность обследования в первый год терапии				Кратность в последующие годы	
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Антропометрические показатели (с определением перцентилей)							
Рост	x	x	x	x	x	x	x
Масса тела	x	x	x	x	x	x	x
Индекс массы тела	x	x	x	x	x	x	x
Обхват запястья	x	x	x	x	x	x	x
Окружность головы	x	x	x	x	x	x	x
Окружность грудной клетки	x	x	x	x	x	x	x
Оценка состояния опорно-двигательного аппарата							
Череп (форма, роднички, признаки краниосиностоза)	x	x	x	x	x	x	x
Грудная клетка (деформации)	x	x	x	x	x	x	x
Позвоночник (подвижность, деформации, осанка)	x	x	x	x	x	x	x
Конечности (соотношение сегментов, деформации, объем движений в суставах)	x	x	x	x	x	x	x
Мышцы (развитие, тонус, сила)	x	x	x	x	x	x	x
Походка	x	x	x	x	x	x	x

Табл. 2. Продолжение
Table 2. Continuing

Лабораторные показатели							
Общий анализ крови	x	x	x	x	x	x	x
Щелочная фосфатаза с указанием референсных интервалов для пола и возраста	x	x	x	x	x	x	x
Кальций ионизированный	x	x	x	x	x	x	x
Кальций общий	x	x	x	x	x	x	x
Фосфор	x	x	x	x	x	x	x
Креатинин	x	x	x	x	x	x	x
Паратиреоидный гормон	x	x	x	x	x	x	x
25-ОН витамин D	x	x	x	x	x	x	x
Общий анализ мочи	x	x	x	x	x	x	x
Кальций, моча	x	x	x	x	x	x	x
Фосфор, моча	x	x	x	x	x	x	x
Диагностические признаки, специфичные для гипофосфатазии							
Переломы костей	x	x	x	x	x	x	x
Преждевременное выпадение зубов	x	x	x	x	x	x	x
Пародонтит/воспаление	x	x	x	x	x	x	x
Признаки повышенного внутричерепного давления	x	x	x	x	x	x	x
Судороги неонатальные	x						
Наличие очагов эктопической кальцификации	x	x	x	x	x	x	x
Нефрокальциноз	x	x	x	x	x	x	x
Инструментальное исследование							
Рентгенография костей скелета: череп, грудная клетка, нижняя треть предплечья, коленный сустав, кисть, стопа (по показаниям денситометрия)	x			x	x	x	x
MPT головного мозга	x						x
УЗИ органов брюшной полости для выявления нефрокальциноза	x			x	x		x
Электроэнцефалография	x				x		x
Функция внешнего дыхания	по показаниям						
Консультации специалистов							
Эндокринолог	x		x	x	x	x	x
Невролог	x		x	x	x	x	x
Нефролог	x		x	x	x	x	x
Ортопед	x				x		x
Стоматолог	x			x	x	x	x
Офтальмолог	x				x		x
Пульмонолог	x	по показаниям					
Генетик	x				x		x
Консультация оториноларинголога/сурдолога (оценка слуха)	по показаниям						

Табл. 2. Окончание
Table 2. Ending

Оценка функционального состояния							
6-минутный тест ходьбы	x		x	x	x	x	x
Болевой синдром — визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	x	x	x	x	x	x	x
Оценка по шкале функциональной мобильности (Functional Mobility Scale)	x	x	x	x	x	x	x
Оценка качества жизни (с использованием опросников)	x	x	x	x	x	x	x

Симптоматическая терапия

Соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости может уменьшить гиперкальциемию у тех пациентов, у которых она наблюдается.

Рутинное назначение препаратов витамина D при гипопаратиреозе не показано: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциемию и нефрокальциноз. Однако витамин D может назначаться в случаях подтверждения его дефицита и при регулярном контроле уровня 25-ОН витамина D в крови.

Гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа, в этом случае следует применять препараты кальция.

Пациентам с гипопаратиреозом не стоит назначать препараты из группы бисфосфонатов, так как они являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

Сопутствующая терапия ГФФ приведена в табл. 3.

Хирургическое лечение

Для коррекции скелетных деформаций пациентам может быть рекомендовано оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

При наличии переломов, псевдопереломов или развития ложных суставов вследствие замедленной/нару-

шенной консолидации костных отломков может быть показано оперативное лечение с применением конструкций для остеосинтеза.

При развитии краниосиностоза пациенты могут нуждаться в нейрохирургических операциях.

Реабилитация

Пациенты с гипопаратиреозом нуждаются в проведении физиотерапии и лечебной физкультуры (ЛФК), направленных на нормализацию мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса с целью минимизации риска переломов и повышения физической активности, улучшения адаптации в обществе и качества жизни. Также рекомендовано рассмотреть применение ортопедических устройств для коррекции деформаций и костных нарушений (по показаниям). Реабилитационные курсы (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара с частотой 3–4 раза в год.

Психологическая помощь

Поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, пациентам и членам их семей показаны консультации медицинского психолога— необходимо помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни с тем, чтобы можно было максимально реализовать его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем.

Таблица 3. Сопутствующая терапия
Table 3. Concomitant treatment

Препараты	Мониторинг и рекомендации
Противосудорожная терапия	• Требуется подбор в специализированных центрах
Витамин B ₆	• Необходимо назначение при развитии витамин-B ₆ -зависимых судорог при перинатальной/инfantильной формах в максимальных терапевтических дозах • Длительность терапии определяется индивидуально
Антигистаминные препараты	• Возможно назначение при развитии умеренных/средних реакций в местах введения препарата
Нестероидные противовоспалительные препараты	• Возможно курсовое назначение для купирования болевого синдрома
Препараты кальция	• Назначение должно проводиться при строгом контроле уровня кальция. Противопоказаны при гиперкальциемии
Бисфосфонаты	• Противопоказаны, поскольку могут ухудшить течение гипопаратиреоза
Витамин D	• Противопоказано назначение витамина D в высоких дозах • Назначение должно проводиться под контролем уровня 25-ОН витамина D

ПРОФИЛАКТИКА

При планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка родителям детей с ГФФ необходима консультация врача-генетика.

Пренатальная диагностика

При проведении ультразвукового исследования у беременных женщин возможно выявление случаев перинатальной формы ГФФ. Со 2-го триместра беременности на УЗИ могут быть выявлены характерные признаки:

- изменения со стороны скелета (укорочение, истончение ребер; укорочение, деформации конечностей);
- внутриутробная задержка роста;
- снижение эхогенности костей;
- мягкий «мембранозный» череп, отчетливо определяемый серп мозга;
- многоводие.

Возможно определение уровня активности щелочной фосфатазы в околоплодных водах и пренатальная генетическая диагностика

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с ГФФ оказывается медицинская помощь на всех этапах. Ведением пациентов с ГФФ обычно занимаются врач-педиатр, либо врач-терапевт, либо врач общей практики (семейный врач).

В зависимости от доминирующих симптомов госпитализация осуществляется в педиатрическое, детское эндокринологическое, нефрологическое, пульмонологическое, неврологическое, травматолого-ортопедическое и другие отделения. Примерное время нахождения в круглосуточном стационаре составляет 10–14 дней, в дневном стационаре при оказании плановой медицинской помощи — 5–7 дней.

При проведении ФЗТ начало терапии рекомендовано проводить в специализированном отделении стационара с дальнейшим переводом на амбулаторно-поликлинический этап с динамическим наблюдением педиатром.

Кратность визитов к врачу-педиатру и врачу физической и реабилитационной медицины: первые 6 мес лечения — 1 раз в 3 мес, с 6 мес лечения — 1 раз в 6 мес для оценки состояния на день осмотра и коррекции лекарственной терапии, объема ЛФК, массажа и т.д. по показаниям. Консультация врача-генетика — при первичном обследовании и далее, а также при планировании деторождения. Консультации врача-эндокринолога либо врача-детского эндокринолога, врача-офтальмолога, врача-нефролога, врача травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-невролога — 2 раза в год планово или чаще — по показаниям, врача-пульмонолога — по показаниям.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, ЛФК, физиотерапии, контроля состояния костной ткани и других органов и систем.

Плановая вакцинация у пациентов с ГФФ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Показания для плановой госпитализации

Проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения включают:

- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая

коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и др.);

- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ);
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания для экстренной госпитализации

Показаниями для экстренной госпитализации являются:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы;
- состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции при проведении ФЗТ и другие угрожающие жизни острые состояния);
- состояния, требующие круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из стационара

Показаниями к выписке пациента из стационара являются:

- отсутствие угрозы жизни больного;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимость перевода больного в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Перинатальная форма гипофосфатазии без своевременно оказанной помощи практически всегда летальна.

При инфантильной и детской формах прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической терапии смертность среди больных инфантильной формой гипофосфатазии составляет 50% в первые 9 мес жизни и, в основном, обусловлена дыхательной недостаточностью. Прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни при инфантильной и детской формах в отсутствии терапии неблагоприятный.

При наличии гиперкальциемии, осложненной нефрокальцинозом при его прогрессировании, возможно развитие почечной недостаточности.

При взрослой форме прогноз для жизни благоприятный, при естественном течении болезни возможна тяжелая инвалидизация пациента в результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата в связи с развитием псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий и нарушением трудоспособности.

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни также благоприятный.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

С.И. Куцев

<http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Т.В. Маргиева

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Е.А. Вишнева

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

Л.Р. Селимзянова

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

Л.М. Кузенкова

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

А.В. Витебская

<https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Millán JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1.
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439–445. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.
- Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. *Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms.* Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone.* 2015;75:229–239. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022.
- Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 2016;101(6):514–515. doi: 10.1136/archdischild-2015-309579.
- Anderson HC, Harmey D, Camacho NP, et al. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1711–1720. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62481-9.
- Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep.* 2016;4:1–4. doi: 10.1016/j.bonr.2015.10.005.
- Whyte M. Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, eds. *Genetics of bone biology and skeletal disease.* London: Academic Press; 2013. pp. 337–360.
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1106173.
- Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol genet metab.* 2017;122(1–2):4–17. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010.
- Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone.* 2018;110:96–106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022.
- Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):116. doi: 10.1186/s13023-018-0866-7.
- Simon S, Resch H, Klaushofer K, et al. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):69. doi: 10.1007/s11926-018-0778-5.
- Khan AA, Josse R, Kannu P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1713–1722. doi: 10.1007/s00198-019-04921-y.
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018;82:142–155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013.
- Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S2):5S71–5S73. doi: 10.1007/s00198-015-3346-0.

Статья поступила: 23.10.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 23.10.2020, accepted for publication: 17.12.2020

Н.В. Журкова^{1, 3}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Суханова¹,
О.Б. Гордеева¹, Н.С. Сергиенко¹, Е.Ю. Захарова³

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

² РНИМУ университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

GM2-ганглиозидоз, тип I (болезнь Тея – Сакса) в практике педиатра

Автор, ответственный за переписку:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: n1972z@yandex.ru

Обоснование. GM2-ганглиозидоз, тип I (болезнь Тея – Сакса) — редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене HEXA, кодирующем альфа-субъединицу лизосомной гексозаминидазы А, что приводит к накоплению в лизосомах GM2-ганглиозида и гибели клеток. Основными клиническими проявлениями болезни являются регресс моторных и психоречевых навыков, прогрессирующая макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, судорожный синдром. Практически у всех пациентов с данным заболеванием при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки» на глазном дне. **Описание клинического случая.** Приведено клиническое описание пациента, у которого заболевание манифестировало с поражения зрительного анализатора, и ребенок был направлен на консультацию к врачу-генетику в связи с выявленной офтальмологической картиной симптома «вишневой косточки» на глазном дне. При молекулярно-генетическом обследовании у пациента выявлена патогенная мутация с.1274_1278 dupTATC (CI 880091) в гомозиготном состоянии в гене HEXA. **Заключение.** Дифференциальная диагностика данного заболевания проводится с другими заболеваниями из группы наследственных болезней обмена веществ, сопровождающимися ранним регрессом психомоторных навыков, прогрессирующей утратой зрения, симптомом «вишневой косточки» на глазном дне, судорожным синдромом.

Ключевые слова: GM2-ганглиозидоз, тип I, болезнь Тея – Сакса, лизосомные болезни накопления, симптом вишневой косточки на глазном дне, недостаточность гексозаминидазы А, ген HEXA

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Суханова Н.В., Гордеева О.Б., Сергиенко Н.С., Захарова Е.Ю. GM2-ганглиозидоз, тип I (болезнь Тея – Сакса) в практике педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6): 529–535. doi: 10.15690/pf.v17i6.2199

529

Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natella V. Sukhanova¹, Olga. B. Gordeeva¹,
Natalia. S. Sergienko¹, Ekaterina Yu. Zaharova³

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

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

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

GM2-gangliosidosis, type I (Tay – Sachs disease) in the pediatrician practice

Background. GM2-gangliosidosis, type I (Tay-Sachs disease) is rare hereditary disease caused by mutations in the HEXA gene encoding the alpha subunit of lysosomal hexosaminidase A. It leads to accumulation of GM2-ganglioside in lysosomes and cell death. The major clinical signs of this disease are regression of motor and psychomotor skills, progressive macrocephaly, diffuse muscle hypotension, convulsive disorder. Almost all patients with this disease have the “cherry red spot” symptom on the fundus of the eye.

Clinical case description. We show clinical description of the patient with disease manifested with the lesion of visual analyzer. The child was sent for geneticist’s consultation due to revealed ophthalmic picture of the “cherry red spot” symptom on the fundus of the eye. Molecular genetic testing has revealed in the patient c.1274_1278 dupTATC (CI 880091) mutation in homozygous state in HEXA gene. **Conclusion.** Differential diagnosis of this disease should be performed with other diseases from the group of inherited metabolic diseases associated with early regression of psychomotor skills, progressive vision loss, “cherry red spot” symptom on the fundus of the eye and convulsive disorder

Keywords: GM2-gangliosidosis, type I, Tay-Sachs disease, lysosomal storage disease, macular pallor with prominence of fovea centralis (cherry red spot), hexosaminidase A deficiency, HEXA gene

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Sukhanova Natella V., Gordeeva Olga. B., Sergienko Natalia. S., Zaharova Ekaterina Yu. GM2-gangliosidosis, type I (Tay – Sachs disease) in the pediatrician practice. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):529–535. doi: 10.15690/pf.v17i6.2199

ОБОСНОВАНИЕ

GM2-ганглиозидоз — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие накопления ганглиозидов в органах и тканях. Впервые заболевание было описано британским офтальмологом У. Теом в 1881 г. и американским неврологом Б. Саксом в 1887 г. независимо друг от друга [1, 2].

В 1969 году в журнале *Science* была опубликована статья, в которой говорилось о том, что у пациентов с болезнью Тея – Сакса общая активность гексозаминидазы была нормальной, но при проведении электрофореза для разделения двух изоферментов гексозаминидазы А и гексозаминидазы В выявили отсутствие гексозаминидазы А [3].

Частота встречаемости GM2-ганглиозидоза, тип I варьирует от 1:3000 новорожденных среди евреев-ашкенази до 1:320 000 новорожденных в США [4–7]. Во франко-канадской популяции Квебека частота болезни Тея – Сакса составляет 1:218 144 живых новорожденных [6]. В 2013 г. G.A. Lazarin и соавт. провели исследование на носительство наиболее частых наследственных заболеваний среди 21 985 людей различных национальностей. Был выявлен 151 гетерозиготный носитель частых мутаций в гене *HEXA*, среди них 90 человек составили еврей-ашкенази [8].

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Заболевание обусловлено мутациями в гене *HEXA*, кодирующем альфа-субъединицу лизосомной гексозаминидазы А, приводящими к ее недостаточности в органах и тканях. Ген картирован на длинном плече хромосомы 15 — 15q23 и состоит из 14 экзонов. Наиболее часто в гене *HEXA* встречается дупликация с.1274_1277dup (p.Tyr427fs) в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии [9].

Недостаточность гексозаминидазы А нарушает в лизосомах метаболизм GM2-ганглиозида, являющегося важным компонентом цитоплазматических мембран нейронов. Накопление GM2-ганглиозида приводит к увеличению размеров и числа лизосом в нейронах, появлению включений в цитоплазме, нарушению функции и гибели нейронов [10, 11].

Классификация GM2-ганглиозидоза, тип I (болезнь Тея – Сакса)

В зависимости от возраста начала и тяжести течения различают 3 клинические формы болезни GM2-ганглиозидоза, тип I: раннюю инфантильную, позднюю инфантильную/ювенильную и взрослую/хроническую [12, 13]. Отдельно выделяют GM2-ганглиозидоз, вариант В1, при котором продуцируется неактивный изофермент гексозаминидазы А, в результате чего происходит нарушение гидролиза GM2-ганглиозида [14]. В международной базе OMIM описано несколько мутаций, приводящих к развитию данного варианта заболевания [9]. Возраст начала заболевания и клинических проявлений GM2-ганглиозидоза, вариант В1 соответствуют ювенильной форме заболевания [15, 16].

В литературе также описана псевдонедостаточность гексозаминидазы А [9, 15].

Основные клинические проявления заболевания

Наиболее часто встречается **ранняя инфантильная форма GM2-ганглиозидоза, тип I** [9, 13, 15]. Заболевание манифестирует в первые месяцы жизни, обычно в 3–6 мес. После краткого периода нормального развития у пациентов отмечается диффузная мышечная

гипотония, задержка моторного развития, отмечается снижение реакции на окружающее. В дальнейшем происходит регресс ранее приобретенных навыков, появляется мышечная слабость, ребенок перестает держать голову, становится возбудимым, возникает повышенная реакция на звуковые раздражители. К 8–10 мес развивается судорожный синдром, в большинстве случаев — генерализованные тонико-клонические, парциальные приступы, резистентные к терапии. К 2 годам развиваются псевдобульбарный синдром, прогрессирующие неврологические нарушения [13]. Со стороны органов зрения наблюдается постепенная утрата ребенком способности видеть [15]. Вариатбельность офтальмологической симптоматики обусловлена вовлечением в процесс нервных элементов пигментного эпителия сетчатки и сосудистой оболочки, обладающих высоким уровнем обменных процессов [10, 17].

При проведении МРТ головного мозга в начальных стадиях выявляют гиперинтенсивные очаги в T₂-режиме в базальных ганглиях и белом веществе головного мозга. В дальнейшем визуализируется грубая корково-подкорковая атрофия. I. Nestrasil с коллегами отмечают, что в результате проведенного анализа данных МРТ головного мозга 14 пациентов с различными формами GM2-ганглиозидоза, тип I у больных с инфантильным GM2-ганглиозидозом выявлено резкое увеличение объема коры мозжечка, тогда как у пациентов с другими формами заболевания отмечалось снижение этого параметра [18].

Прогноз заболевания неблагоприятный. Пациенты погибают на 2–4-м году жизни.

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

Заболевание манифестирует возрасте 2–10 лет. У детей возникают нарушение походки, неустойчивость в позе Ромберга. Далее развивается атактический синдром, тремор конечностей. С возрастом заболевание медленно прогрессирует, появляются дизартрия, судорожный синдром, экстрапирамидные расстройства: гиперкинезы, миоклонии, дистонические нарушения [13, 15]. У части пациентов развивается психиатрическая симптоматика. Постепенно происходит утрата интеллектуальных и моторных навыков, усиливается судорожный синдром [13]. Достаточно часто у детей возникают сопутствующие инфекционные заболевания. Дети погибают через 10–15 лет от начала болезни.

Взрослая/хроническая форма

Возраст начала заболевания на 1–2-м десятилетии жизни. Основные клинические проявления заболевания: атактический синдром, дизартрия, болезнь двигательного нейрона, выраженные психиатрические нарушения вплоть до развития тяжелых психозов. У пациентов при офтальмоскопии симптом «вишневой косточки» не обнаруживается [19].

Диагностика

При подозрении на наличие GM2-ганглиозидоза, тип I на первом этапе проводится энзимодиагностика — определение активности гексозаминидазы (тотальной), гексозаминидазы А в высушенных пятнах крови или в лейкоцитах периферической крови. Активность гексозаминидазы А в крови у пациентов с болезнью Тея – Сакса будет резко снижена или отсутствовать. На втором этапе проводится молекулярно-генетическое обследование — секвенирование всех экзонов и прилегающих к ним интронных областей гена *HEXA* [9, 15].

У пациентов с GM2-ганглиозидозом также выявляются протяженные делеции [9].

Лечение

В настоящее время патогенетическая терапия для данного заболевания не разработана. Рассматриваются несколько терапевтических подходов для лечения GM2-ганглиозидоза, тип I [11, 20].

1. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ). Основная проблема — это способ введения препарата, поскольку фермент не может проникать через гематоэнцефалический барьер. Для решения данной задачи предлагается использовать интратекальные или интрацеребровентрикулярные инфузии [21, 22].

2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [20, 23, 24]. В данный момент рассматриваются различные варианты проведения этого метода терапии [25]. Основными проблемами проведения ТГСК для пациентов с GM2-ганглиозидозом, как и для пациентов с мукополисахаридозами, являются ранний возраст манифестации клинической симптоматики, частые случаи возникновения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [26].

3. Фармакологические шапероны — небольшие молекулы, которые связываются с ферментом и не допускают его разрушения, обеспечивая проникновение белка в эндоплазматический ретикулум и лизосомы. Для GM2-ганглиозидоза проводятся исследования с использованием пириметамин, ингибиторов иминосахаров и гликопротеина програнулина [25, 27, 28].

4. Субстрат-редуцирующая терапия — терапевтическая стратегия, основанная на частичном ингибировании фермента, вовлеченного в синтез накапливающегося субстрата. Проводилось клиническое исследование с применением пациентами миглустата [27].

5. Генотерапия [29, 30]. Данный метод является наиболее перспективным для терапии GM2-ганглиозидоза, тип II. В настоящее время проводится разработка нескольких направлений с использованием рекомбинантных вирусных векторов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент был направлен на консультацию к врачу-генетику офтальмологом в возрасте 6 мес. Жалобы родителей на момент консультации были на нарушение фиксации взора.

Анамнез заболевания

Ребенок от 3-й беременности (1-я и 2-я беременности — здоровые сибсы). Беременность протекала с угрозой прерывания на 32-й нед, гестоза в третьем триместре. Роды 3-и, самостоятельные на 39-й нед. Масса тела — 3890 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов, закричал сразу. При проведении нейросонографии в 1 мес патологии не выявлено. Голову держит с 2 мес. Переворачивается на живот. В 6 мес проходил обследование в НМИЦ глазных болезней им.

Гельмгольца, при офтальмоскопии в центральных отделах глазного дна офтальмоскопическая картина «вишневой косточки».

При осмотре в возрасте 8 мес

Масса тела — 9 кг (1,01 SDS), длина — 73,5 см (2,0 SDS). ИМТ — 16,7 кг/м² (–0,12 SDS). Оценка показателей проводилась в программе WHO Anthro v. 3.2.2. Физическое развитие среднее, гармоничное. Состояние питания соответствует возрасту. Грубоватые черты лица, относительная макростомия, короткая шея, диспластичные, низкорасположенные ушные раковины, выступающий живот. В области ягодицы — гемангиома. Диффузная мышечная гипотония. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В неврологическом статусе — гулит, лепет маловыражен, игрушки не захватывает, непродолжительно удерживает вложенные. Взгляд фиксирует кратковременно на яркий свет, при прослеживании быстро теряет ориентацию. Улыбается, обращенную речь слушает. Глазные щели симметричны, D = S, движения глазных яблок сохранены, зрачки округлой формы, 3 мм, D = S. Острота зрения снижена, реакция на свет сохранена, прямая, содружественная. Нистагма нет. Слух сохранен. Глотание не нарушено. Голос звонкий. Объем активных движений снижен, голову держит неуверенно. Переворачивается на живот со спины, самостоятельно не присаживается, не ползает, при тракции за руки не группируется. Мышечный тонус изменен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Брюшные рефлексы вызываются, живые, D = S.

Учитывая данные клинической картины и офтальмоскопии, дифференциальная диагностика проводилась между GM2-ганглиозидозом, тип I и GM1-ганглиозидозом.

Лабораторная диагностика

При обследовании

Ребенку была проведена энзимодиагностика лизосомных болезней накопления в лаборатории селективного скрининга ФНГБУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова (см. таблицу).

Выявлено резкое снижение гексозаминидазы A% в плазме.

Для подтверждения диагноза методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гексозаминидазы A (HEXA) (MIM 606869, транскрипт RefSeq: NM_000520.4), мутации в котором приводят к развитию болезни Тея – Сакса (OMIM #272800) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проанализированы все экзоны и прилегающие интронные участки гена HEXA. Выявлена описанная ранее в базе HGMD патогенная мутация c.1274_1278 dupTATC (C1 880091) в гомозиготном состоянии.

Диагностические процедуры

Результаты инструментальных обследований

С целью проведения комплексного обследования, ребенок был госпитализирован в отделение психонев-

Таблица. Результаты энзимодиагностики пациента с GM2-ганглиозидозом

Table. Enzymes tests results of the patient with GM2-gangliosidosis

Фермент	Активность	Норма	Единицы измерения	Биологический материал
Гексозаминидаза пятно крови	0,5	3,8–168,1	нМ/мл/час	Пятна крови
Гексозаминидаза (тотальная)	920,6	523–1865	нМ/мл/час	Плазма
Гексозаминидаза А	0,7	30,9–72	%	Плазма

рологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей МЗРФ.

При проведении **УЗИ брюшной полости** выявлено увеличение размера печени: левая доля — 57 мм; первый сегмент — 13 мм; правая доля — 84 мм, паренхима однородная, средней эхогенности. Селезенка нормальных размеров, паренхима однородная, средней эхогенности.

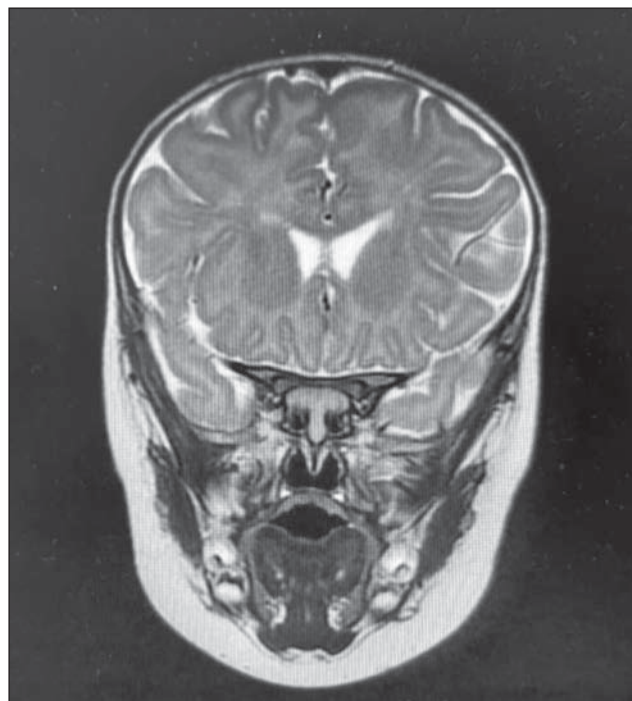
При проведении **УЗИ почек** выявлены признаки диффузных паренхиматозных изменений, пиелозктазия слева.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов диагностировано замедление проведения зрительной афферентации на кору и снижение амплитуды пиков P100 слева и справа.

Ребенку было проведено **MPT головного мозга** в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR, DWI, SWAN, 3D FSPGR в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях сканирования. На МР-томограммах головного мозга визуализируются признаки гипо/дисмиелинизации вещества головного мозга диффузного характера, включая подкорковые структуры (бледный шар, скорлупа, таламусы), наружную капсулу (рис. 1). Дифференциация на серое и белое вещество сглажена. Мозолистое тело сформировано. Миндалины мозжечка не пролабируют в большое затылочное отверстие. Желудочковая система: боковые желудочки не расширены, симметричны. Третий и четвертый желудочки нормальных размеров, не деформированы. Ликвородинамика не нарушена. Субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка физиологично для данного возраста. Турецкое седло обычной формы и размеров. Гипофиз не увеличен, однородной структуры. Воронка гипофиза и зрительный перекрест не смещены. В области орбит видимых патологических изменений не выявлено. Каналы зрительных нервов и перекрест зрительных нервов не деформированы. Заключение: МР-картина гипо/дисмиелинизации вещества головного мозга (рис. 1).

Рис. 1. МРТ головного мозга пациента с инфантильной формой GM2-ганглиозидоза

Fig. 1. Head MRI of the patient with infantile GM2-gangliosidosis



Заключение ЭЭГ-видеомониторинга. Основная ритмическая активность в пределах возрастной нормы. Сон дифференцируется от бодрствования, физиологические паттерны сна выражены четко. В ЭЭГ бодрствования и сна зарегистрировано периодическое региональное замедление в левой височной области. За время мониторинга типичной эпилептиформной активности, эпилептических приступов, их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.

Клинический диагноз

На основании данных клинической картины, энзимодиагностики и данных молекулярно-генетического обследования, ребенку установлен **диагноз — GM2-ганглиозидоз, тип I, инфантильная форма**. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика GM2-ганглиозидоза, инфантильной формы проводится с заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления, для которых характерно наличие симптома «вишневой косточки» на глазном дне, а также с другими заболеваниями из группы наследственных лейкоцитарных болезней: болезнью Гоше, тип II, нейрональным церроидным липофусцинозом (НЦЛ), тип Iб, болезнью Краббе, болезнью Канавана, болезнью Александра [17, 31].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными клиническими признаками, указывающими на наличие у пациента инфантильной формы GM2-ганглиозидоза, тип I являются [13, 17, 32]:

- регресс моторных навыков в возрасте 3–6 мес;
- снижение реакции на внешние раздражители;
- повышенная реакция на звуковые раздражители;
- симптом «вишневой косточки» на глазном дне;
- печень и селезенка нормального размера;
- диффузная мышечная гипотония, гиперрефлексия;
- судорожный синдром с дебютом в возрасте 11–12 мес
- прогрессирующая макроцефалия;
- прогрессирующее поражение ЦНС.

Следует отметить, что в приведенном клиническом случае симптом «вишневой косточки» на глазном дне был первым клиническим признаком, в связи с чем ребенок был направлен к врачу-генетику.

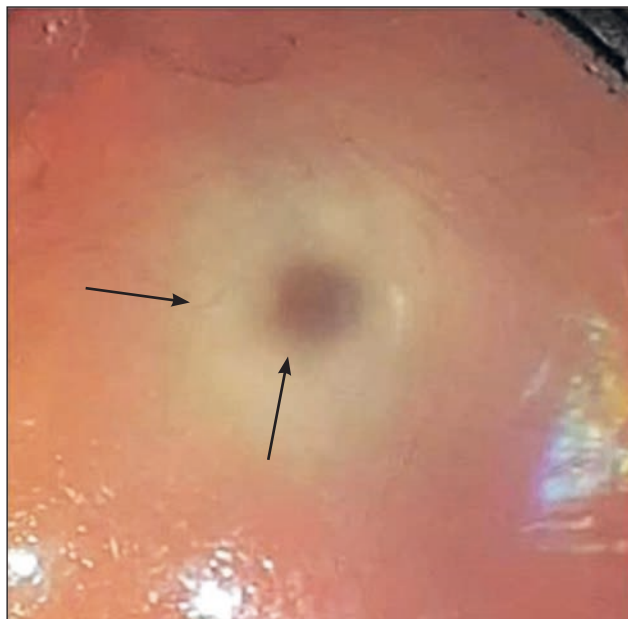
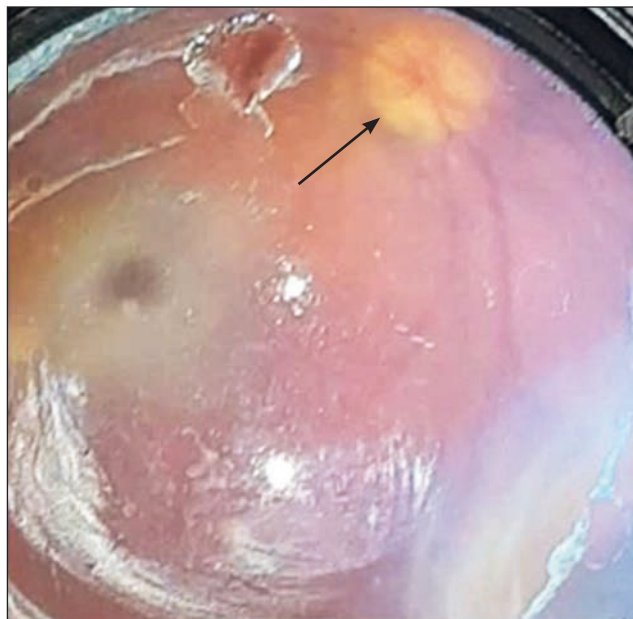
Офтальмоскопическая картина глазного дна у пациента с GM2-ганглиозидозом представлена на рис. 2.

На фото глазного дна показана картина симптома «вишневой косточки», атрофии зрительного нерва в виде пятна желтого цвета, истончение артериол у пациента мужского пола. Красный цвет пятна обусловлен темным фоном пигментированной сетчатки. Макулярная область интактна, опалесценция окружающей ее зоны связана с дегенерацией ганглиозных клеток.

Симптом «вишневой косточки» является одним из дифференциально-диагностических признаков данной патологии, однако он встречается и при других заболеваниях из группы лизосомных болезней накопления: GM2-ганглиозидозе, тип II (болезнь Сандхоффа), GM1-ганглиозидозе, недостаточности нейраминидазы (сиалидоз, тип I, тип II), галактосиалидозе, болезни Ниманна – Пика, тип А, липогранулематозе Фарбера, инфантильной форме [32]. В литературе данный симптом на глазном дне описан также у пациентов с синдромом Якобсена (синдром делеции

Рис. 2. Глазное дно пациента с GM2-ганглиозидозом, тип I

Fig. 2. The fundus of the eye of the patient with GM2-gangliosidosis, type I



длинного плеча хромосомы 11 в хромосомной области 11q23-qter) [33].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев первыми симптомами, которые выявляют у пациентов с инфантильной формой GM2-ганглиозидоза, являются задержка моторного развития, снижение реакции на раздражители и диффузная мышечная гипотония, и лишь при последующем обследовании у пациентов диагностируют поражение органа зрения [13, 14].

В исследовании, проведенном по данным иранского нейрометаболического реестра (INMR), за период с 2010 по 2016 г. было выявлено 25 случаев GM2-ганглиозидоза, тип I, инфантильной формы (болезни Тея – Сакса). Средний возраст пациентов в начале заболевания составлял 6,4 мес, а средний возраст на момент постановки диагноза — 14 мес. Наиболее частыми признаками при поступлении (92%) были задержка в развитии или регресс в речевой и когнитивной областях. Вишнево-красные пятна выявлены у 17 пациентов (68%). Возраст начала задержки моторного развития варьировал от 3 до 7 мес, наиболее часто — 3–4 мес, а возраст, в котором начинался регресс психомоторных навыков, — от 6 до 10 мес [33]. У пациента, клиническое описание которого мы приводим, к 6 мес также отмечалась задержка темпов психомоторного развития, а к 8 мес — задержка психомоторного развития, однако основной жалобой родителей в возрасте 6 мес было нарушение зрения в виде отсутствия фиксации взора, а жалобы на задержку развития появились позже.

Все заболевания, с которыми проводится дифференциальная диагностика, имеют ряд сходных клинических проявлений. В первую очередь это прогрессирующая задержка психомоторного развития, регресс ранее приобретенных сначала моторных, потом психоречевых навыков, прогрессирующая утрата зрения, судорожный синдром, в большинстве случаев плохо поддающийся терапии, достаточно быстрое прогрессирование неврологической симптоматики [33, 34].

В то же время каждое из заболеваний имеет ряд характерных для него специфических проявлений.

Так, при болезни Канавана на МРТ головного мозга выявляется МР-картина губчатой дегенерации белого вещества, при НЦЛ, тип I — диффузная кортикальная и субкортикальная атрофия вещества головного мозга и мозжечка, при болезни Александра — симметричные зоны демиелинизации преимущественно в лобных долях с распространением на теменно-височные области [32]. У пациентов с болезнью Гоше, тип II выявляется окуломоторная апраксия, у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А — задержка физического развития, гепатоспленомегалия, большой выступающий живот. Грубые черты лица характерны для пациентов с GM1-ганглиозидозом, тип I [31], галактосиалидозом, сиалидозом, тип II, легкое огрубление черт лица — при GM2-ганглиозидозе, тип II. У пациентов с данным заболеванием также выявляется гепатоспленомегалия.

Мультидисциплинарный подход к наблюдению ребенка на первом году жизни, комплексное обследование пациента, а также своевременное направление на консультацию врача-генетика поможет в достаточно короткие сроки установить точный диагноз наследственного заболевания, оказать необходимую помощь ребенку и его семье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

GM2-ганглиозидоз, тип I — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое тем не менее с высокой частотой встречается в некоторых этнических группах. Основными клиническими признаками, по которым можно заподозрить наличие GM2-ганглиозидоза, тип I на ранних стадиях, являются задержка и регресс моторного развития, снижение реакции ребенка на внешнюю среду с последующим повышением возбудимости и реакции на звуковые раздражители, диффузная мышечная гипотония, симптом «вишневой косточки» на глазном дне, выявляемый при офтальмоскопии. Ранняя диагностика заболевания поможет подобрать необходимую симптоматическую терапию, тактику наблюдения ребенка, а также оказать семье необходимую медико-генетическую помощь, пре-

дотворить рождение последующих детей с аналогичным заболеванием.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tay W. Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant. Transactions of the Ophthalmological Society. 1881;1:55–57.
2. Sachs B. On arrested cerebral development with special reference to cortical pathology. Journal of Nervous and Mental Disease. 1887;14(9):541–554. doi: 10.1097/00005053-188714090-00001
3. Okada S, O'Brien JS. Tay – Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetyl hexosaminidase component. Science. 1969;165(3894):698–700. doi: 10.1126/science.165.3894.698
4. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al. Lysosomal storage diseases? Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):27–38. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4
5. Rozenberg R, Pereira LV. The frequency of Tay–Sachs disease causing mutations in the Brazilian Jewish population justifies a carrier screening program. Sao Paulo Med J. 2001;119(4):146–149. doi: 10.1590/s1516-31802001000400007
6. Sillon G, Allard P, Drury S, et al. The incidence and carrier frequency of Tay – Sachs disease in the French-Canadian population of Quebec based on retrospective data from 24 years, 1992–2015. J Genet Couns. 2020;29(6):1–13. doi: org/10.1002/jgc4.1284
7. Lew RM, Burnett L, Proos AL, Delatycki MB. Tay – Sachs disease: current perspectives from Australia. Appl Clin Genet. 2015;8:19–25. doi: 10.2147/TACG.S49628
8. Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. Genet Med. 2013;15(3):178–186. doi: 10.1038/gim.2012.114
9. OMIM #272800 Tay – Sachs disease. GM2-gangliosidosis, type I. Available online: <https://omim.org/entry/272800>. Accessed on December 17, 2020.
10. Sandhoff K. Neuronal sphingolipidoses: Membrane lipid sphingolipid activator proteins regulate lysosomal sphingolipid catabolism. Biochimie. 2016;130:146–151. doi: 10.1016/j.biochi.2016.05.004
11. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, et al. New Approaches to Tay – Sachs Disease. Therapy. Front Physiol. 2018;9:1663–1670. doi: 10.3389/fphys.2018.01663
12. Hall P, Minnich S, Teigen C, Raymond K. Diagnosing Lysosomal Storage Disorders: The GM2 Gangliosidosis. Curr Protoc Hum Genet. 2014;83:17.16.1–17.16.8. doi: 10.1002/0471142905.hg1716s83
13. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. — 2-е изд. — М.: Литтерра; 2019. — С. 174–179. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu. 2nd Ed. Moscow: Litterra; 2019. pp. 174–179. (In Russ).]
14. Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of secondary ganglioside and lipid accumulation in lysosomal disease. Int J Mol Sci. 2020;21:2566. doi: 10.3390/ijms21072566
15. Gravel R, Kaback MM, Proia RL, et al. The GM2 gangliosidosis. In: Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th Ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2001. pp. 3827–3876.
16. Tutor JC. Biochemical characterization of the GM2 gangliosidosis B1 variant. Braz J Med Biol Res. 2004;37(6):777–783. doi: 10.1590/S0100-879X2004000600001
17. Miller GL, Somani S, Malgorzata J, et al. The Ocular Manifestations of Jacobsen Syndrome: A Report of Four Cases and a Review of the Literature. Ophthalmic Genet. 2006;27(1):1–7. doi: 10.1080/13816810500481832
18. Nestrail I, Ahmed A, Utz JM, et al. Distinct progression patterns of brain disease in infantile and juvenile gangliosidosis: Volumetric quantitative MRI study. Mol Genet Metab. 2018;123(2):97–104. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.432
19. Семенова О.В., Ключников С.А., Павлов Э.В. и др. Клинический случай болезни Тея – Сакса с поздним началом // Нервные болезни. — 2016. — № 3. — С. 57–60. [Semenova OV, Klyushnikov SA, Pavlov EV, et al. Late Onset Tay – Sachs Disease. Nervnye bolezni. 2016;(3):57–60. (In Russ).]
20. Deuse T, Hu X, Gravina A, et al. Hypoimmunogenic Derivatives of Induced Pluripotent Stem Cells Evade Immune Rejection in Fully Immunocompetent Allogeneic Recipients. Nat Biotechnol. 2019;37(3):252–258. doi: 10.1038/s41587-019-0016-3
21. Vu M, Li R, Baskfield A, et al. Neural Stem Cells for Disease Modeling and Evaluation of Therapeutics for Tay – Sachs Disease. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):152–158. doi: 10.1186/s13023-018-0886-3
22. Pulido Z, Cifuentes J, Benincore E, et al. Recombinant Hexosaminidases Conjugated to Magnetite Nanoparticles: Alternative Therapeutic Treatment Routes in GM2 Fibroblasts. Mol Genet Metab. 2020;129(2):S132–S133. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.347
23. Han X, Wang M, Duan S, et al. Generation of Hypoimmunogenic Human Pluripotent Stem Cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(21):10441–10446. doi: 10.1073/pnas.1902566116
24. Jacobs JF, Willemsen MA, Groot-Loonen JJ, et al. Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay – Sachs disease. Bone Marrow Transpl. 2005;36(10):925–926. doi: 10.1038/sj.bmt.1705155
25. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, et al. Effect of cyclic, low dose Pyrimethamine treatment in patients with late onset Tay – Sachs: an open label, extended pilot study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:45. doi: 10.1186/s13023-015-0260-7
26. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 196–202. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019;18(3):196–202. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i3.2037

ORCID

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Суханова

<https://orcid.org/0000-0003-4371-7775>

О.Б. Гордеева

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

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

27. Kato A., Nakagome I., Nakagawa S., et al. In silico analyses of essential interactions of iminosugars with the Hex A active site and evaluation of their pharmacological chaperone effects for Tay-Sachs disease. *Org Biomol Chem.* 2017;15(44):9297–9304. doi: 10.1039/C7OB02281F

28. Chen Y, Jian. J, Hettinghouse A, et al. Progranulin associates with Hexosaminidase A and Ameliorates GM2 ganglioside accumulation and lysosomal storage in Tay – Sachs Disease. *J Mol Med.* 2018;96(12):1359–1373. doi: 10.1007/s00109-018-1703-0

29. Maegawa GH, Banwell BL, Blaser S, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* 2009;98(1–2):215–224. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.06.005

30. Ornaghi F, Sala D, Tedeschi F, et al. Novel Bicistronic Lentiviral Vectors Correct B-Hexosaminidase Deficiency in Neural and Hematopoietic Stem Cells and Progeny: Implications for In Vivo

And Ex Vivo Gene Therapy of GM2 Gangliosidosis. *Neurobiol Dis.* 2020;134:1046–1067. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104667

31. Zhurkova NV, Savostyanov KV, Pushkov AA, et al. Russian patients with GM1-gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):S166. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.443

32. Ali A, Akram F, Khan G, Hussain S. Paediatrics brain imaging in epilepsy: common presenting symptoms and spectrum of abnormalities detected on MRI. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(2):215–218.

33. Tanpaiboon P. Practical management of lysosomal storage disorders (LSDs) Translational Science of Rare Diseases. 2019;4(3–4):133–157. doi: 10.3233/trd-190047

34. Toro C., Shirvan L., Tiffet C. HEXA Disorders. In: Gene Reviews. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.

Статья поступила: 07.10.2020, принята к печати: 17.12.2020
The article was submitted: 07.10.2020, accepted for publication: 17.12.2020

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. Методические рекомендации

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 48 с.

В методических рекомендациях подробно описываются особенности, эпидемиологические данные, а также патогенез развития ротавирусной инфекции. Представлена развернутая картина клинических проявлений, а также внекишечных осложнений. Обоснованы необходимость и тактика специфической профилактики, представлена характеристика вакцины против ротавирусной инфекции. Приведены практические рекомендации по проведению иммунизации, указаны схемы введения вакцины в зависимости от возраста и состояния пациента. Определен весь комплекс мер, направленных на сокращение бремени ротавирусной инфекции на планете, рекомендованный экспертами и Всемирной организацией здравоохранения. Рекомендации разработаны профессиональными ассоциациями — Союзом педиатров России, Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Евро-Азиатским обществом по инфекционным болезням.

Рекомендации предназначены для практикующих врачей-педиатров, неонатологов, аллергологов-иммунологов, детских инфекционистов, гастроэнтерологов и эпидемиологов, врачей общей практики, медицинских сестер, а также обучающихся в ординатуре и студентов медицинских вузов.



А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, А.А. Алексеева¹, Э.Т. Амбарчян⁵, Л.К. Асламазян¹, Н.Г. Астафьева⁶, Л.А. Балыкова⁷, И.А. Беляева^{1, 3, 8}, В.А. Булгакова^{1, 3, 5}, И.В. Вахлова⁹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 3}, Е.Г. Гетия¹⁰, Н.И. Ильина^{3, 11}, Е.В. Кайтукова^{1, 3}, Е.М. Камалтынова¹², Г.А. Каркашадзе¹, О.П. Ковтун⁹, Е.В. Комарова¹, Т.В. Куличенко³, О.М. Курбачева¹¹, Ю.Г. Левина¹, С.Г. Макарова⁵, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 5, 13}, Ю.В. Нестерова¹, Г.А. Новик¹⁴, С.Г. Пискунова¹⁵, Л.Ю. Попова¹⁶, Т.Е. Привалова^{1, 3}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Н.С. Сергиенко¹, Е.Н. Серебрякова¹⁷, Е.Д. Стасий^{18, 19}, М.А. Ткаченко¹⁴, Т.В. Турти^{1, 3, 20, 21}, Н.В. Устинова¹, О.С. Федорова¹², Д.С. Фомина^{2, 22}, Д.С. Фуголь²³, Д.С. Чемакина¹, И.М. Шепелева²⁴, К.Е. Эфендиева^{1, 3}

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- ⁵ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей, Москва, Российская Федерация
- ⁶ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁷ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация
- ⁸ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация
- ⁹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация
- ¹⁰ Ассоциация педиатров Грузии, Тбилиси, Грузия
- ¹¹ Государственный научный центр Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация
- ¹² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
- ¹³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁵ Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ¹⁶ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация
- ¹⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
- ¹⁸ Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова
- ¹⁹ Институт матери и ребенка, Кишинев, Республика Молдова
- ²⁰ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗ г. Москвы, Российская Федерация
- ²¹ Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация
- ²² Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
- ²³ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация
- ²⁴ Союз педиатров России, Москва, Российская Федерация

Применение аминокислотных смесей при пищевой аллергии

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** info@pediatr-russia.ru

В статье приводятся современные подходы к использованию сбалансированных детских смесей, которые предназначены для вскармливания и коррекции рациона детей, страдающих различными формами пищевой аллергии. Рекомендации разработаны на основании всех доступных на сегодняшний день доказательств эффективности, безопасности и пользы использования такой инновационной медицинской технологии, как специализированные аминокислотные смеси. Данная формула является таргетным медицинским вмешательством при пищевой аллергии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока, особенно для пациентов со сниженными показателями физического развития, в том числе темпов роста. Материал основан на методическом руководстве по применению аминокислотных смесей, ранее разработанном экспертами-специалистами Союза педиатров России в 2020 г.

Ключевые слова: аллергия к белкам коровьего молока, пищевая аллергия, смеси, аминокислотная смесь, частично гидролизированные белки, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Амбарчян Э.Т., Асламазян Л.К., Астафьева Н.Г., Балькова Л.А., Беляева И.А., Булгакова В.А., Вахлова И.В., Вашакмадзе Н.Д., Вишнёва Е.А., Гетия Е.Г., Ильина Н.И., Кайтукова Е.В., Камалтынова Е.М., Каркашадзе Г.А., Ковтун О.П., Комарова Е.В., Куличенко Т.В., Курбачева О.М., Левина Ю.Г., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Нестерова Ю.В., Новик Г.А., Пискунова С.Г., Попова Л.Ю., Привалова Т.Е., Селимзянова Л.Р., Сергиенко Н.С., Серебрякова Е.Н., Стасий Е.Д., Ткаченко М.А., Турти Т.В., Устинова Н.В., Федорова О.С., Фомина Д.С., Фуголь Д.С., Чемакина Д.С., Шепелева И.М., Эфендиева К.Е. Применение аминокислотных смесей при пищевой аллергии. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):536–546. doi: 10.15690/pf.v17i6.2205

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Anna A. Alexeeva¹, Eduard T. Ambarchian⁵, Lianna K. Aslamazyan¹, Natalia G. Astafieva⁶, Larisa A. Balykova⁷, Irina A. Belyaeva^{1, 3, 8}, Vilya A. Bulgakova^{1, 3, 5}, Irina V. Vakhlova⁹, Nato D. Vashakmadze^{1, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Ekaterina G. Getiya²³, Natalia I. Il'ina^{3, 10}, Elena V. Kaytukova^{1, 3}, Elena M. Kamaltynova¹¹, Georgiy A. Karkashadze¹, Olga P. Kovtun⁹, Elena V. Komarova¹, Tatiana V. Kulichenko³, Oksana M. Kurbacheva¹⁰, Yuliya G. Levina¹, Svetlana G. Makarova⁵, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 5, 12}, Yuliya V. Nesterova¹, Gennady A. Novik¹³, Svetlana G. Piskunova¹⁴, Larisa Yu. Popova¹⁵, Tatyana E. Privalova^{1, 3}, Lilia R. Selimzyanova^{1, 2}, Natalia S. Sergienko¹, Elena N. Serebryakova¹⁶, Ekaterina D. Stasiy^{17, 18}, Mikhail A. Tkachenko¹³, Tatiana V. Turti^{1, 3, 19, 20}, Natalia V. Ustinova¹, Olga S. Fedorova¹¹, Daria S. Fomina^{2, 21}, Denis S. Fugol²², Daria S. Chemakina¹, Irina M. Shepeleva²⁴, Kamilla E. Efendieva^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁷ N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

⁸ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁰ Georgian Paediatric Association, Tbilisi, Georgia

¹¹ National Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russian Federation

¹² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Oblast Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁶ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

¹⁷ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁸ Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Republic of Moldova

¹⁹ Mother and Child Institute, Kishinev, Republic of Moldova

²⁰ The Research Institute of Health Care and Medical Management of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

²¹ G.N. Speransky Children's City Hospital №9, Moscow, Russian Federation

²² Allergology and Immunology Centre of City Clinical Hospital №52 of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

²³ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²⁴ The Union of pediatricians of Russia, Moscow, Russian Federation

Amino acid formulas in patients with food allergy

The article presents modern approaches to the use of balanced formulas for nutrition and diet correction in children with various forms of food allergies. The guidelines are based on all available up to date evidence on the efficacy, safety and utility of using such innovative medical technology as specialized amino acid formulas. This formula is the targeted medical intervention for food allergies and confirmed cow's milk protein allergy, and particularly for patients with reduced physical growth and development (growth rates included). The material is based on methodological guidelines on the amino acid formulas usage previously developed by specialist experts of the Union of pediatricians of Russia in 2020.

Keywords: cow's milk protein allergy, food allergy, formulas, amino acid formula, partially hydrolyzed proteins, children

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Alexeeva Anna A., Ambarchian Eduard T., Aslamazyan Lianna K., Astafieva Natalia G., Balykova Larisa A., Belyaeva Irina A., Bulgakova Vilya A., Vakhlova Irina V., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Getiya Ekaterina G., Il'ina Natalia I., Kaytukova Elena V., Kamaltynova Elena M., Karkashadze Georgiy A., Kovtun Olga P., Komarova Elena V., Kulichenko Tatiana V., Kurbacheva Oksana M., Levina Yuliya G., Makarova Svetlana G., Murashkin Nikolay N., Nesterova Yuliya V., Novik Gennady A., Piskunova Svetlana G., Popova Larisa Yu., Privalova Tatyana E., Selimzyanova Lilia R., Sergienko Natalia S., Serebryakova Elena N., Stasiy Ekaterina D., Tkachenko Mikhail A., Turti Tatiana V., Ustinova Natalia V., Fedorova Olga S., Fomina Daria S., Fugol' Denis S., Chemakina Daria S., Shepeleva Irina M., Efendieva Kamilla E. Amino acid formulas in patients with food allergy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):536–546. doi: 10.15690/pf.v17i6.2205

ВВЕДЕНИЕ*

При разработке рекомендаций были проанализированы результаты клинических и лабораторных исследований, научные статьи, систематические обзоры, различные национальные руководства и методические рекомендации. Кроме того, учитывались согласительные документы таких международных профессиональных ассоциаций, как Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI), Британское общество аллергии и клинической иммунологии (British Society for Allergy and Clinical Immunology, BSACI), Всемирная организация аллергии (World Allergy Organization, WAO), Европейская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN). В анализ включалась научная литература только на английском и русском языках. Для поиска публикаций использованы базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed, а также Кокрейновская библиотека. Для изучения доказательств использовались обзоры опубликованных метаанализов и систематические обзоры с таблицами доказательств. Глубина поиска — 25 лет. Публикации по фармакоэкономике были рассмотрены, но отдельно фармакоэкономический анализ не проводился, так как в каждом конкретном случае общая стоимость терапии может сильно различаться и, помимо стоимости смеси, зависит от многих факторов. Исследования, оценивающие эффективность незарегистрированных смесей, не включались в текущий обзор.

Все источники информации оценены группой экспертов Союза педиатров России, а также дополнительно — независимыми экспертами. В окончательной редакции использованы следующие условные обозначения:

-  — наличие убедительных данных для рекомендации вмешательства в клинической практике;
-  — наличие убедительных данных против применения вмешательства в клинической практике или отсутствие данных об эффективности его использования;
-  — наличие данных о возможном применении вмешательства в клинической практике при определенных условиях или под особым контролем.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Пищевая аллергия (ПА) — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы, такие как специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные реакции) или их сочетание (реакции смешанного типа) [1]. Пищевыми аллергенами могут выступать любые вещества, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

В последние годы распространенность ПА увеличивается и в развитых странах достигает 10% населения. В педиатрической практике наиболее значимыми пищевыми аллергенами являются белки коровьего молока, куриное яйцо, орехи, соя, пшеница, рыба [1].

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Белок коровьего молока (БKM) — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Аллергия к БKM (АБКМ) — самая частая форма ПА у детей раннего возраста. Пик заболеваемости истинной АБКМ приходится на 1-й год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [2], в дальнейшем — к 5 годам — примерно у 80% больных развивается толерантность, и к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсибилизацию, но наиболее часто это β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины [4].

Протеины коровьего молока имеют высокую степень сходства аминокислотной последовательности (> 80%) с белками молока овец и коз, вследствие чего молоко данных животных обладает клинически значимой (> 90%) перекрестной реактивностью [4]. При этом козье молоко может выступать в роли самостоятельного аллергена и вызывать тяжелые реакции у пациентов, устойчивых к коровьему молоку [5, 6]. Низкая перекрестная реактивность БKM (< 5%) была отмечена в отношении верблюжьего и ослиного молока [4]. Известно, что бычий сывороточный альбумин является причиной реакций на телятину и говядину у больных с АБКМ, в то же время α -лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца [4].

Основными аллергенными протеинами являются казеин (Bos d 8) и β -лактоглобулин (Bos d 5), обуславливающие развитие персистирующей аллергии на молоко, в том числе кипяченое. Наличие IgE к α -лактоглобулину (Bos d 4), бычьему альбумину (Bos d 6) или бычьему иммуноглобулину (Bos d 7) при отсутствии чувствительности к основным аллергенным белкам (Bos d 8 и Bos d 5) может сопровождаться переносимостью молочного белка, подвергнутого высокотемпературной обработке (например, в составе выпечки), а также улучшает прогноз развития толерантности к БKM.

Все белки коровьего молока могут попадать в грудное молоко из рациона матери [7, 8, 9].

Большое значение в патогенезе АБКМ у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсибилизации к БKM. Однако и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая АБКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Современная классификация проявлений АБКМ основана на клинко-иммунологическом принципе [3, 4] (табл. 1).

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Дебют заболевания чаще всего развивается на 1-м году жизни, когда потребность в грудном молоке или адаптированной смеси наиболее значима.

* В статье представлены современные рекомендации по применению аминокислотных смесей и доказательства их эффективности у детей с различными формами аллергии к белкам коровьего молока. Обобщенные сведения по возможному потенциальному использованию аминокислотных смесей при других заболеваниях и состояниях — в одном из наших следующих выпусков.

Таблица 1. Современная классификация проявлений АБКМ**Table 1.** Current classification of cow's milk protein allergy manifestations

Состояния, связанные с IgE-опосредованными реакциями на белок коровьего молока	
I. Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия)	
А. Реакции немедленного типа	
В. Отсроченные реакции	
II. IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции	
А. Оральный аллергический синдром	
В. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа	
III. IgE-опосредованные респираторные реакции	
А. Астма или ринит после употребления в пищу молока	
В. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути	
IV. IgE-опосредованные кожные реакции	
А. Реакции немедленного типа	
1. Острая крапивница или ангионевротический отек	
2. Контактная крапивница	
В. Отсроченные реакции	
1. Атопический дерматит	
Состояния, связанные с не-IgE-опосредованными и смешанными реакциями на белок коровьего молока	
I. Атопический дерматит	
А. Реакции немедленного типа	
В. Отсроченные реакции	
II. Не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции	
1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
2. Дисфагия (крикофарингеальный спазм)	
3. Пилороспазм	
4. Аллергический эозинофильный эзофагит	
5. Индуцированная БКМ энтеропатия	
6. Запоры	
7. Колики	
8. Индуцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит	
III. Не-IgE-опосредованные респираторные реакции	
1. Синдром Гейнера	

Учитывая, что наиболее эффективным методом лечения АБКМ на сегодняшний день является полная элиминация молочных белков из питания ребенка на определенный период (не менее 6 мес), такие пациенты нуждаются в организации безмолочной диеты.

Таблица 2. Пищевая ценность сбалансированных аминокислотных смесей**Table 2.** Nutritional value of balanced amino acid formulas

На 100 мл готовой смеси	«Неокейт LCP»	«Нутрилон Аминокислоты»	«Алфаре Амино»	«Неокейт Джуниор»
Белковый эквивалент, г	1,95	2	1,8	2,8
Жиры, г	3,5	3,5	3,3	4,6
Углеводы, г	8,1	8,1	7,5	11,8
Энергетическая ценность, ккал/кДж	71/298	71/298	66/278	100/420



Детям на грудном вскармливании рекомендовано полностью сохранить в питании грудное молоко, при этом для матери должна быть организована полностью безмолочная сбалансированная диета.

При отсутствии или недостатке грудного молока в питании детей с АБКМ используется адаптированная лечебная смесь, сбалансированная по нутритивному составу соответственно возрасту и не вызывающая аллергических реакций [10]. При развитии аллергии к БКМ возможно применение двух типов лечебных формул — смесей на основе высокогидролизованного молочного белка и аминокислотных смесей (АКС). Хорошая переносимость этих смесей отмечена у 90% детей (95%-й доверительный интервал). Высокогидролизованные смеси (ВГС) содержат короткоцепочечные пептиды в большинстве случаев массой менее 1500 Да [11]. В АКС белковый компонент представлен свободными аминокислотами. Ниже перечислены аминокислотные смеси (с учетом возрастных рекомендаций), в настоящее время доступные к применению на территории Российской Федерации.

Аминокислотные смеси, предназначенные детям с рождения:

- «Неокейт LCP»;
- «Нутрилон Аминокислоты»;
- «Алфаре Амино».

Аминокислотная смесь, предназначенная детям с 1 года до 10 лет:

- «Неокейт Джуниор».

Аминокислотные смеси следует применять с учетом возрастных потребностей ребенка в энергии, нутриентах и жидкости, а также с учетом переносимости продукта, степени зрелости пищеварительной и выделительной систем, сопутствующей патологии и характера предшествующего вскармливания. Пищевая ценность данных сбалансированных смесей указана в табл. 2.

У большинства детей наблюдается разрешение симптомов при использовании смесей на основе высокогидролизованного белка. Тем не менее в ряде случаев необходимо применение АКС. Исследования показали, что у 2–18% (в среднем 10%) детей с немедленными реакциями, IgE-опосредованными реакциями сохраняются симптомы аллергии на фоне применения ВГС [12, 13, 14]. В то же время в других исследованиях продемонстрирована более высокая частота неэффективности ВГС у детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ с поражением желудочно-кишечного тракта, которая у этой категории больных составляет в среднем около 30% [15, 16], а при тяжелом течении АБКМ этот показатель может достигать 40% [17].

Корректное назначение АКС — актуальная тема, так как их использование накладывает определенную финансовую нагрузку на родителей и/или систему

здравоохранения. Однако важнее финансовых затрат при применении лечебных смесей (ВГС и АКС) развитие толерантности, безопасность, оптимальные показатели физического развития детей с АБКМ и качество их жизни. На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии лечебных смесей на качество жизни пациентов. По результатам исследования, проведенного А.С. Lozinsky и соавт., медленное разрешение симптомов приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. Таким образом, особенно важно выделить группу пациентов, которым необходимо раннее назначение АКС для быстрого купирования проявлений АБКМ [18].

По данным литературы, показаниями для назначения АКС могут являться следующие клинические ситуации, сопряженные с АБКМ:

- 1) диагностическая элиминационная диета;
- 2) сохраняющиеся в течение 2–4 нед симптомы АБКМ на фоне использования ВГС;
- 3) задержка физического развития;
- 4) множественная пищевая аллергия;
- 5) тяжелые гастроинтестинальные проявления аллергии:
 - эозинофильный эзофагит (ЭоЭ);
 - энтероколит, индуцированный пищевыми белками;
- 6) тяжелый атопический дерматит (АтД);
- 7) симптомы АБКМ у детей на грудном вскармливании.

Диагностическая элиминационная диета

Диагностическая элиминационная (безмолочная) диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ [4]. При наличии клинически значимых симптомов и вероятной роли АБКМ назначается диагностическая безмолочная диета с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также молока других млекопитающих, и говядины (телятины). У детей на искусственном вскармливании в качестве диагностической элиминационной диеты на 2–4 нед могут быть рекомендованы АКС.

Смеси на основе аминокислот предпочтительны для проведения диагностической элиминационной диеты, так как являются единственными неаллергенными формулами, согласно рекомендациям Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014), и позволяют полностью исключить причинно-значимый аллерген [19].

Кроме того, у детей на грудном вскармливании с лечебно-диагностической целью при тяжелых проявлениях АБКМ (тяжелый АтД или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста, и/или гипопроteinемией, и/или выраженной анемией и т.д.) возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение АКС на период от нескольких дней до 2 нед [2].



АКС может быть рекомендована на 2–4 нед в качестве диагностической элиминационной диеты как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ.

Неполное разрешение симптомов АБКМ при применении ВГС

Самое частое показание для использования АКС — неэффективность / неполное разрешение симптомов АБКМ при применении ВГС в течение 2–4 нед [19]. Согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси на основе высокогидролизованного молочного белка являются результаты клинических исследований, в которых продемонстриро-

вано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом АБКМ. В соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями по ведению детей с АБКМ, если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2 нед, целесообразен перевод на питание на основе аминокислот [4].

В ряде исследований была выделена определенная когорта пациентов, в которой симптомы АБКМ не купируются в полной мере на фоне применения ВГС чаще, чем у других детей. D. de Boissieu и соавт. в своем исследовании описали группу из 16 детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ, у которых сохранялись кожные и гастроинтестинальные симптомы при использовании ВГС (на основе как полного гидролиза белков молочной сыворотки, так и казеина). При переводе пациентов на АКС у всех наблюдалось значительное улучшение в короткие сроки. При попытке повторного введения ВГС отмечался возврат симптомов [12]. В исследовании J.A. Vanderhoof и соавт. дети с неполным разрешением симптомов аллергии при использовании казеиновой ВГС в течение в среднем 40 дней (от 10 до 173 дней) были переведены на АКС. В результате симптомы были купированы [20]. В более позднее исследование этих же авторов были включены 30 детей 1-го года жизни, у большинства из них были не-IgE-опосредованные проявления АБКМ. Они получали ВГС не менее 2 нед до включения в исследование. На фоне применения ВГС у всех детей наблюдалась потеря массы тела, а также сохранялся хотя бы один из следующих симптомов: АтД, стул с прожилками крови, диарея, сыпь, рвота. Пациенты были переведены на АКС на 12 нед. В течение этого времени среднее значение выраженности гастроинтестинальных симптомов снизилось с 22,4 до 8,4 балла ($p < 0,001$), отмечена выраженная положительная динамика проявлений АтД с 32,73 до 9,04 балла ($p < 0,015$).

Было показано, что неэффективность ВГС чаще наблюдается при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях и составляет в среднем около 30% [15, 16]. В среднем ВГС неэффективны у 10% детей при лечении неосложненных форм АБКМ, в тяжелых случаях в зависимости от формы АБКМ этот показатель может достигать 40% [17]. Возможными причинами аллергических реакций на ВГС могут быть наличие остаточных пептидов, а также полимеры и агрегаты, которые образуются при производстве или приготовлении смеси [2, 3, 18, 21]. Т.Т. Lambers и соавт. показали, что ВГС на основе как белков молочной сыворотки, так и казеина могут содержать и сывороточные, и казеиновые остаточные пептиды, что еще раз подтверждает нецелесообразность перехода с одной ВГС при ее неэффективности на другую ВГС [22]. Как в ряде международных рекомендаций (EAACI, ESPGHAN, WAO, BSACI и др.), так и в российском протоколе ведения детей с АБКМ (2016) при неэффективности ВГС в течение 2–4 нед рекомендуется переводить ребенка на АКС [3, 4, 21].



При неэффективности / неполном разрешении симптомов АБКМ на фоне применения высокогидролизованной смеси в течение 2–4 нед показан переход на питание аминокислотной смесью.

Атопический дерматит при пищевой аллергии

Большинство зарубежных и российских клинических рекомендаций предлагают применение ВГС в качестве терапии первой линии при АтД. Однако обсуждается воз-

возможность выделения категории детей с тяжелым АтД, у которых ВГС оказываются недостаточно эффективными и требуется применение АКС. М. Kaczmarek и соавт. продемонстрировали, что в группе детей с тяжелым АтД (со средним значением по шкале SCORAD 55,4 балла) и подтвержденным АБКМ у 32,8% пациентов при использовании ВГС сохранялись симптомы. После перевода пациентов на АКС у подавляющего большинства детей отмечалось улучшение состояния [23]. В исследованиях E. Isolauri с соавт. и B. Niggeman с соавт., напротив, не было отмечено статистически достоверной разницы по шкале SCORAD в группах, получавших АКС и ВГС. Стоит отметить, что в каждой группе были пациенты как с IgE-опосредованными, так и с не-IgE-опосредованными аллергическими реакциями [14, 24].

В систематическом обзоре 2007 г. была показана одинаковая эффективность ВГС и АКС в разрешении кожных симптомов при АБКМ. Однако при анализе данного систематического обзора выявлена подгруппа пациентов с АБКМ, у которых наиболее вероятно недостаточная эффективность ВГС и может быть рассмотрена возможность применения в качестве первой линии диетотерапии именно АКС, — это дети с не-IgE-опосредованными формами гастроинтестинальной пищевой аллергии, задержкой физического развития, тяжелым АтД или развитием заболевания на фоне исключительно грудного вскармливания. Важно отметить, что эффективность использования АКС при АтД была продемонстрирована только у пациентов с подтвержденной АБКМ [3, 16, 25].

В то же время в последней Международной интерпретации Британских практических рекомендаций для врачей (IMAP, 2017) рекомендуется применение АКС при тяжелом АтД независимо от наличия или отсутствия задержки физического развития [9].



В определенных подгруппах пациентов с АБКМ — у детей с ранним дебютом АтД на грудном вскармливании, с тяжелым АтД, особенно при наличии задержки темпов физического развития, — аминокислотные смеси могут быть рассмотрены как продукты первого выбора.

Множественная пищевая аллергия

Дети с пищевой аллергией, имеющие множественную сенсibilизацию, находятся в группе риска тяжелого течения заболевания. В исследовании D.J. Hill с соавт. принимали участие 18 детей с реакцией гиперчувствительности к высокогидролизированным и соевым смесям, которые были переведены на АКС. На фоне применения АКС их состояние улучшилось, далее им была проведена провокационная проба. Из 7 пациентов с реакцией на соевый белок симптомы повторно возникли у 6, а в группе с аллергией на высокогидролизированные смеси — у 6 из 10 детей. Дети, у которых ВГС были неэффективны, имели множественную пищевую аллергию с сенсibilизацией в среднем к шести пищевым алергенам (от 1 до 9) [25]. В других подобных исследованиях дети с множественной пищевой аллергией и непереносимостью ВГС значительно дольше вырабатывали толерантность к БКМ по сравнению с моносенсibilизированными детьми [26, 27].

Кроме того, было показано, что у детей с сенсibilизацией к трем и более пищевым алергенам значительно хуже массо-ростовые показатели [28, 29]. Исследования также свидетельствуют, что АКС лучше корректируют массо-ростовые показатели и нутритивный статус

у детей с множественной пищевой аллергией [30–32].

В зарубежных рекомендациях, таких как BSACI и ESPGHAN, и российских клинических рекомендациях по ведению детей с аллергией к БКМ в случае наличия у таких детей множественной пищевой сенсibilизации при выборе лечебной смеси следует отдавать предпочтение АКС [21].



В случае пищевой аллергии с множественной сенсibilизацией у детей предпочтительнее применение АКС.

Не-IgE-опосредованные проявления пищевой аллергии

Термин «**тяжелые гастроинтестинальные проявления**» впервые был использован D.J. Hill с соавт. по отношению к более тяжелым и сложным проявлениям АБКМ, таким как не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции (энтероколит с задержкой физического развития) и эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут сопровождаться неспецифическими симптомами — дисфагией, пилороспазмом, рвотой, диареей, запорами, коликами и т.д. На сегодняшний день вследствие недостаточной изученности патогенеза не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии и отсутствия стандартизованных лабораторных методов их подтверждения диагностика данных проявлений затруднена [33–35]. Однако диагностика ЭоЭ за последние годы значительно улучшилась [36, 37].

Ряд исследований продемонстрировали высокую частоту случаев неэффективности ВГС при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлениях АБКМ у детей [21, 38]. Одними из первых показали неэффективность ВГС при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях у детей с АБКМ J.A. Vanderhoof с соавт. В исследование были включены 28 детей, у которых оказалась неэффективной ВГС на основе казеина (на фоне ее применения у детей сохранялись такие симптомы, как рвота, диарея, кровь в стуле, раздражительность, задержка физического развития и/или сочетание этих симптомов). При переводе этих детей на АКС наблюдались клиническое улучшение и нормализация гистологической картины [20].

В ретроспективном исследовании F. Latcham с соавт. было показано, что у 30% детей с не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями АБКМ не работали ВГС [15]. Зачастую не всегда происходит полное разрешение симптомов при более тяжелых не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлениях ПА, что может быть связано с продолжающимся аллергическим воспалением и сопутствующими atopическими заболеваниями [1]. На сегодняшний день в литературе не так много данных, чтобы ответить на вопрос, почему дети с не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями ПА чаще нуждаются в АКС. Тем не менее ряд авторов утверждают, что это может быть связано с продолжающимся вялотекущим воспалением в ЖКТ в ответ на остаточные пептиды в ВГС [39].

Важным с практической точки зрения, но пока не решенным остается вопрос, какие гастроинтестинальные проявления считать тяжелыми. На текущий момент не существует классификации по степени тяжести не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений ПА, что затрудняет выбор лечебной смеси для элиминационной диеты. Однако в последние годы уделяется большое внимание изучению степени тяжести и подбору

элиминационной диеты при таких гастроинтестинальных проявлениях ПА, как ЭоЭ и индуцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome; FPIES).

Индуцированный пищевыми белками энтероколит

Индуцированный пищевыми белками энтероколит — это крайне тяжелое проявление не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной аллергической реакции. Патологическое состояние в зависимости от дозы, частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов может развиваться остро или протекать хронически [23]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [35]. Обычно острый FPIES развивается у детей в течение 1–4 ч после приема белка — пищевого аллергена. Часто заболевание начинается с профузной рвоты, за которой следует диарея с/без примеси крови в стуле. В тяжелых случаях могут возникать признаки гиповолемии с последующим развитием шокового состояния. Данное состояние встречается преимущественно у детей 1-го года жизни. При этом большинство больных с FPIES — это дети первых дней или месяцев жизни (1–3 мес). В этой возрастной категории подавляющее число случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих БКМ. Частота FPIES оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz и соавт.: частота энтероколита, индуцированного БКМ, составила 0,34% на 1-м году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась 0,5%. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаев (у 28 детей), 16% (7 детей) развили проявления через 4 дня и пятеро детей — через 2–4 нед от начала введения БКМ [40].

Не так давно была описана хроническая форма течения заболевания, чаще развивающаяся у детей младше 4 мес, которая проявляется рвотой, водянистой диареей (иногда с кровью) и отставанием в физическом развитии [35]. Согласно международным рекомендациям, в качестве диетотерапии при FPIES у детей рекомендуется применение АКС и ВГС, а также иногда смеси на основе соевого изолята [35]. Так как в литературе описано достаточное количество случаев развития энтероколита именно на соевый белок, смеси на его основе не могут быть рекомендованы в качестве рутинного метода терапии [41, 42]. В недавних исследованиях было показано, что в 10–40% случаев ВГС не работают при FPIES, а при острой форме этот показатель приближается к 50%, что делает более предпочтительным применение у данной группы пациентов АКС [43, 44]. В ряде международных рекомендаций, таких как Международный консенсус по диагностике и ведению детей с FPIES, IMAP, BSACI, при наличии у детей сопутствующей задержки физического развития показано применение АКС [9, 21]. Таким образом, при острой форме, которая имеет крайне тяжелое течение, учитывая высокий риск неэффективности ВГС, а также при наличии у детей с FPIES сопутствующего нарушения темпов физического развития (плохая прибавка в весе/росте) оптимальный выбор — АКС.

✓ **АКС рекомендовано использовать в качестве терапии первой линии при остром течении FPIES, а также при FPIES с сопутствующим нарушением темпов физического развития.**

Анафилаксия

Анафилаксия — самое тяжелое проявление аллергии к БКМ. По данным различных авторов, частота случаев анафилактических реакций при АБКМ варьирует от 0,8 до 9% [3]. В Великобритании, по опубликованным в 2002 г. данным, в течение 10 лет были выявлены 4 случая анафилаксии со смертельным исходом, причиной которых послужило употребление БКМ, что составило 10,9% от смертельных или почти смертельных эпизодов анафилаксии [45].

В настоящее время нет точных данных о частоте анафилаксии при использовании ВГС, но такие случаи все чаще публикуются в научных изданиях. D. Sotto и соавт. в 1985–1998 гг. описали 8 случаев развития аллергии к ВГС, из которых 4 — анафилаксия [46]. В 1989 г. L. Businco и соавт. представили 5 клинических случаев анафилактических реакций на ВГС [23].

Для подтверждения природы анафилактической реакции в подобной ситуации, согласно зарубежным данным, возможно рассмотреть проведение провокационного теста с ВГС в условиях стационара, но это крайне редко выполняется в реальной клинической практике [23]. В Российской Федерации данный метод не стандартизован и у детей не используется.

✓ **При подозрении на наличие у пациента анафилактической реакции на БКМ в качестве первой линии диетотерапии показаны АКС.**

Задержка физического развития, ассоциированная с пищевой аллергией

На сегодняшний день получены результаты исследований, свидетельствующие о наличии отставания в физическом развитии у детей с ПА. Установлено, что от 7 до 24% детей с ПА имеют задержку роста (при расчете показателя рост-возраст < -2 SD). В развитых странах этот показатель варьирует от 9 до 14%, а в случае аллергии на БКМ повышается до 25% [39, 47, 48]. Было установлено, что дефицит роста чаще встречается у детей с более ранним дебютом аллергии к БКМ. Задержка роста в раннем возрасте не только влияет на показатели роста в будущем, но также коррелирует со сниженными когнитивными функциями (в том числе затруднениями при обучении чтению, занятиях математикой и т.д.) [49, 50].

E. Isolauri и соавт. описали ростовые показатели пациентов с IgE- и не-IgE-опосредованной АБКМ и указали, что их снижение наиболее выражено коррелирует с ранним дебютом аллергии. Большинство детей в данном исследовании получали ВГС в качестве элиминационной диеты. Объем получаемой смеси соответствовал возрасту детей, что свидетельствует о невозможности связи нарушений ростовых показателей с недостатком питания. Вероятнее всего, по мнению авторов, основной причиной дефицита роста являлось персистирующее недиагностированное воспаление ЖКТ на фоне приема ВГС [14]. С. Векк и соавт. в своем исследовании также подтвердили, что дети с пищевой аллергией и АтД имели сниженные массо-ростовые показатели в раннем детстве. Связь между различными проявлениями атопии, воспалительными изменениями и физическим развитием требует дальнейшего изучения для определения причинных факторов [39]. T. Arvola и соавт. продемонстрировали улучшение барьерной функции кишечника и снижение выраженности симптомов АтД по шкале SCORAD при переводе детей с грудного вскармливания на лечебные смеси (ВГС или АКС)

[51]. Таким образом, при продолжающихся проявлениях аллергии со стороны кожных покровов или ЖКТ нарушение физического развития у детей, возможно, возникает на фоне подострого воспаления, снижающего барьерную функцию кишечника, что, в свою очередь, приводит к недостаточной абсорбции питательных веществ.

В настоящее время связь остаточных пептидов коровьего молока в ВГС и влияние подострого воспаления на показатели физического развития изучены недостаточно. Продemonстрировано влияние на ростовые значения таких цитокинов, как IL 6, продуцируемый макрофагами, и фактор некроза опухоли α (TNF- α), при различных патологиях [23]. Так как у здоровых детей различий в изменении массо-ростовых показателей при использовании АКС или ВГС отмечено не было, вероятнее всего, патофизиологические изменения связаны с барьерной функцией кишечника и сохраняющимся воспалением при применении ВГС [52, 53].

Данные, полученные в клинических исследованиях, подчеркивают важность коррекции массо-ростовых показателей у детей в как можно более раннем возрасте. Хотя в ряде исследований показаны одинаковые темпы набора массы тела при применении ВГС и АКС, ростовые показатели при АБКМ лучше корректируются при применении АКС. Это также было отмечено в систематическом обзоре D.J. Hill и соавт. [25]. В более позднем исследовании J. Vanderhoof и соавт. у детей с недостаточным клиническим эффектом от применения ВГС были показаны улучшение состояния и ускорение темпов прибавки массы тела на фоне использования АКС в течение 12 нед ($p < 0,001$) [16].

Проведенный R. Meyer анализ более 20 исследований, изучавших физическое развитие детей с ПА, показал, что в большинстве случаев дети с аллергией на продукты питания имеют более низкие параметры роста, чем в популяции или группах сравнения [29]. При этом степень отставания имеет обратную зависимость от числа исключенных продуктов. Однако отмечено, что подобные отклонения у детей наблюдаются еще до назначения элиминационной диеты [54]. Могут иметь значение разные факторы, но доказанную связь со снижением показателей нутритивного статуса имеет только неадекватное восполнение исключенных пищевых продуктов в рационе. В отношении микронутриентного статуса наиболее типично недостаточное потребление кальция, витамина D. Реже выявляется недостаточная обеспеченность цинком, железом, витаминами группы B и незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами.

Авторы анализа приходят к выводу, что массо-ростовые показатели детей на фоне элиминационных диет должны мониторироваться при каждом осмотре, при наличии отклонений ребенка следует обязательно направить к диетологу для проведения тщательной коррекции рациона с использованием в том числе и витаминно-минеральных комплексов. При психологических проблемах с кормлением, которые также чаще встречаются у этой категории детей, следует применять мультидисциплинарный подход с многопрофильной поддержкой, включая по возможности консультации психолога / медицинского психолога и диетолога [29].

Сейчас все текущие зарубежные и российские рекомендации по ведению детей с ПА рассматривают нарушение роста как основное осложнение АБКМ. При наличии задержки физического развития у детей с АБКМ все

методические рекомендации Великобритании, а также ESPGHAN предлагают использование АКС [2, 21, 55, 56]. Эксперты ESPGHAN особенно подчеркивают наличие нарушения роста на фоне тяжелой энтеропатии. Хотя в настоящее время существует ограниченное количество данных, выявлено, что скорость роста увеличивается при применении АКС у детей с плохо купируемыми симптомами АБКМ на фоне ВГС [57, 58].



Задержка физического развития у ребенка с АБКМ на фоне применения ВГС может являться показанием для перевода на АКС, даже если симптомы аллергии разрешились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время потенциал использования аминокислотных смесей в клинической практике раскрыт не полностью, а исследования эффективности их применения при различных состояниях и синдромах активно продолжаются.

В настоящее время АКС являются таргетной медицинской технологией при пищевой аллергии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока, особенно для пациентов со сниженными показателями физического развития, в частности темпов роста.

Все современные позиционные документы рекомендуют назначение АКС при неэффективности ВГС. Признано нецелесообразным при неэффективности одной ВГС переходить на другую. При неэффективности / неполном разрешении симптомов на фоне применения ВГС в течение 2–4 нед показан переход на АКС. Сниженные антропометрические показатели на фоне использования ВГС при купировании других симптомов АБКМ могут свидетельствовать о сохраняющемся воспалительном процессе в ЖКТ, что, вероятно, связано с остаточными пептидами в ВГС. В клинических исследованиях, в которых АКС были использованы в сравнении с ВГС или назначены при их неэффективности, было отмечено значительное улучшение показателей физического развития. Таким образом, при наличии у ребенка задержки физического развития на фоне применения ВГС показан перевод на АКС, даже если симптомы аллергии разрешились.

По данным мировой литературы, предпочтительно применение АКС при мультиморбидном атопическом фенотипе — сочетанных проявлениях — множественной ПА, тяжелом АтД и/или гастроинтестинальных проявлениях, анафилаксии.

Таким образом, показаниями для назначения АКС при пищевой аллергии являются:

- 1) неэффективность / неполное разрешение симптомов на фоне применения ВГС в течение 2–4 нед;
- 2) задержка физического развития;
- 3) плохая прибавка в массе тела / росте на фоне применения ВГС, даже если другие симптомы разрешились;
- 4) тяжелые формы не-IgE-зависимой АБКМ (аллергический ЗОЭ, индуцированная БКМ энтеропатия, индуцированный пищевыми белками энтероколит);
- 5) тяжелое течение АБКМ;
- 6) множественная ПА;
- 7) анафилаксия;
- 8) отказ от приема ВГС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

Э.Т. Амбарчян

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

Л.К. Асламазян

<https://orcid.org/0000-0002-0415-9516>

Н.Г. Астафьева

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

Л.А. Балыкова

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

И.А. Беляева

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

И.В. Вахлова

<http://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Н.Д. Вашакмадзе

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

Е.А. Вишнёва

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

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Е.В. Кайтукова

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

Е.М. Камалтынова

<https://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

О.М. Курбачева

<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Ю.Г. Левина

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

С.Г. Макарова

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

Н.Н. Мурашкин

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

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Л.Р. Селимзянова

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

Е.Н. Серебрякова

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

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

О.С. Федорова

<https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Д.С. Фомина

<https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>

Д.С. Фуголь

<https://orcid.org/0000-0003-3502-1912>

Д.С. Чемакина

<https://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пищевая аллергия: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2018. — 50 с. [*Pishchevaya allergiya: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. 50 p. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/> Пищевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20исп.pdf. Ссылка активна на 16.12.2020.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
3. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl 21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
4. Аллергия к белкам коровьего молока у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 52 с. [*Allergiya k belkam korov'ego moloka u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 52 p. (In Russ).]
5. Monaci L, Tregoeat V, van Hengel AJ, Anklam E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *Eur Food Res Technol.* 2006;223(2):149–179. doi: 10.1007/s00217-005-0178-8
6. Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. и др. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 4–1. — С. 138–145. [Pampura AN, Borovik TE, Zakharova IN, et al. Is the use of goat's milk justified in infants with cow's milk protein allergy? *Rossiyskiy*

- Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2012;57(4–1):138–145. (In Russ).]
7. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 668 с. [Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii k praktike*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 668 s. (In Russ).]
 8. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
 9. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE mediated cow's milk allergy in infancy: IMAP — An international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:26. doi: 10.1186/s13601-017-0162-y
 10. Новик Г.А., Халева Е.Г., Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 6. — С. 446–457. [Novik GA, Khaleva EG, Zdanova MV, Bychkova NV. Evaluation of efficacy and safety of longterm feeding with amino acid-based formula in infants with cow's milk protein allergy: results of the open-label prospective controlled post-registration trial. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2016;71(6):446–457. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn757
 11. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical

- Immunology (ESPAI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):80–84. doi: 10.1136/adc.81.1.80
12. Boissieu D de, Matarazzo P, Dupont C. Allergy extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. 1997;131(5):744–747. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70104-5
13. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):74–79. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01262.x
14. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550–557. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70111-7
15. Latcham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr*. 2003;143(1):39–47. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00193-8
16. Vanderhoof J, Moore N, Boissieu D. De Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):531–533. doi: 10.1097/MPG.0000000000001374
17. Błazowski ŁKR. Alergia na białka mleka krowiego – teoria i praktyka. *Stand Med Pediatr*. 2017;14:695–712
18. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, et al. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children (Basel)*. 2015;(2):317–329. doi: 10.3390/children2030317
19. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
20. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*. 1997;131(5):741–744. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70103-3
21. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–672. doi: 10.1111/cea.12302
22. Lambers TT, Gloerich J, van Hoven E, et al. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr*. 2015;3(1):81–90. doi: 10.1002/fsn3.196
23. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
24. Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):78–82. doi: 10.1034/j.1399-3038.2001.012002078.x
25. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: A systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(6):808–822. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x
26. Boissieu D de, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr*. 2000;136(1):119–120. doi: 10.1016/s0022-3476(00)90063-5
27. Boissieu D de, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002;141(2):271–273. doi: 10.1067/mpd.2002.126299
28. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):133–138. doi: 10.1111/pai.12348
29. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689–704. doi: 10.1111/pai.12960
30. Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):161–165. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01028.x
31. Mehta H, Groetch M, Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):275–279. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360949d
32. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(3):227–235. doi: 10.1111/jhn.12149
33. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6–17. doi: 10.1111/pai.12659
34. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114–1124. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025
35. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary — Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111–1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
36. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3283182a80be1
37. Ridolo E, Melli V, De'Angelis G1, Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy*. 2016;14;17. doi: 10.1186/s12948-016-0055-y
38. McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk. *Arch Dis Child*. 1995;73(3):211–215. doi: 10.1136/adc.73.3.211
39. Beck C, Koplin J, Dharmage S, et al. Persistent Food Allergy and Food Allergy Coexistent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):248–256.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
40. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647–653.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105
41. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):382–389. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.008
42. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):317–322. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.004
43. Blanc S, Deboissieu D, Kalach N, et al. Half Cow's Milk-Induced Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Require Amino Acid Feeding. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):AB229 doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.881
44. Vila Sexto L. Latest insights on food protein-induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(1):13–23. doi: 10.18176/jiaci.0192
45. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):236–239. doi: 10.1136/adc.86.4.236
46. Sotto D, Tounian P, Baudon JJ, et al. Allergy to cow's milk protein hydrolysates: apropos of 8 cases. *Arch Pediatr*. 1999;6(12):1279–1285. doi: 10.1016/s0929-693x(00)88889-2
47. Sova C, Feuling M, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):669–675. doi: 10.1177/0884533613505870
48. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010;10:25. doi: 10.1186/1471-2431-10-25

49. Crookston BT, Schott W, Cueto S, et al. Postinfancy growth, schooling, and cognitive achievement: Young lives 1–4. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1555–1563. doi: 10.3945/ajcn.113.067561
50. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern Child Nutr*. 2011;7 Suppl 3(Suppl 3):5–18. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00349.x
51. Arvola T, Moilanen E, Vuento R, Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):92–96. doi: 10.1097/00005176-200401000-00020
52. Borschel MW, Antonson DL, Murray ND, et al. Two single group, prospective, baseline-controlled feeding studies in infants and children with chronic diarrhea fed a hypoallergenic free amino acid-based formula. *BMC Pediatr*. 2014;14:136. doi: 10.1186/1471-2431-14-136
53. Borschel MW, Ziegler EE, Wedig RT, Oliver JS. Growth of healthy term infants fed an extensively hydrolyzed casein-based or free amino acid-based infant formula: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Pediatr*. 2013;52(10):910–917. doi: 10.1177/0009922813492883
54. Colson D, Kalach N, Soulaines P, et al. The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):587–593. doi: 10.1016/j.jaip.2014.05.012
55. GP Infant Feeding Network (GPIFN) UK and the MAP Guideline team *The Milk Allergy in Primary Care (MAP) Guideline*; 2019.
56. *South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care*. South East London Area Prescribing Committee; 2021. pp 1–14
57. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: An Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008; 188(2):109–112
58. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr*. 2001;138(5):688–693. doi: 10.1067/mpd.2001.113007

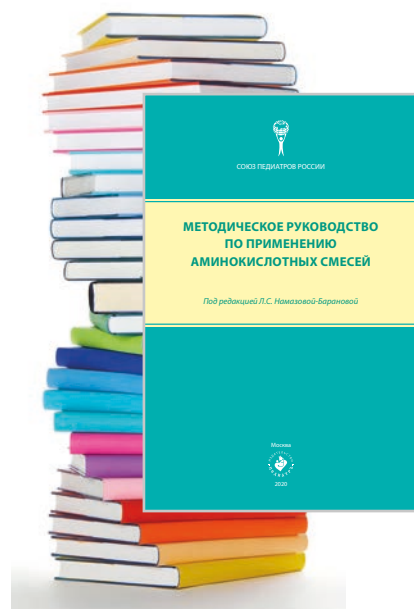
Статья поступила: 16.11.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 16.11.2020, accepted for publication: 17.12.2020

МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой
М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 96 с.

Методическое руководство разработано на основании всех доступных на сегодняшний день доказательств эффективности, безопасности и полезности использования такой инновационной медицинской технологии, как специализированные аминокислотные смеси. Данная формула является таргетным медицинским вмешательством при пищевой аллергии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока, особенно для пациентов со сниженными показателями физического развития, в том числе, темпов роста. Однако потенциал данного вмешательства на сегодняшний день раскрыт не полностью — существует целый ряд относительно новых перспективных направлений, при которых нутритивная поддержка с использованием аминокислотной смеси может значительно улучшить состояние пациента. В данном методическом руководстве на основании доступных научных доказательств сформулированы рекомендации по использованию персонализированной коррекции нутритивного статуса с применением аминокислотных смесей для наиболее быстрого купирования острых состояний и улучшения прогноза для детей с хроническими инвалидизирующими состояниями.



Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию авторский комментарий наших коллег В.Г. Дорофейчук и С.А. Шер, известных ученых в области микробиологии и иммунологии, многие годы своей профессиональной деятельности в СССР, РФ и США посвятивших изучению свойств и внедрению в реальную клиническую практику удивительного и, возможно, недооцененного вещества лизоцима. В данном обзоре авторы излагают не только свою точку зрения на возможный механизм реализации новой коронавирусной инфекции, но и предлагают доступные решения помощи этим пациентам. Данным коротким сообщением мы хотели бы открыть дискуссию по этой очень интересной теме и приглашаем вас, дорогие читатели, присылать нам ваши комментарии.

В.Г. Дорофейчук, С.А. Шер

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

Концепция возникновения новой коронавирусной инфекции

Автор, ответственный за переписку:

Шер Стелла Абельевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (915) 438-69-14, **e-mail:** anastel@mail.ru

В данном сообщении представлены краткий обзор литературы и авторская концепция возникновения новой коронавирусной инфекции. Цель работы — основываясь на данных литературных источников и результатах прошлых собственных исследований, показать значимость дефицита лизоцима в патогенезе COVID-19. Актуальность исследования обусловлена планетарным масштабом распространения коронавирусной инфекции, появлением SARS-CoV-2 с новыми агрессивными признаками, трудностями их лечения и предупреждения. Установлена анато-функциональная связь защитных механизмов лизоцима, мукополисахаридов гистогематических барьеров с сохранением иммунного, биохимического и тканевого гомеостаза. Утрата лизоцима, обладающего генетически детерминированной ферментативной специфичностью, способствует развитию повреждающих процессов иммунного, биохимического и тканевого характера с манифестацией во все органы и системы организма. Предложено включение экзогенного лизоцима в базовую терапию и профилактику COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, лизоцим, профилактика, лечение

Для цитирования: Дорофейчук В.Г., Шер С.А. Концепция возникновения новой коронавирусной инфекции. Педиатрическая фармакология. 2020;17(6):547–551. doi: 10.15690/pf.v17i6.2203

В течение многих лет было известно о постоянной циркуляции среди населения большого семейства РНК-содержащих вирусов и участии в структуре острых респираторных вирусных инфекций коронавирусов четырех типов, вызывающих поражение верхних дыхательных путей легкой и средней тяжести с крайне редким летальным исходом.

В конце 2019 г. появился новый коронавирус, первоначально получивший название 2019-nCoV, затем

переименованный в SARS-CoV-2. Вспышка началась в Китае. Источником инфекции является больной человек, в том числе в инкубационном периоде. Болезнь может развиваться в течение двух недель от бессимптомной или легкой формы до тяжелого острого респираторного синдрома с дыхательной недостаточностью, лихорадкой, кашлем, одышкой, тахикардией, полиорганной недостаточностью, летальным исходом. С самого начала вспышки шли сообщения о том, что SARS-CoV-2

547

Valentina G. Dorofeychouck, Stella A. Sher

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

Concept of emergence of a new coronavirus infection

This report presents a brief review of literature and the authors' concept of the emergence of the novel coronavirus 19 infection. The purpose of the work is to show the significance of lysozyme deficiency in the pathogenesis of COVID-19 based on data from literature sources and the results of the authors' past studies. The relevance of the study is due to the planetary scale of the spread of coronavirus infection, the appearance of SARS-CoV-2 with new aggressive signs, the difficulties of their treatment and prevention. Anatomic-functional connection of protective mechanisms of lysozyme, mucopolysaccharides of histohaematic barriers with preservation of immune, biochemical and tissue homeostasis is established. The loss of lysozyme, which has genetically determined enzymatic specificity, contributes to the development of damaging processes of immune, biochemical and tissue nature with manifestation in all organs and systems of the body. Inclusion of exogenous lysozyme in basic therapy and prophylaxis COVID-19 is proposed.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, lysozyme, prevention, treatment

For citation: Dorofeychouck Valentina G., Sher Stella A. Concept of emergence of a new coronavirus infection. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):547–551. doi: 10.15690/pf.v17i6.2203

поражает легкие, преимущественно нижние отделы в виде воспалительных процессов в альвеолах, диффузных поражений интерстиция, с развитием фиброза, пневмосклероза.

Широкое, планетарного масштаба распространение коронавирусной инфекции, загадочное появление SARS-CoV-2 с новыми агрессивными признаками, которые в полной мере реализуются, прежде всего, у старшего поколения, трудности их лечения и предупреждения ставят в разряд актуальных, первоочередных задач установление механизмов возникновения и развития болезни, факторов, способствующих тяжести патологического процесса и, соответственно, подходов к патогенетически обоснованной терапии и профилактике.

С нашей точки зрения, глубокие патоморфологические изменения в легких, имеющие место при COVID-19, но нехарактерные для типичной пневмонии, являются «зеркальным отражением» химического воздействия на органы дыхания. Примером химического поражения легких являются патоморфологические изменения в легочной ткани, возникающие при длительном вдыхании кремниевой пыли. При этом реализуется способность силанольных групп (SiOH), расположенных на поверхности кристаллов кремния, адсорбировать белки оболочек фагоцитов с последующим повреждением легочной ткани: лимфостазом, нарушением кровообращения, воспалительными и атрофическими процессами в альвеолах, формированием фиброза, разрастанием соединительной ткани с нарушением структуры и физиологически необходимой функции легких.

Разница лишь в сроках реализации агрессивных свойств SARS-CoV-2 и кремниевой пыли. Только вирус, обладающий определенной тропностью, способен в короткие сроки доставить патоген в легочную ткань.

Система дыхания является входными воротами для SARS-CoV-2 и служит ареной для тесного их взаимодействия. Никакой другой путь проникновения вируса в организм не сравнится с респираторным трактом по масштабам распространения, по объему и скорости транспорта в периферические органы и ткани. Это связано с большой поверхностью контакта альвеолярной ткани с внешней средой, с физиологически необходимой скоростью воздухообмена, с анатомо-функциональной связью с организмом в целом.

Высокая агрессивность SARS-CoV-2 не может быть случайной. Правоммерно предположить, что новые свойства SARS-CoV-2 — это результат изменения его генетического кода. Спонтанные мутации в целом не носят направленного характера. Они могут появляться в результате каких-либо процессов (ультразвук, радиация и т.п.). В естественных условиях частота мутирования не настолько велика, чтобы в исторически короткие сроки кардинально изменить повреждающие свойства вирусов, повлекшие за собой трудности терапии. Лишь индуцированный мутагенез способен создать вирус с заведомо заданными признаками: в короткие сроки вызывать тяжелые поражения легочной ткани, как при вдыхании химических соединений. Новые признаки в процессе клеточного деления закрепляются и воспроизводятся.

Какого бы происхождения ни был SARS-CoV-2 (спонтанного или индуцированного), он уже есть и беспрепятственно распространяется по всей планете. Поэтому необходимо не только преградить ему контакт с населением, но и адекватно ответить на его агрессию, что не отменяет строжайшее соблюдение личной гигиены и самоизоляции.

Любая болезнь — это результат нарушения сбалансированности агрессивных и защитных механизмов. При взаимодействии человека с окружающим миром в потоке агрессивных воздействий общей и неизменной является реакция организма в виде нарушения ферментных систем. Наиболее чувствительным является универсальный фермент мурамидаза — лизоцим.

В литературе неоднократно поднимался вопрос об истинном биологическом назначении лизоцима. Еще в 1940 г. известный американский микробиолог Джонсон писал: «Фермент, обнаруживаемый столь широко от вирусов до высших животных и человека на всех этапах эволюции, должен иметь фундаментальное биологическое значение, и курьезом является тот факт, что он так долго находится в пренебрежении у физиологов».

К настоящему времени накоплен огромный материал, свидетельствующий о тесной анатомо-функциональной связи лизоцима с иммунной системой и метаболическими процессами, его роли в обеспечении естественной толерантности организма к генетически чужеродным агентам.

Наиболее высокая концентрация лизоцима определяется в жизненно важных органах и системах, где организм более всего нуждается в защите иммунобиологического постоянства, где наиболее интенсивно протекают процессы метаболизма, где с повышенной скоростью происходит обновление макромолекул.

Ключевое значение в сохранении общебиологического гомеостаза имеют гистогематические барьеры между кровью и тканевой жидкостью. Наряду с регуляцией обменных процессов они выполняют функцию физиологического «фильтра», препятствующего переходу чужеродных агентов из крови в ткани и из тканей в кровь.

На пути вдыхаемого воздуха функционируют гематосаливарный и гематопульмональный барьеры. Находясь в неразрывной связи с общей системой гистогематических барьеров, они являются «заслоном» для проникновения потенциально опасных агентов в периферическую капиллярную сеть.

Основным структурным элементом гистогематических барьеров является эндотелиальный слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность капилляров. В цитоплазме клеток эндотелия располагается большое количество органелл — лизосом с высокой концентрацией лизоцима и других гидролаз, выполняющих основную роль в клеточном метаболизме.

Эндогенный лизоцим, обладая широким спектром биологических возможностей, обеспечивает иммунобиологический, биохимический и тканевой гомеостаз. С одной стороны, он препятствует контакту чужеродных макромолекул с иммунокомпетентными клетками крови, с другой — нейтрализует избыточное накопление повреждающих компонентов иммунного ответа и токсических метаболитов путем дезинтеграции иммунных комплексов, инактивации аутоантигенов, имеющих мукополисахаридный состав. Лишь лизоцим, обладающий эволюционно запрограммированной высокой специфичностью к мукополисахаридам, может препятствовать накоплению непереваренного субстрата.

Благодаря антиоксидантным, антигистаминным, антиацидотическим, антиаггезивным свойствам лизоцим способствует укреплению цитоплазматических мембран, поддерживает физиологически необходимую проницаемость защитных барьеров, препятствует тромбообразованию, проникновению чужеродных агентов во внутреннюю среду организма.

Важным условием сохранения тканевого гомеостаза является элиминация из организма аномальных белков и других чужеродных субстанций. Эту функцию в составе эндотелиального слоя клеток выполняют лизосомы, которые переваривают промежуточные продукты обмена. Особого внимания заслуживают уникальные свойства клеточных лизосом: самопереваривание собственной оболочки сопровождается самоуничтожением. Полученные вещества и энергия используются другими клетками.

Патоморфологические изменения при COVID-19, связанные с лизосомными накоплениями негидролизованного субстрата, являются пусковым звеном структурно-функциональных нарушений эндотелиального слоя капиллярной сети.

В условиях дефицита лизоцима неинaktivированные аутоантигены запускают развитие аутоиммунных и иммунокомплексных реакций. К повреждению защитного барьера приводит и накопление токсических метаболитов, вызывающих метаболический ацидоз, нарушение скорости свободнорадикального окисления липидов, дестабилизацию клеточных мембран, развитие внутрисосудистых воспалительных и деструктивных процессов, повышение проницаемости защитного барьера. При этом нарушается кровоснабжение, снижается скорость кровотока, усиливаются процессы тромбообразования, наблюдаются уплотнение плевры, средостения, интерстициальной ткани с выходом экссудата в просвет альвеол, формирование фиброза, разрастание соединительной ткани, увеличение мертвого пространства и нарастание дыхательной недостаточности (см. рисунок).

Системный характер структурно-функциональных нарушений от первых признаков до манифестации патологического процесса с частой локализацией в легких свидетельствует об утрате защитных функций лизоцима. Подтверждением значимости дефицита лизоцима в патогенезе COVID-19 являются данные о возникновении и тяжести течения болезни у лиц старшего возраста,

обусловленных снижением лизоцима в онтогенезе, в том числе в связи с угасанием репродуктивной функции.

Тесно взаимодействуя с иммунными и метаболическими процессами, лизоцим обеспечивает сохранение генетически чужеродного внутриутробного ребенка в организме матери. Об этом свидетельствует высокая концентрация лизоцима в репродуктивных органах на всех этапах репродуктивного процесса, на всех этапах филогенеза.

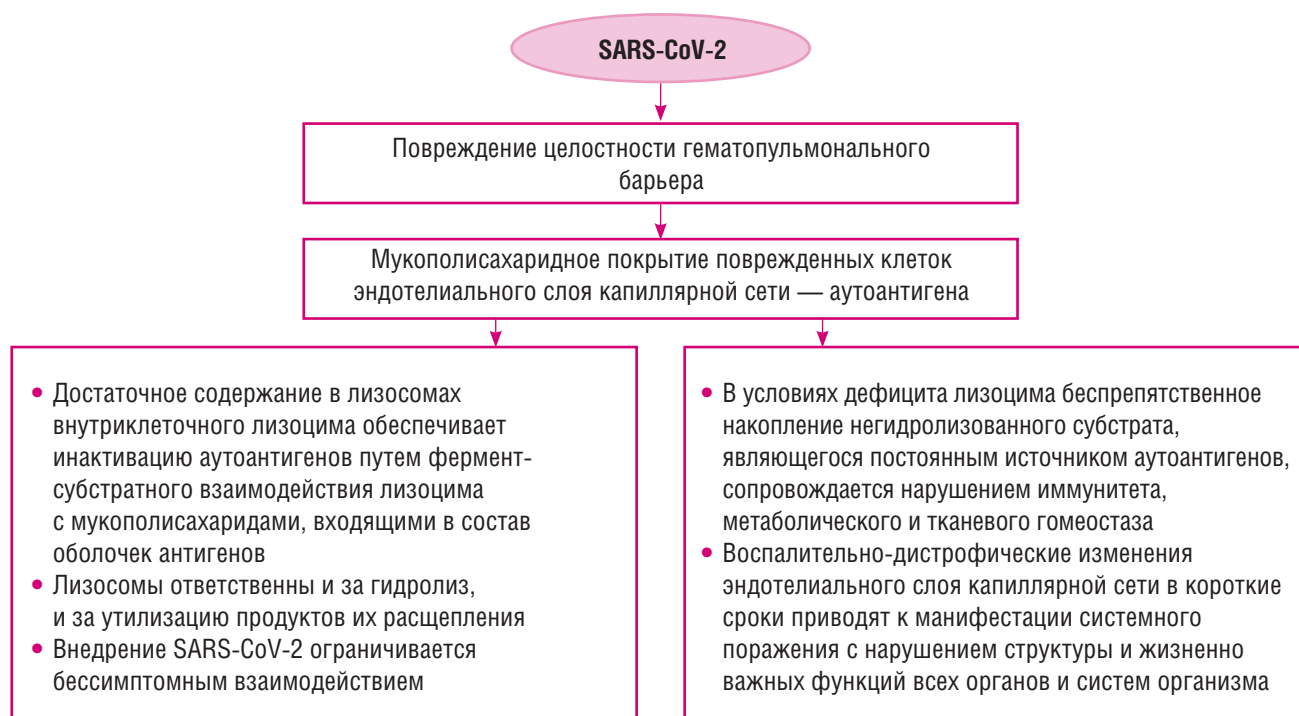
Преодолевая генетическую несовместимость плода и тканей материнского организма, лизоцим обеспечивает иммунологическую толерантность в системе «мать-плод». По мере увеличения срока беременности при нарастании антигенной нагрузки лизоцимная активность сыворотки крови матери повышается, а в послеродовом периоде снижается, оставаясь в пределах возрастной физиологической нормы.

При угасании репродуктивной функции лизоцимная активность неуклонно снижается и к 70–75 годам, достигая минимальных значений, уже не повышается. Организм становится доступным для повреждающего влияния различных негативных факторов. А если учесть истощение лизоцима в онтогенезе под влиянием агрессивного воздействия окружающего мира, включая стрессовые ситуации и накопление антигенной нагрузки к старости, то становится понятно, почему население старшего возраста наиболее подвержено COVID-19 с тяжелым течением и нередко летальным исходом. Именно в этой возрастной группе факторы агрессии превышают потенциальные возможности защитных систем организма.

В условиях физиологически нормальной жизнедеятельности организма очищение внутренней среды функционально связано с эволюционно запрограммированной выделительной системой, в которую входят мочевыводящая, пищеварительная, дыхательная системы и кожные покровы. Общеорганизменные структурно-функциональные нарушения отражаются и на состоянии выделительной системы.

Рисунок. Схема возникновения новой коронавирусной инфекции COVID-19

Figure. Scheme of the emergence of a new coronavirus infection COVID-19



Через мочевыводящую систему выделяется 75% жидких продуктов обмена, кроме высокомолекулярных белков. При COVID-19 физиологически нормальная фильтрационная способность почек не обеспечивает удаление структурно-сложных белково-полисахаридных комплексов, что сопровождается дисфункцией почек. Какая-то часть поврежденных компонентов выводится через пищеварительную систему, о чем свидетельствует появление тошноты, рвоты, диареи у части больных COVID-19.

Очищение внутренней среды организма происходит и через кожные покровы, что проявляется возникновением мелкоочечной сыпи, петехий, пятен, «ковидных пальцев» и т.д.

Дыхательная система с тяжелым поражением легких не только не справляется с выделительной функцией, она препятствует полноценной оксигенации организма и перестает быть «заслоном» для транспорта вируса в периферическую капиллярную сеть.

SARS-CoV-2 проникает во все органы и ткани, что сопровождается шоком и полиорганной недостаточностью.

Представленные данные о системном характере патоморфологических изменений при COVID-19 свидетельствуют о появлении новых агрессивных свойств у коронавируса и о значимости дефицита лизоцима в патогенезе их реализации.

Химический характер повреждений при COVID-19 остается скрытым под маской вируса и поэтому первая помощь ограничивается симптоматической терапией. С нашей точки зрения, лишь неотложные мероприятия, направленные на очищение внутренней среды организма, как это требуется при острых химических отравлениях, могут прервать, остановить прогрессирование разрушительного процесса.

Как было указано выше, эндогенный лизоцим, участвуя в регуляции иммунных и метаболических процессов, занимает важнейшее место в интегрированной деятельности специализированных систем организма. Обладая высокой специфичностью, эндогенный лизоцим, инактивируя аутоантигены, не допускает накопления негидролизованного субстрата, а также может растворять уже накопленные склеенные структуры из лизосом. Никакой другой препарат, обладающий свойствами лизоцима (антиоксидантные, антиаггезивные, антитоксические и т.д.) не может воспроизвести специфичность его ферментативной функции. Поэтому назначение экзогенного лизоцима должно лежать в основе базовой терапии COVID-19.

В настоящее время экзогенный лизоцим включен в состав многих комплексных препаратов. Он повышает эффективность их применения в терапии различных заболеваний.

Общебиологическая функция лизоцима по освобождению организма лишь от избыточного накопления повреждающих компонентов иммунного ответа и токсических метаболитов открывает новые возможности для эфферентной медицины. Лизоцим используется как в виде монопрепарата, так и в комплексе с ферментами и другими органическими и неорганическими соединениями, а также для обогащения продуктов лечебного питания, главным образом, в детской практике.

Особого внимания заслуживает сублингвальный прием дотационной доставки экзогенного лизоцима: быстро всасывается, в короткие сроки способствует восстановлению общеорганизменного гомеостаза.

Для предупреждения коронавирусной инфекции целесообразно применять лизоцим в группах повышенного риска, которыми являются:

1) персонал медицинских учреждений;

2) люди, находящиеся на карантине;

3) население старшего возраста в очагах с высокой заболеваемостью COVID-19;

4) беременные женщины с низким уровнем лизоцима по эпидпоказаниям.

К группам риска относятся больные диабетом. Нами установлено снижение лизоцима в секрете ротовой полости, сыворотке крови на фоне выделения его с мочой у больных диабетом. Дефицит лизоцима коррелировал с тяжестью и длительностью заболевания, с избыточным накоплением повреждающих компонентов иммунного ответа (ЦИК), с метаболическим ацидозом, с нарастанием концентрации продуктов перекисного окисления липидов и процессов адгезии и гиперагрегации тромбоцитов.

Для выявления возможных негативных последствий от COVID-19 необходимо предусмотреть активный патронаж лиц, перенесших COVID-19 и заразившихся COVID-19 без клинических проявлений инфекции.

Системный подход к базовой терапии и профилактике COVID-19, предусматривающий в соответствии с данной концепцией ускоренное выведение из организма SARS-CoV-2, а также включение экзогенного лизоцима, позволит снизить уровень заболеваемости, глубину и тяжесть поражения организма и, соответственно, исключить COVID-19 из списка причин смертности среди населения.

Широкое внедрение экзогенного лизоцима, лизоцим-содержащих препаратов и продуктов лечебного питания в комплексную терапию и профилактику COVID-19 расширит превентивные и реабилитационные возможности медицины и окажет положительное влияние на укрепление здоровья населения. Назначение экзогенного лизоцима, обеспечивая иммунный и биохимический гомеостаз, остановит прогрессирование болезни на любом этапе. Не исключено, что тропное повышение концентрации лизоцима в первичном очаге воспаления позволит добиться регрессии фиброза, особенно на ранних этапах его формирования.

Значимость эндогенного лизоцима в защите от коронавирусной инфекции подтверждается отсутствием COVID-19 у новорожденных, тесно контактирующих с зараженными мамами. Высокая лизоцимная активность в тканях плаценты, околоплодных водах, сыворотке крови плода, секрете ротовой полости новорожденных, а также в грудном молоке матери, особенно в молозиве, обеспечивает защиту плода и новорожденного от агрессивного внедрения COVID-19. Вполне оправданно указание ВОЗ не препятствовать грудному вскармливанию. Следует, однако, помнить, что грудное молоко может быть использовано в качестве донорского только при условии отсутствия у матери других заболеваний (гепатит и др.).

Наиболее целебным является натуральное молоко, содержащее большое количество макрофагов, продуцирующих лизоцим. Защитные свойства сохраняются при замораживании молока. При пастеризации отмечается снижение концентрации лизоцима. Кипячение молока приводит к полной утрате уникальных свойств грудного молока.

Примером тяжелого поражения легочной ткани в условиях дефицита лизоцима являются гистопатологические изменения в легких у пациента с COVID-19 — 72-летнего мужчины с диабетом и гипертензией в анамнезе, с лихорадкой, кашлем, быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Несмотря на противовирусную терапию, нестабильность дыхания и гемодинамики продолжались, и пациент умер через 3 нед после постановки диагноза. Из протокола вскрытия: гистопатологическое исследование тканей биопсии легкого выявило повреж-

дение эпителиальных клеток с десквамацией в альвеолы, диффузные альвеолярные повреждения, реактивную гиперплазию, утолщение плевры, увеличение средостения, лимфоузлов, рыхлый интерстициальный фиброз, внутриальвеолярные экссудаты с фиброзом, воспалительные инфильтраты. Воспаление — маркер аутоиммунных реакций. Выявлена выраженная экспрессия антител на альвеолярных эпителиальных клетках. Напротив, экспрессия вирусного белка была минимально обнаруживаемой на кровеносных сосудах или в интерстициальных областях между альвеолами.

Таким образом, в кратком обзоре на основании литературных источников и результатов собственных прошлых исследований представлена авторская концеп-

ция возникновения новой коронавирусной инфекции. Показано, что дефицит лизоцима, обладающего генетически детерминированной ферментативной специфичностью, способствует развитию повреждающих процессов иммунного, биохимического и тканевого характера с манифестацией во все органы и системы организма. Предложено включение экзогенного лизоцима в базовую терапию и профилактику COVID-19.

ORCID И EDRID

В.Г. Дорофейчук

<https://edrid.ru/authors/201.d44cc.html>

С.А. Шер

<https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. Лизоцим: теория и практика. — М.; Н. Новгород; 1999. — 127 с. [Baranov AA, Dorofeychuk VG. *Lizotsim: teoriya i praktika*. Moscow; Nizhnii Novgorod; 1999. 127 p. (In Russ).]
2. Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. Лечебное питание при нарушениях защитных механизмов пищеварительного тракта у детей // Педиатрия. — 1984. — № 6. — С. 73–75. [Baranov AA, Dorofeychuk VG. *Lechebnoe pitaniye pri narusheniyyakh zashchitnykh mekhanizmov pishchevaritel'nogo trakta u detei*. *Pediatrya*. 1984;(6):73–75. (In Russ).]
3. Бородулин В.И. Пневмокониозы: справочник практического врача / под ред. проф. А.И. Воробьева. — М.: Медицина; 1983. — С. 106–108. [Borodulin VI. *Pnevmoniozy: spravochnik prakticheskogo vracha*. Pod red. prof. A.I. Vorob'eva. Moscow: Meditsina; 1983. pp. 106–108. (In Russ).]
4. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии. — Томск; 1974. — 208 с. [Bukharin OV, Vasil'ev NV. *Lizotsim i ego rol' v biologii*. Tomsk; 1974. 208 p. (In Russ).]
5. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. — М.: Медицина; 1984. — 192 с. [Vasil'eva ZF, Shabalin VN. *Immunologicheskie osnovy akusherskoi patologii*. Moscow: Meditsina; 1984. 192 p. (In Russ).]
6. Гистология. Гистогематические барьеры. [Gistologiya. *Gistogematicheskie bar'ery*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.referat911.ru/Medicina/gistologiya-gistogematicheskie-barery/308288-2680874-place1.html>. Ссылка активна на 01.06.2020.
7. Дорофейчук В.Г., Волков А.И., Карасёва Г.Н. и др. Способ получения кисломолочного продукта. — Авторское свидетельство № 1091380. — 1984. [Dorofeychuk VG, Volkov AI, Karaseva GN, et al. *Sposob polucheniya kisломolochnogo produkta*. Avtorskoe svidetel'stvo № 1091380. 1984. (In Russ).]
8. Дорофейчук В.Г., Комарова Л.Г. Способ диагностики обострения болезни желудка и 12-перстной кишки. — Авторское свидетельство № 1128909. — 1984. [Dorofeychuk VG, Komarova LG. *Sposob diagnostiki obostreniya bolezni zheludka i 12-perstnoi kishki*. Avtorskoe svidetel'stvo № 1128909. 1984. (In Russ).]
9. Дорофейчук В.Г., Ершова А.И., Медяник Н.И. Способ предупреждения невынашивания беременности. — Авторское свидетельство № 1297863. — 1986. [Dorofeychuk VG, Ershova AI, Medyanik NI. *Sposob preduprezhdeniya nevynashivaniya beremennosti*. Avtorskoe svidetel'stvo № 1297863. 1986. (In Russ).]
10. Дорофейчук В.Г., Салина Е.В., Маянская И.В. и др. Способ прогнозирования частых инфекционных заболеваний у детей. — Авторское свидетельство № 1332229. — 1987. [Dorofeychuk VG, Salina EV, Mayanskaya IV et al. *Sposob prognozirovaniya chastykh infektsionnykh zabolevaniy u detei*. Avtorskoe svidetel'stvo № 1332229. 1987. (In Russ).]
11. Дорофейчук В.Г. Механизмы защитной функции лизоцима, фундаментальное и прикладное значение // Нижегородский медицинский журнал. — 1996. — № 2. — С. 9–13. [Dorofeychuk VG. *Mekhanizmy zashchitnoi funktsii lizotsima, fundamental'noe i prikladnoe znachenie*. *Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal*. 1996;(2):9–13. (In Russ).]
12. Дорофейчук В.Г., Толкачева Н.И., Шер С.А. Общебиологическая функция лизоцима пищеварительных секретов в обеспечении естественной толерантности организма к генетически чужеродным агентам // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 36. Материалы XVI Российской гастроэнтерологической недели, 11–13 октября 2010 г. — 2010. — Т. 20. — № 5. — С. 121. [Dorofeychuk VG, Tolkačeva NI, Sher SA. *Obshchebiologicheskaya funktsiya lizotsima pishchevaritel'nykh sekretov v obespechenii estestvennoi tolerantnosti organizma k geneticheski chuzherodnym agentam*. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Prilozhenie № 36. Materialy XVI Rossiiskoi gastroenterologicheskoi nedeli, 11–13 oktyabrya 2010 g. 2010;20(5):121. (In Russ).]
13. Дорофейчук В.Г., Толкачева Н.И., Шкенёва Л.Н. и др. Лизоцим слюны — индикатор антигенной нагрузки организма // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 38. Материалы XVII Российской гастроэнтерологической недели. — 2011. — Т. 21. — № 5. — С. 179. [Dorofeychuk VG, Tolkačeva NI, Shkeneva LN, et al. *Lizotsim slyny — indikator antigennoi nagruzki organizma*. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Prilozhenie № 38. Materialy XVII Rossiiskoi gastroenterologicheskoi nedeli. 2011;21(5): 179. (In Russ).]
14. Дорофейчук В.Г., Чупров А.Д. Свойство эндогенного лизоцима нейтрализовать влияние антигенных факторов на живой организм. — Диплом на открытие № 435. — 2012. [Dorofeychuk VG, Chuprov AD. *Svoystvo endogennoho lizotsima neutralizovat' vliyaniye antigennykh faktorov na zhivoi organizm*. Diplom na otkrytie № 435. 2012. (In Russ).]
15. Лизоцим. [Lizotsim. (In Russ).] Доступно по: <https://www.xumuk.ru/encyklopedia/2319.html>. Ссылка активна на 01.06.2020.
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5. (08.04.2020). [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 5. (08.04.2020). (In Russ).] Доступно по: https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/114/attach/vremennyye_mr_COVID-19_versiya_5.pdf. Ссылка активна на 01.06.2020.
17. Рансбергер К., Ной С. Энзимы и энзимотерапия. — Мюнхен: Медицинское общество по изучению энзимов; 1994. — 243 с. [Ransberger K, Noi S. *Enzimy i enzimoterapiya*. Myunkhen: Meditsinskoe obshchestvo po izucheniyu enzimov; 1994. 243 p. (In Russ).]
18. Corti G., Paradisi F. Pathogenic mechanisms responsible for producing a secondary immunodeficiency state. *J Chemother*. 1994;6 Suppl 3:6–10.
19. Dorofeychuk VG, Sher SA. Lysozyme theoretical and practical. In: *The Second International Conference of Russian speaking Medical doctors, stomatologists and biologists*. New York City, USA; 1998. p. 45.
20. Elsevier's free health and medical research on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) and COVID-19. // Available online: <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>. Accessed on June 2, 2020.
21. Jolles R., Bernier I. Lysozyme. In: *Lysozyme Conference Arden House 1972*. Osserman EF, Canfield RE, Beychok S, eds. New York: Academic Press; 1974. pp. 31–46.
22. Kivinen A, Tarpila S, Kiviluoto T, et al. Milk and egg phospholipids act as protective surfactants against luminal acid in Necturus gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(6):685–691. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00439.x

Тезисы участников VI конференции студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения». Часть 1

От редакции: 27 ноября 2020 года кафедра факультетской педиатрии ПФ РНИМУ им Н.И. Пирогова при поддержке Союза Педиатров России провела VI ежегодную Всероссийскую конференцию студентов и молодых ученых «Педиатрические чтения», посвященную памяти великих российских ученых-педиатров А.А. Колтыпина, Д.Д. Лебедева, П.А. Пономаревой, Н.С. Кисляк. Конференция впервые прошла в онлайн-формате на площадке ZOOM, а также трансляцию конференции впервые показывали на Youtube-канале.

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: <https://rsmu.ru>

СЕКЦИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ»

К ВОПРОСУ О МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Морозов А.И.

Научный руководитель: Лагунова Н.В., д.м.н., профессор

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Симферополь, Российская Федерация

Актуальность. Согласно исследованиям, в России пневмонией болеют около 200 тысяч детей и подростков ежегодно. Этиология пневмоний разнообразна, но в школьном возрасте отмечается рост атипичных возбудителей *M. pneumoniae* (20–40%) и *C. pneumoniae* (7–24%).

Цели. Выявить клинико-лабораторные особенности течения микоплазменной пневмонии у детей.

Задачи. Определить особенности микоплазменной пневмонии у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ 14 историй болезни детей с внебольничной пневмонией микоплазменной этиологии в возрасте 7–17 лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Центра охраны здоровья матери и ребенка г. Севастополя с октября по декабрь 2019 г.

Результаты. В ходе исследования среди пациентов (9 девочек и 6 мальчиков) преобладали дети-подростки 12–15 лет (64%), причем 3 ребенка учились вместе в одном классе в лицее, 4 — в одном классе в гимназии

г. Севастополя. Большинство детей заболели в ноябре (71%), 1 ребенок — в октябре и 3 детей — в декабре. В 71% случаев пневмонии предшествовала ОРВИ в виде острого ринофарингита. Продолжительность заболевания до госпитализации в 57% случаев составила 6–10 дней, по 21,5% случаев — 4–5 и 12–14 дней соответственно. Преобладала средняя степень тяжести пневмонии (92%), тяжелая степень была у 8% детей. У 2 девочек (14 и 17 лет) пневмония осложнилась синпневмоническим и осумкованным плевритом соответственно. В общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз — у 28% детей, СОЭ выше 20 мм/ч — у 42% детей, у остальных детей — без отклонений.

Заключение. Таким образом, микоплазменная пневмония чаще встречается в подростковом возрасте, имеет сезонный характер (пик в ноябре).

Практические рекомендации. Основными мерами являются вакцинация детей против микоплазменной пневмонии, соблюдение рациона питания, режима отдыха.*

* От редакции: вакцины против возбудителя микоплазменной пневмонии на данный момент не существует.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ВОЗБУДИМОСТИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Гоголь А.А., Брень А.П.

Научный руководитель: Ивкина С.С., к.м.н., доцент

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Нарушения ритма сердца встречаются у детей любого возраста и являются актуальной проблемой педиатрии.

Цель. Изучить особенности клинического течения нарушений возбудимости сердца у детей.

Материалы и методы. Было проанализировано 45 карт стационарного пациента детей с нарушением ритма, которые находились на лечении в кардиоревматологическом отделении Гомельской областной детской клинической больницы.

Результаты. Возраст детей составил от 1 года до 18 лет. Преобладали девочки — 24 (53,3%).

При поступлении жалобы на боли в области сердца предъявляли 16 (35,5%) детей; на перебои в работе сердца — 15 (33,3%); слабость, вялость — 10 (22,2%); снижение толерантности к физической нагрузке — 15 (33,3%); 12 (26,6%) детей жалоб не предъявляли. Границы сердечной тупости у всех детей были в норме. Аускультативно

экстрасистолы были выявлены у 32 (71,1%) детей. На ЭКГ у всех детей регистрировался синусовый ритм, предсердные экстрасистолы — у 27 (60,0%); желудочковые экстрасистолы — у 15 (33,3%), полиопные — у 3 (6,6%); у 7 (15,5%) детей отмечалась тахикардия. Всем детям проведена Холтер-ЭКГ. Частота экстрасистол составила от 2 до 18 тысяч в сутки. У 10 (38,4%) детей отмечались сочетанные нарушения ритма. На УЗИ сердца отмечалась регургитация на клапанах у 14 (31,1%) детей, у 3 (6,6%) — открытое овальное окно. У всех детей отсутствовали воспалительные изменения в лабораторных показателях.

Заключение. Таким образом, нарушение возбудимости сердца у детей встречается чаще в школьном возрасте в виде предсердных и желудочковых экстрасистол. У трети возникает на фоне малых аномалий развития сердца. Наиболее частыми жалобами были боли в сердце, плохая переносимость физической нагрузки, что требует проведения углубленного обследования.

НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ДИСТОНΙΑ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Мироненко Е.С.

Научный руководитель: Ивкина С.С., к.м.н., доцент

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Актуальность научного исследования обусловлена тем, что установлена возможность перехода синдрома вегетативной дисфункции (СВД) в такие психосоматические заболевания, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма и др.

Цели. Проанализировать особенности течения СВД у детей, находившихся на стационарном лечении в Гомельской областной клинической больнице (ГОКБ).

Задачи. Выявить особенности в течении СВД у детей.

Материалы и методы. Проводилось ретроспективное исследование историй болезни пациентов с СВД ($n = 48$), госпитализированных в ГОКБ с 01 января по 01 мая 2020 г. Результаты представлены в виде средней и ее ошибки, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Статистический анализ проводился с помощью Microsoft Excel 2016, значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты. За данный период пролечено 48 детей, средний возраст которых составил $14 \pm 2,5$ года.

Преобладали дети, проживающие в городе, — 44 (91,7%) ($p < 0,001$). Большинство госпитализированных были мальчики — 30 (62,5%), средний возраст которых составил $14 \pm 2,6$ года, девочек в данной выборке было 18 (37,5%), средний возраст — $13,9 \pm 2,5$ ($\chi^2 = 5,04$; $p < 0,05$). Выборка была разделена на четыре группы по типу нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Первая группа ($n = 34$) — по гипертоническому типу (70,83%), вторая ($n = 4$) — по гипотоническому типу (8,33%), третья ($n = 3$) — по кардиальному типу (6,3%) и четвертая ($n = 7$) — по смешанному типу (14,6%).

Заключение. За данный период большинство госпитализированных — мальчики ($p < 0,05$); наиболее частым проявлением СВД явилась НЦД по гипертоническому типу ($\chi^2 = 15,04$; $p < 0,001$).

Практические рекомендации. Клиническая картина СВД отличается большим разнообразием, что затрудняет диагностику и требует более углубленного исследования вегетативной нервной системы у детей с целью более ранней коррекции ее нарушений.

ОЦЕНКА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА СРЕДИ ОБУЧАЮЩИХСЯ ЖЕНСКОГО ПОЛА 13–17 ЛЕТ

Лукина А.Э.

Научный руководитель: Лосенок С.А., д.м.н., доцент

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Актуальной проблемой современного общества является ожирение. Так, по последним статистическим данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), от 2016 г., около 671 миллиона

подростков страдают ожирением, более 1,9 миллиарда населения имеют избыточную массу тела. Алиментарное ожирение у детей и подростков может иметь генетический характер, возникать вследствие неправильного вскармли-

ливания, а также может быть следствием халатного отношения родителей к образу жизни и здоровью своего ребенка, отсутствия контроля над качеством и количеством употребляемой им пищи.

Цель исследования. Рассчитать и оценить результаты индекса массы тела (ИМТ) среди лиц женского пола пубертатного периода по Курской области.

Задачи. Определить в процентном и количественном соотношениях респондентов, находящихся в группе риска и страдающих ожирением.

Материалы и методы. Для реализации данной исследовательской работы волонтерами социального проекта «Геркулес» были взяты статистические данные ИМТ учеников школ г. Курска, а также г. Железногорска.

ОТКЛОНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ИЗБЫТОЧНУЮ МАССУ ТЕЛА

Шляева Е.В., Секацкая В.В.

Научный руководитель: Лозовик С.К., ассистент

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. В современном обществе отмечается тенденция к увеличению числа лиц с избыточной массой тела, которая способствует развитию хронических заболеваний, сокращающих продолжительность жизни населения.

Цель. Проанализировать выявленные отклонения в состоянии здоровья у детей, имеющих избыточную массу тела.

Материалы и методы. Проведен анализ 107 «Медицинских карт стационарного пациента» детей от 10 до 18 лет с избыточной массой тела, находившихся на стационарном лечении в педиатрических отделениях Гомельской областной детской клинической больницы в 2019 г.

Результаты. Определен индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$): избыток массы тела ($25\text{--}30 \text{ кг}/\text{м}^2$) — у 63 (58,9%); ожирение ($30\text{--}40 \text{ кг}/\text{м}^2$) — у 38 (35,5%); резко выраженное ожирение ($40\text{--}70 \text{ кг}/\text{м}^2$) — у 6 (5,6%) пациентов. У детей исследуемой группы выявлены артериальная

Результаты исследования. В исследовании была задействована 81 обучающаяся. Из общего числа испытуемых у 3 девочек (3,7%) было выявлено ожирение, у 7 (8,64%) — избыточная масса тела, 6 (7,4%) девушек имели недостаточную массу тела.

Заключение. Проблемы ожирения и избыточной массы тела среди подростков являются актуальными. Данные патологические нарушения были выявлены у 13% обучающихся школ Курской области.

Практические рекомендации. Учитывая вышеизложенное, возникает острая необходимость в проведении дальнейших исследований ИМТ школьников Курской области, в том числе и обучающихся сельской местности.

гипертензия (АГ), малые аномалии сердца (МАС), нарушения ритма сердца (НРС), хронический гастрит (ХГ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язва 12-перстной кишки (ЯДПК), стеатоз печени (СП), диффузный зоб (ДЗ). В единичных случаях диагностированы желчекаменная болезнь, липоматоз поджелудочной железы. Дети с избытком массы тела: АГ выявлена у 19 (30,2%), МАС — у 29 (46,0%), НРС — у 23 (36,5%), ХГ — у 38 (60,3%), ГЭРБ — у 32 (50,8%), ДЗ — у 25 (39,7%), ЯДПК — у 6 (9,5%), СП — у 4 (6,3%). Дети с ожирением: АГ — у 21 (55,3%), МАС — у 21 (55,3%), НРС — у 12 (31,6%), ХГ — у 16 (42,1%), ГЭРБ — у 15 (39,5%), ДЗ — у 10 (26,3%), СП — у 4 (10,5%). Пациенты с резко выраженным ожирением: АГ — у 5 (83,3%), МАС — у 6 (100,0%), ГЭРБ — у 2 (33,3%), ХГ и СП — по 1 (16,7%).

Выводы. По ИМТ более чем у половины детей исследуемой группы имеет место избыток массы тела, у 1/3 — ожирение. С увеличением массы тела у пациентов отмечается рост частоты встречаемости АГ, МАС, СП.

САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Дубровина Ю.А., Плескачевский А.В.

Научный руководитель: Плескачевская Т. А., доцент

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Актуальность. Подростковый возраст — период жизни, когда ребенок особенно уязвим для проблем со здоровьем, формируется критическое поведение, влияющее на состояние здоровья человека в будущем.

Цель. Изучить самооценку состояния здоровья учащихся 10-х классов МБОУ «СШ № 33» г. Смоленска.

Задачи. Оценить самооценку состояния своего здоровья подростков.

Методы. Анонимное анкетирование 85 учеников 10-х классов МБОУ «СШ № 33».

Результаты. Из 85 опрошенных 69 (81,1%) оценили свое здоровье как «хорошее» и «удовлетворительное», 10 (11,8%) — как «плохое», 6 — (7,1%) «затруднились оценить» свое здоровье, 28 (33%) знают о наличии хронических заболеваний, 57 (67%) считают себя здоровыми.

Завышенная самооценка здоровья привела к тому, что «часто» испытывали чувство беспокойства о состоянии здоровья всего лишь 15 (17,7%) респондентов, «иногда» — 56 (65,9%), «не испытывают» — 14 (16,5%).

При возникновении проблем со здоровьем назначения врача «все и всегда» выполнял только 31 человек (36,5%), 44 (51,8%) выполняли «нерегулярно» или «редко», остальные «вообще не выполняли».

Распределение опрошенных по группам здоровья: I — 0,75%, II — 43,6%, III — 54,9%, IV — 0,75%, что говорит о наличии у большинства подростков хронической патологии. 62 (72,9%) понимали необходимость укрепления здоровья, 6 (7%) считали, что им не надо укреплять здоровье, 17 (20%) затруднились ответить на вопрос о необходимости укрепления здоровья.

Заключение. Выявлено, что большинство подростков оптимистично оценивают свое здоровье, несмотря на наличие хронических заболеваний. Завышенная самооценка здоровья приводит к тому, что многие из них не выполняют или выполняют нерегулярно

назначения врачей, не занимаются укреплением своего здоровья.

Рекомендации. Необходимо проведение в школах мероприятий, формирующих поведение культа здоровья.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Душина Л.В., Медведенко Ю.Н.

Научный руководитель: Барычева Л.Ю., д.м.н., профессор

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

Актуальность. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный патогенетический метод лечения пыльцевой аллергии. Поиск биомаркеров, способных достоверно предсказать результат дорогостоящей АСИТ, чрезвычайно актуален.

Цель. Оценить значимость методов аллергодиагностики в оценке эффективности АСИТ у детей.

Материалы и методы. Анализ результатов кожных проб, общего IgE, компонентной аллергодиагностики, теста активации базофилов до и после АСИТ у 62 пациентов (5–18 лет). Группа I имела моносенсибилизацию к амброзии, группа II — олигосенсибилизацию к амброзии и полыни, группа III — смешанную сенсибилизацию к пыльце луговых и сорных трав. Статистические критерии: Манна – Уитни и χ^2 .

Результаты. Хорошие результаты АСИТ были получены в группах I и II.

Установлено, что кожные пробы нельзя использовать как предиктор эффективности АСИТ.

В группе I выявлено достоверное снижение показателей общего и специфических IgE к пектаттиазе pAmb a 1 и теста активации базофилов через 2 года после АСИТ, в группе II — снижение специфических IgE только к пектаттиазе Amb a 1. В группе III лабораторные показатели не изменялись, что связано с гиперчувствительностью к паналлергенам трав.

Заключение. Таким образом, АСИТ максимально эффективна при моносенсибилизации к мажорным аллергенам; существенно хуже при перекрестной аллергии; малоэффективна при поливалентной сенсибилизации. Компонентную аллергодиагностику и тест активации базофилов можно использовать для оценки эффективности АСИТ.

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

Шлягина О.В.

Научный руководитель: Зарянкина А.И., к.м.н., доцент

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. Актуальность темы обусловлена высокой распространенностью и частым рецидивированием бронхообструктивного синдрома у детей. Своевременная диагностика заболеваний дыхательных путей с бронхообструктивным синдромом позволит улучшить прогноз и снизить частоту проявлений.

Цель. Изучить структуру бронхообструктивного синдрома у детей Гомельской области.

Материалы. Для исследования вопроса была изучена медицинская документация 35 стационарных пациентов с диагнозами «Острая респираторная инфекция (ОРИ). Обструктивный бронхит» и «Внегоспитальная пневмония».

Результаты. Бронхообструктивный синдром встречается у 51% девочек и 49% мальчиков. Большая подверженность бронхообструкции у детей до 3 лет (до 1 года — 34%, от 1 до 3 лет — 49%). На третьем месте — дети в возрасте 4–6 лет (11%) и по 3% в возрасте 7–10 лет и более 10 лет. Отягощенный аллергоанамнез характерен для 57% детей с бронхообструкцией: отягощенный

аллергоанамнез выявлен в 34% случаев, наличие аллергических проявлений в анамнезе — в 33%, наличие наследственного анамнеза и аллергических проявлений — в 33%. Бронхообструктивный синдром наиболее часто является проявлением ОРИ. Обструктивный бронхит — 60%, на втором месте внегоспитальная пневмония — 29%, на третьем месте рецидивирующий бронхит — 11%. Обструктивный бронхит протекает с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН): «ДН 0 степени» — 51%, «ДН 1 степени» — 49%. Аускультативная картина: сухие, свистящие хрипы в 48% случаев, сухие, влажные хрипы — в 26%, влажные разнокалиберные, мелко- и среднекалиберные хрипы — в 26%.

Выводы. Бронхообструктивный синдром чаще встречается у детей раннего возраста. Отягощенный аллергоанамнез характерен для половины детей с бронхообструкцией. Бронхообструктивный синдром наиболее часто является проявлением ОРИ, обструктивного бронхита, реже — внегоспитальной пневмонии* и рецидивирующего бронхита.

* От редакции: наличие сухих хрипов практически исключает диагноз внебольничной пневмонии, особенно если отсутствуют лихорадка, втяжение уступчивых мест грудной клетки или другие опасные признаки и имеется положительный эффект от применения быстродействующих ингаляционных бронхолитиков.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Нестеров В.В., Деревянко Д.Д.

Научный руководитель: Т. Е. Бубневич Т.Е., ассистент

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. В настоящее время нарушения сердечного ритма (НРС) вышли на первое место в структуре сердечно-сосудистой патологии.

Цель. Оценить терапию НРС у детей, проходивших лечение в учреждении «Гомельская областная детская клиническая больница» в III квартале 2020 г.

Методы. В исследование включен 31 ребенок. По возрасту выделены 3 группы: дошкольный (3–6 лет), младший школьный (6–11 лет), старший школьный возраст (11–17 лет).

Результаты. Подходы к терапии детей с НРС вне зависимости от возраста едины. Направления в лечении НРС: немедикаментозное, медикаментозное, хирургическое. Немедикаментозная терапия включает коррекцию образа жизни: соблюдение режима труда, отдыха, физической активности, питания, исключение стрессов. Медикаментозная — лечение болезней инфекционной и неинфекционной этиологии, кардиотрофную, ноотропную, седативную, антиаритмическую терапию (ААТ).^{*} Кардиотрофы (креа-

тинфосфат, аспаркам, милдронат) назначались всем пациентам. Ноотропы (пирацетам, препарат аминокислоты) использовались у 13 детей (42%). Седативная терапия проводилась 24 детям (77%). У 11 детей (35,5%) с гиперсимпатикотонией применялся препарат β-фенил-γ-аминомасляной кислоты. ААТ (пропафенон, метапролол) назначалась 4 детям (13%) с наджелудочковой, желудочковой тахикардией и экстрасистолией. Хирургическое лечение включает коррекцию порока сердца, радиочастотную абляцию, имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС). Одному ребенку проводилась имплантация ЭКС (атриовентрикулярная блокада 3-й степени).

Заключение. Терапия НРС у детей направлена на изменение образа жизни плюс медикаментозную поддержку: назначение седативных, кардиотрофных, ноотропных препаратов, ААТ. Большая часть аритмий детского возраста не несут в себе никакой опасности и не требуют ААТ. В случае крайней необходимости проводится хирургическая коррекция.

^{*} От редакции: кардиотрофные, ноотропные, седативные препараты не входят в официальные клинические рекомендации по лечению нарушений ритма у детей. Могут быть назначены в связи с сопутствующей патологией.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКСАЛУРИИ У ДЕТЕЙ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Коваленко Н.С., Зенкина О. Ю., Подлесная О.Н.

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

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Актуальность. Оксалурия — самая распространенная патология среди обменных нефропатий, составляющая 68–71% в структуре кристаллурии.

Цель. Определить лабораторные особенности оксалурии у детей.

Задачи. Оценить половозрастную структуру и лабораторные особенности оксалурии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 97 историй болезни пациентов нефрологического отделения Детской краевой клинической больницы от 3 до 18 лет, находившихся на лечении с 2012 по 2019 г. с диагнозом «Оксалурия».

Результаты. В исследование вошло практически равное количество мальчиков и девочек — 49 и 51 соответственно. Дети дошкольного возраста составили — 34%, младшего школьного — 30%, старшего школьного — 36%. Лейкоцитурия в общем анализе мочи (ОАМ) была представлена у 30% детей, т.е. встречалась почти у каждого 3-го ребенка. Из них девочки составили 57%, мальчики — 43%. Лейкоцитурия встречалась

практически с равной частотой у детей всех возрастов: 36% — дошкольного, 28% — младшего школьного, 36% — старшего школьного возраста. Эритроцитурия была выявлена у 23% детей, почти в равном соотношении у мальчиков и девочек — 55 и 45% соответственно. При этом дети дошкольного возраста составляли 46%, младшего школьного — 36%, старшего школьного — 18%. Микропротеинурия отмечалась у 10%. Чаще у мальчиков (60%). У детей дошкольного и младшего школьного возраста встречалась практически с равной частотой (40%), у детей старшего школьного возраста — в 20% случаев.

Заключение. При оксалурии выявлялись лейкоцитурия (30%), эритроцитурия (23%), микропротеинурия (10%). Лейкоцитурия отмечалась преимущественно у девочек (57%). Эритроцитурия и микропротеинурия встречалась чаще у мальчиков (55 и 60% соответственно).

Вывод. Изменения в ОАМ часто сопровождают оксалурию, поэтому очень важно вовремя диагностировать данную патологию.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА АРИТМИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Кучук В.А., Богдан Е.А., Пивоварова Н.И.

Научные руководители: Рубан А.П., к.м.н., доцент; Лазарчик И.В., к.м.н., врач-педиатр;

Клечан С.И., врач-педиатр

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Аритмии у новорожденных сложны в диагностическом аспекте.

Цель исследования. Выявление особенностей патогенетической структуры неонатальных аритмий.

Задачи. Анализ данных ante- и перинатального анамнезов детей с аритмиями.

Материалы. 35 новорожденных детей с аритмиями.

Метод. Клинико-анамнестический.

Результаты. На момент рождения ребенка возраст матерей составил $27,8 \pm 5,2$ SD лет, количество беременностей — $2,74 \pm 0,39$ SE, родов — $2,14 \pm 0,3$ SE, срок гестации — $38,5 \pm 2,65$ SD недель. Неблагоприятный антенатальный фон выявлен в 97% (34/35) случаев: анемия беременных — в 40% (14/35); урологические воспалительные заболевания — в 17,1% (6/35); обострение хронической соматической патологии — в 11,4% (4/35); перенесли ОРВИ — 34,3% (12/35), курили — 8,57% (3/35) женщин. Акушерско-гинекологические проблемы присутствовали у 51,4% (18/35) матерей: угроза прерывания беременности — в 42,8% (15/35), гинекологические воспалительные заболевания — в 22,8% (8/35),

гестоз — в 11,4% (4/35), хроническая внутриутробная гипоксия плода и фетоплацентарная недостаточность — по 5,7% (2/35) случая. Кесарево сечение и преждевременный разрыв плодных оболочек имели место каждый в 4 случаях (по 11,4%), по одному эпизоду (2,85%) — поперечное положение плода, потребность в родостимуляции и эпизиотомии. Один ребенок (2,85%) был рожден 2-м из двойни. Интранатальные осложнения имели 51,4% (18/35) детей: острую гипоксию плода — 11,4% (4/35) новорожденных, обвитие пуповины — 17,1% (6/35), мекониальную аспирацию и дистресс-синдром — по 5,7 % (по 2 случая).

Выводы. Патогенетическая структура аритмий у новорожденных гетерогенна, выявление закономерностей сочетаний неблагоприятных факторов может иметь прогностическое и профилактическое значение в неонатальной аритмологии.

II место в постерной сессии

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГРИППОМ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ в 2019–2020 гг.

Рябова Е.Е.

Научный руководитель: Медкова А.Ю., к.м.н.

МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Грипп — острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой и симптомами общей интоксикации, доминирующими над умеренным катаральным синдромом в верхних отделах респираторного тракта. Интересно оценить заболеваемость гриппом среди детей в период пандемии COVID-19.

Цели. Оценить эпидемиологическую обстановку среди детского населения г. Москвы в период пандемии COVID-19 в эпидемиологическом сезоне 2019–2020 гг.

Задачи. Провести анализ историй болезни детей с верифицированным диагнозом гриппа, заболевших в 2019–2020 гг. Оценка анамнеза заболевания, лабораторных данных, заключения ЛОР-врача, данных КТ и рентгенографии с целью определения тяжести заболевания и топического проявления заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 60 историй болезни с подтвержденным диагнозом гриппа у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Только у 1 ребенка из 60 была сделана прививка от гриппа. Болеющих мальчиков выявлено больше, чем девочек (41/19 соответственно).

Наиболее часто болели дети в возрастных категориях 3–7 лет ($n = 25$) и старше 7 лет ($n = 22$), у которых преобладали диагнозы ринита, фарингита и тонзиллита. В целом по выборке среди типизованных образцов крови преобладал вирус гриппа типа А, подтип H1-swine (67%). Для статистической обработки результатов использованы программы Microsoft Excel, Statistica.

Заключение. Целесообразность своевременной вакцинации против вируса гриппа неоспорима, особенно детей старше 3 лет. Существенным недостатком работы является малая выборка детей, что может привести к неверной трактовке эпидемиологической ситуации и выводов о количестве вакцинированных.

Практические рекомендации. Своевременная вакцинация снизит риски заражения гриппом среди детей, следовательно, снизится экономическая нагрузка на государство. Родителям при наступлении холодов следует тщательней следить за здоровьем ребенка, вакцинировать и утеплять на прогулках*, промывать носовую полость после прогулок.

* От редакции: необходимо одевать ребенка в соответствии с климатическими условиями.

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ, АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Григорьянц И.С.

Научный руководитель: Водовозова Э.В., к.м.н., доцент

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

Актуальность. Липиды — одни из важнейших компонентов, обеспечивающих нормальное течение процессов клеточного метаболизма.

Цель. Сравнить показатели липидного обмена у детей с муковисцидозом (МВ), обструктивным бронхитом (ОБ), атипичной пневмонией (АП) и бронхиальной астмой (БА).

Задачи. Изучить влияние изменения уровней липидов в сыворотке крови у детей с МВ, ОБ, АП, БА на тяжесть бронхообструктивного синдрома (БОС) и выраженность метаболических нарушений.

Материалы и методы. Проанализированы изменения уровня липидов у 102 детей с МВ, по 20 больных

с ОБ, АП, БА на базе Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя. Контрольная группа (КГ) — 20 здоровых детей. Определение спектра липидов проводилось на анализаторе COBASc 311, (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Статистический анализ проводили с использованием STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel XP (Microsoft Corp., США).

Результаты. Снижение холестерина (ХС) при МВ подтверждает хронический характер обструкции легких, поражения печени, синдром мальабсорбции. Повышение ХС у детей с ОБ, АП и БА говорит о временной дисфункции надпочечников, усугубляющей обструктивный синдром. Повышение триглицеридов при МВ свидетельствует о высоком липолизе. Повышение липопротеинов высо-

кой плотности при МВ подтверждает тяжелые поражения печени, а их снижение — вирусную и бактериальную природу обструкции. Снижение липопротеинов низкой плотности при МВ и ОБ в сравнении с КГ и детьми с АП и БА говорит о нарушении функции печени, хронической обструкции легких при МВ и подтверждает инфекционную этиологию при ОБ.*

Заключение. Изменения уровня липидов при БОС различной этиологии свидетельствуют о глубоких метаболических нарушениях.

Практические рекомендации. При лечении детей с БОС рекомендуется проводить коррекцию метаболических нарушений в зависимости от изменений в липидограмме.

* От редакции: полученные результаты не могут быть интерпретированы столь однозначно.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ

Мащиц В.Д.

Научные руководители: Галькевич Н.В., к.м.н., доцент; Рубан А.П., к.м.н., доцент
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Ветряная оспа (ВО) — распространенная детская инфекция с возможным осложненным течением.

Цель исследования. Обосновать необходимость вакцинопрофилактики ВО.

Задачи. Оценка фармакоэкономической эффективности специфической профилактики ВО.

Материалы и методы. 16 детей с осложненным течением ВО. Методы — анализ эффективности и затрат.

Результаты. Проведена сравнительная оценка затрат на лечение 16 детей с осложненным течением ВО и на ее вакцинацию в ценах 2019 г. Группы пациентов: 1-я — 4 ребенка с пиодермией, 2-я — 4 ребенка с распространенной пиодермией, целлюлитом век, 3-я — 2 пациента с пневмонией и 4-я — 6 детей с другими осложнениями (энцефалит, нейтропения, тромбоцитопения). Пациенты 1-й группы получали в качестве основного лечения антибактериальные препараты (АБП) per os, 2-й — АБП внутривенно (в/в) в сочетании с ацикловиром, 3-й — не менее 2 курсов АБП в/в, 4-й —

внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Стоимость лечения исчислялась только затратами на основные лекарственные средства (АБП, ацикловир, ВВИГ), составившими в зависимости от вида осложнения от 19,1 до 3001,5 BYN при стоимости 1 дозы живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы «Варилрикс» 81,73 BYN. Эквивалент стоимости лечения одного пациента к стоимости вакцины в 1-й группе составил 0,25, во 2-й — 1,25, в 3-й — 20 и в 4-й — 36,6 дозы. Таким образом, в зависимости от клинических проявлений затраты на лечение пациентов превышали стоимость однократного введения дозы вакцины от 1,25 до более чем 35 раз.*

Выводы. С точки зрения фармакоэкономики в условиях инфекционного стационара расходы на лечение пациентов с осложненным течением ВО только с применением основных лекарственных средств без учета всего комплекса прямых и непрямых материальных и нематериальных затрат значительно превышают затраты на вакцинацию ВО.

* От редакции: в рекомендациях наднациональных/международных организаций настоятельно подчеркиваются преимущества двух-дозовой схемы вакцинации против ветряной оспы.

III место в постерной сессии

ИЗМЕНЕНИЯ В АНАЛИЗАХ КРОВИ У ДЕТЕЙ С НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Золотухин В.О., Аржаных Я.В.

Научный руководитель: Мошурова Л.В., к.м.н., доцент
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Российская Федерация

Актуальность. Норовирусы являются одной из самых частых причин развития острых кишечных инфекций (ОКИ). Неспецифичность клинических проявлений диктует необходимость изучения особенностей лабораторных изменений при норовирусной инфекции у детей.

Цель. Изучить особенности изменений в анализах крови у детей с норовирусной инфекцией.

Задачи. Провести ретроспективный анализ историй болезни детей с норовирусной инфекцией. Оценить данные общего и биохимического анализов крови.

Материалы и методы. Проведен анализ 19 историй болезни детей с подтвержденной норовирусной инфекцией в возрасте от 1 года до 17 лет, получавших лечение в Областной детской клинической больнице № 2.

Результаты. По возрасту дети были разделены на 2 группы: 1-я группа — от 1 года до 3 лет (7 детей), 2-я группа — дети старше 3 лет (12 детей). Нейтрофильный лейкоцитоз наблюдался у 14 детей: в 1-й группе — 73%, во 2-й — 57%. Среднее значение лейкоцитоза составило $14,8 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз был выше при наличии мезаденита, при этом наблюдалось повышение АСТ до уровня 58 Ед/л. Гиперлейкоцитоз (до $21 \times 10^9/\text{л}$) наблюдался при реактивном панкреатите. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — среднее значение 38,04 мг/л. Общее повышение СРБ наблюдалось у 9 детей (47%): у 2 из 1-й группы, у 7 — из 2-й. При выявлении патогенных энтеробактерий наблюдалось только

повышение СРБ до уровня 50 мг/л, при микст-инфекции (норовирус и ротавирус) в биохимическом анализе крови — повышение СРБ и трансаминаз.

Заключение. При норовирусной инфекции у детей раннего возраста в анализе крови характерен нейтрофильный лейкоцитоз, для детей старше 3 лет — лейкоцитоз и повышение уровня СРБ. У детей раннего возраста микст-инфекция (норовирус и ротавирус) сопровождается повышением уровня АСТ и АЛТ.

Практические рекомендации. Учитывая неспецифические симптомы ОКИ, ассоциированной с норовирусом, частые микст-инфекции и осложнения, на амбулаторном этапе необходимо исследовать общий и биохимический анализы крови.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ШКОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ И САМООЦЕНКИ ДЕВОЧЕК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ

Григорьева М.Д., Свобода П.Н., Грибков А.А.

Научные руководители: Шестакова В.Н., профессор, д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии; Сосин Д.В., д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Актуальность. Для современных подростков характерен повышенный уровень самооценки, отмечаются тенденции к индивидуализму и инфантильности, проявляющейся эгоцентризмом и потребительским отношением к жизни. Девочки подросткового возраста характеризуются высокой эмоциональностью, резкими колебаниями настроения, недостаточным умением конструктивно развивать свои способности, особенно из семей высокого социального риска.

Цель. Целью данной работы явилось изучение уровня школьной мотивации и самооценки у девочек подросткового возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, для оказания помощи по сохранению и укреплению их здоровья.

Задачи. 1. Оценить уровень учебной мотивации и самооценку у девочек из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних. 2. Провести сравнительный анализ показателей уровня учебной мотивации и самооценки у девочек подросткового возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы и благополучных семьях.

Материалы и методы. Основную группу наблюдения составили 30 девочек, воспитывающихся в учреждении социальной сферы для несовершеннолетних. В группу сравнения вошли девочки, проживающие в благополучных семьях ($n = 100$). Оценку состояния здоровья при клиническом осмотре проводили согласно действующим приказам. Личностные особенности уточняли по психологическому паспорту школьника (Васильева Н.Л., Афанасьева Е.И., 1996). Статистическую обработ-

ку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS PLUS 2.1 for WINDOWS 95 и MICROSOFT EXCEL 97 с использованием параметрических и непараметрических критериев. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У девочек из благополучных семей во все возрастные периоды жизни состояние здоровья оказалось достоверно лучше, чем у сверстниц, воспитывающихся в учреждении социальной сферы ($p < 0,05$). Девочки основной группы наблюдения чаще имели средний уровень школьной мотивации (66,7%), завышенную или заниженную самооценку ($p < 0,05$), что отражает нестабильность в психосоциальном статусе у девочек, воспитывающихся в учреждении социальной сферы для несовершеннолетних, в то время как большинство девочек из группы сравнения чаще имели высокий (55,0%) уровень школьной мотивации и адекватную самооценку (70,0%). Во всех группах наблюдения не встречалось девочек с конфликтными формами самооценки.

Заклучение. Девочки, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы, чаще имеют низкий уровень школьной мотивации и познавательной деятельности, что негативно сказывается на учебном процессе. У них чаще формируется заниженная или завышенная самооценка. Они входят в группу высокого риска по нарушению адаптации, а следовательно, и здоровья, что должно учитываться при разработке учебных программ. Они постоянно нуждаются в медико-психолого-социально-педагогическом сопровождении.

УРОВЕНЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ

Богормистрова В.А., Васильцова А.Ю., Свобода П.Н., Анисимов Д.С., Грибков А.А.

Научные руководители: Шестакова В.Н., д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии; Сосин Д.В., д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Актуальность. Как известно, подростковый возраст самый трудный и сложный из всех детских возрастов, представляющий собой период становления личности. Среди современных подростков наблюдается тенденция роста авторитарных черт личности с элементами агрессивности, независимости и критичности. Успешный выход из таких негативных проявлений будет являться одним из важнейших условий формирования правильного, просоциального, неагрессивного поведения подростка в будущем.

Цель. Изучить состояние психоэмоциональной сферы детей подросткового возраста, воспитывающихся в социальных учреждениях для несовершеннолетних, и оптимизировать тактические подходы по оказанию им медико-психолого-педагогической помощи.

Задачи. 1. Уточнить состояние психологического и эмоционального статуса детей, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы. 2. Провести сравнительную оценку уровня психологического и эмоционального состояния детей из социальных учреждений и детей из благополучных семей, наметить план мероприятий по оказанию им помощи.

Материалы и методы. В основную группу вошли дети 11–15-летнего возраста, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы ($n = 30$). Группу сравнения составили дети аналогичного возраста, проживающие в благополучных семьях ($n = 100$). Оценка интеллектуального развития проводили по методу Векслера. Личностные особенности уточняли по психологическому паспорту. Статистическая обработка полученных данных

осуществлялась на персональном компьютере в программе Microsoft Excel с использованием параметрических критериев Стьюдента. Значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень $p < 0,05$.

Результаты. Все дети из группы сравнения сохраняли высокий или средний уровень учебной мотивации, успешно справлялись со школьной программой, 70,0% из них имели адекватную самооценку, 84,0% были социально адаптированы и имели хорошую личностную и академическую адаптацию. В то время как в основной группе наблюдения только 60,0% детей не имели проблем в усвоении школьной программы ($p < 0,05$), 40,0% требовали дополнительной коррекции, чего не зафиксировано среди детей из группы сравнения ($p < 0,05$). При этом 26,7% детей предъявляли жалобы на снижение памяти и внимания, 33,3% детей находились в конфликте со сверстниками, учителями ($p < 0,05$).

Заключение. Эмоциональное состояние детей, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, более нестабильно, чем детей, проживающих в благополучных семьях, что требует постоянного контроля и индивидуальной работы психологической и медицинской служб, анализа учебной нагрузки и уточнения причин, поддерживающих такое состояние. Воспитанники учреждений социальной сферы являются группой высокого риска по нарушению психологического и эмоционального статуса, развитию школьной дезадаптации.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ИНТЕРЕСОВ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА, ЗАНИМАВШИХСЯ БАЛЬНЫМИ ТАНЦАМИ

Бурлакова П.В., Хохлова Н.А., Боровкова В.Н.

Научные руководители: Шестакова В.Н., д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии; Сосин Д.В., д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Актуальность. Как известно, в последние годы наряду с иными инновационными формами обучения в системе образования часто используют дополнительные образовательные услуги, дети занимаются в спортивных секциях, музыкальных, художественных школах, бальных студиях и т.д. Отбор в эти группы осуществлялся после предварительного медицинского обследования, психологического тестирования и проверки подготовленности. В доступной литературе не изучены интересы детей, занимавшихся бальными танцами.

Цель. Изучить интересы и профессиональную направленность детей подросткового возраста, занимавшихся бальными танцами.

Задачи. 1. Уточнить состояние здоровья детей подросткового возраста, занимавшихся бальными танцами.

2. Наметить профилактические мероприятия по профилизации данного контингента детей.

Материалы и методы. Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Для определения профессиональных интересов, профессиональной направленности учащихся использовались карта интересов и опросник (Климова Е.А). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS PLUS 2.1 for WINDOWS 95 и MICROSOFT EXCEL 97 с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Основную группу составляли 30 детей, которые обучались в студии бальных танцев с 5-летнего возраста. В группу сравнения вошли 30 детей, которые

не имели дополнительных образовательных нагрузок. Установлено, что состояние здоровья детей из основной группы достоверно лучше, чем у детей из группы сравнения ($p < 0,05$). Дети из основной группы менее упитаны и выше ростом, чем их сверстники из группы сравнения ($p < 0,05$). Дети основной группы наблюдения чаще имеют интересы к иностранным языкам, русскому языку и литературе, к хореографии, изобразительному и сценическому искусству, журналистике ($p < 0,05$) и реже склонны к техническим профессиям, сфере обслуживания и торговли, строительству, электрорадиотехнике, металлообработке, чем дети из группы сравнения ($p < 0,05$). Интересы детей из основной группы наблюдения к профессиональной деятельности представлены двумя ведущими группами. Первую группу образуют профессии типа «человек — человек», где основой являются про-

фессии танцора, педагога, балетмейстера, вторую группу составляют профессии «человек — художественный образ», которые хорошо подходят детям, занимающимся хореографией, спортивной деятельностью, музыкой. Детям группы сравнения свойственны три группы профессиональной направленности: «человек — техника», «человек — знаковая система» и «человек — природа», что важно учитывать при выборе профессии.

Заключение. Основным направлением работы с детьми, которые имеют дополнительные физические нагрузки, является создание оптимальных условий, учитывая возраст, физические возможности и постоянный контроль состояния здоровья. По мере взросления детей необходимо определять профессиональные интересы и профессиональную направленность, что поможет детям правильно ориентироваться в выборе будущей профессии.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ПЕРВОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С УЧЕТОМ СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Тихонова А.А., Аникина А.А.

Научные руководители: Шестакова В.Н., д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии; Сосин Д.В., д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Актуальность. Течение многоплодной беременности имеет свои особенности. Роды при многоплодной беременности начинаются, как правило, раньше, чем при одноплодной беременности (в 36–37 нед). Поэтому используются различные подходы к родоразрешению, что своеобразно отражается на состоянии здоровья ребенка и его физическом развитии.

Цель. Оценить состояние здоровья и уровень физического развития детей, рожденных от первой многоплодной беременности при использовании различных методов родоразрешения.

Задачи. 1. Уточнить состояние здоровья и уровень физического развития детей, рожденных от многоплодной беременности. 2. Провести сравнительный анализ состояния здоровья и физического развития детей с учетом различных подходов к родоразрешению.

Материалы и методы. Основную группу составили 10 пар и 20 детей, рожденных от многоплодной беременности путем оперативного родоразрешения. В группу сравнения включены 7 семейных пар и 14 детей, рожденных через естественные родовые пути. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS PLUS 2.1 for WINDOWS 95 и MICROSOFT EXCEL 97 с использованием параметрических и непараметрических критериев. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень $p < 0,05$.

Результаты. У детей основной группы наблюдения состояние здоровья оказалось достоверно хуже, чем

у детей из группы сравнения ($p < 0,05$). Масса тела при рождении у детей основной группы составляла 2400 г, длина тела — 47,5 см, что достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). К году у детей, рожденных путем оперативного вмешательства, она не превышала 10968,0 г, что достоверно меньше, чем у детей из группы сравнения ($p < 0,05$). У мальчиков средняя длина тела оказалась на 1,5 см больше, чем у девочек, во всех группах наблюдения ($p < 0,05$). К году дети из основной группы достоверно чаще имели дисгармоничное физическое развитие, чем дети из группы сравнения ($p < 0,05$), преимущественно за счет росто-вых показателей у мальчиков и избыточной массы тела у девочек ($p < 0,05$).

Заключение. Дети, рожденные от многоплодной беременности, достигают в своем физическом развитии средних величин к годовалому возрасту. У детей, рожденных от многоплодной беременности через естественные родовые пути, уровень физического развития выше, они чаще имеют гармоничное физическое развитие. Девочки имеют массу тела больше, ростовые параметры ниже независимо от метода родоразрешения. Здоровье детей, рожденных от первой многоплодной беременности путем оперативного вмешательства, требует более пристального внимания. Эти дети нуждаются в индивидуальном подходе, динамическом наблюдении, своевременной коррекции, так как их состояние здоровья хуже, чем у детей, рожденных через естественные родовые пути.

I место в постерной сессии

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Удрас И.А., Лупанова В.В.

Научный руководитель: Полянская Н.А., к.м.н., доцент

Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

Актуальность. Своевременное распознавание воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) зачастую вызывает трудности. В диагностике ВЗК используется фекальный кальпротектин (ФК).

Цель исследования. Изучить клинику ВЗК — язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), а также диагностическую значимость определения ФК у этих пациентов детского возраста.

Задачи. 1. Проанализировать клиническую картину ВЗК у детей. 2. Определить связь уровня ФК в дебюте ВЗК со степенью эндоскопической активности и длительностью ремиссии. 3. Оценить изменения ФК на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 24 историй болезни детей с ВЗК с обработкой данных при помощи стандартного пакета программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты. В дебюте ВЗК характерны абдоминальные боли (АБ), гемоколит, отставание в физическом развитии. Причем если для ЯК типичными и статистически значимыми являются АБ ($p = 0,035$), то для БК — отставание в физическом развитии ($p = 0,018$). Среднее значение ФК для ЯК в дебюте заболевания составляет 1436 мг/г, для БК — 2046 мг/г ($p > 0,05$).

Колоноскопия с биопсией была проведена всем детям с ВЗК. Эндоскопическая активность соответствовала умеренной степени. Длительность ремиссии

составляла от 2 до 6 мес. При анализе результатов не установлено связи между уровнем ФК в дебюте ВЗК и степенью эндоскопической активности ($p = 0,75$), также отсутствует связь между значениями ФК в дебюте ВЗК и длительностью ремиссии ($p = 0,219$).

На фоне проведенного лечения отмечено статистически значимое снижение уровня ФК при ЯК ($p = 0,0001$) и БК ($p = 0,04$). Анализ клинической картины на фоне лечения выявил статистически значимое снижение частоты стула — как при ЯК ($p = 0,0006$), так и при БК ($p = 0,02$).

Заключение. 1. В клинике дебюта ВЗК отмечаются отставание в физическом развитии, характерное для БК, и болевой абдоминальный синдром, чаще обнаруживаемый при ЯК. 2. Отсутствует корреляция уровня ФК в дебюте заболевания со степенью эндоскопической активности и длительностью ремиссии. 3. Снижение уровня ФК и положительная клиническая динамика на фоне терапии позволяют мониторировать ее эффективность.

Практические рекомендации. Простой, доступный и неинвазивный способ определения ФК дает возможность проводить динамический контроль эффективности терапии ВЗК у детей, что может стать в дальнейшем (при более масштабных исследованиях на более репрезентативной выборке) важным маркером для объективной оценки течения неспецифического воспаления в кишечнике.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Добровольских А.Н., Бабаян К.Э.

Научный руководитель: Пономарева М.С., к.м.н., доцент

Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Актуальность. Сахарный диабет 2-го типа (СД2), который ранее считался болезнью взрослого населения, начал диагностироваться у детей, что стало большой проблемой для современной медицины.

Цель. Изучить симптомы СД2 у детей в Пермском крае.

Задачи. Проанализировать основные клинические проявления заболевания. Оценить изменения специфических индикаторов СД2.

Материалы и методы. Проработаны выписки из карт 10 детей в возрасте 11–17 лет с впервые выявленным СД2, которые поступили в эндокринологическое отделение в период с 2016 по 2019 г. Средний возраст детей составил 14,4 года.

Результаты. Было установлено, что у всех детей с СД2 течение заболевания протекало бессимптомно или малосимптомно. Основные симптомы — избыточная масса тела, повышенный аппетит и гипергликемия — выявлялись случайно. На основании лабораторных дан-

ных 8 из 10 обследуемых детей имели нормальный уровень инсулина и С-пептида. По оценке инсулинорезистентности (показатели Caro и HOMA-IR) выявлено соответствие норме у 4 детей, у 6 были изменения одного или обоих показателей. Уровень гликированного гемоглобина показал декомпенсацию углеводного обмена у 5 детей. Все они имели сопутствующий диагноз — ожирение.

Заключение. СД2 встречается у детей старше 10 лет с ожирением, которое является главной причиной развития инсулинорезистентности. Яркой клинической симптоматики не было ни у одного из 10 испытуемых. Показатели лабораторных методов говорят об относительной инсулиновой недостаточности и невозможности воспринимать эндогенный инсулин.

Практические рекомендации. Раннее выявление СД2 у детей с избыточной массой тела, выбор оптимального лечения и улучшение качества жизни во избежание осложнений, инсулинорезистентности и инвалидизации.

III место

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

Чиркова Я.А.

Научные руководители: Черненко Ю.В., д.м.н., профессор; Спиваковский Ю.М., к.м.н., доцент
Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки продолжают лидировать среди воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта у детей.

Цель исследования. Сравнить эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) 1-го и 4-го поколения, омепразола и рабепразола у детей с хроническими гастродуоденитами (ХГ).

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациента (средний возраст $12,9 \pm 0,3$ года), лечившиеся в отделении № 2 Клиники госпитальной педиатрии Университетской клинической больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева с диагнозом ХГ. После изучения анамнеза и верификации диагноза дети были разделены путем слепой рандомизации на две равные группы, получавшие разные ИПП. Оценка состояния больных проводилась по разработанной авторами анкете с учетом визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ), с учетом иных жалоб и симптомов заболевания. Для уточнения эффективности ИПП проводилась внутрижелудочная мониторинговая pH-метрия.

Результаты. Интенсивность абдоминального синдрома по ВАШ в среднем составила 6 баллов. Зарегистрированы нарушения режима и качества приема пищи: 16,6% пациентов имели склонность к сухоедению, у 37,5% отмечались длительные перерывы в питании, у 58% — грубое нарушение диеты. При оценке болевого синдрома почти у 30% детей отмечались тошноточивые боли. Достоверных отличий эффективности ИПП разных поколений в ходе инструментального контроля не получено, болевой абдоминальный синдром купировался у всех пациентов обеих групп не позднее второго дня лечения.

Выводы. ИПП омепразол и рабепразол показали сопоставимые эффективность, профиль безопасности, переносимость при использовании в курсовом лечении ХГ у детей. Не отмечено значимых преимуществ каждого из сравниваемых препаратов, что позволяет говорить о целесообразности использования как омепразола, так и рабепразола у детей с ХГ в соответствии с их возрастными рекомендациями.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНИТОРИНГА И КОРРЕКТИРУЮЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Сараева А.А., Лялина А.А.

Научный руководитель: Царькова С.А., д.м.н., профессор
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Актуальность. Течение острых респираторных заболеваний отличается однотипностью даже при различной этиологии процесса. Данный факт требует алгоритмизировать действия врача для предупреждения полипрагмазии и снижения количества врачебных ошибок.

Цель. Оценить эффективность мониторинга неотложной помощи детям с острыми заболеваниями органов дыхания, соответствие качества оказания медицинской помощи утвержденным клиническим рекомендациям.

Задачи. Выявить дефекты оказания неотложной помощи детям с острыми заболеваниями органов дыхания, сравнить качество работы отделения неотложной помощи в 2017 и в 2019 гг.

Материалы и методы. Ретроспективно (за 2019 г.), методом случайной выборки отобрано 50 историй болезни детей со следующими нозологиями (по 10 первичных карт каждой нозологии): острый назофарингит, острый бронхит, острый ларинготрахеит, внебольничная пневмония, острый тонзиллит. Проведен сравнительный анализ с данными за 2017 г.

Результаты. В 2019 г. статистически значимо снизилось назначение при остром назофарингите отхаркивающих и муколитических препаратов (в 2017 г. данные препараты назначались в 46,7% случаев, в 2019 г. — не назначались), $p < 0,05$; статистически значимо уве-

личилось назначение сосудосуживающих капель (100% в 2019 г. против 20% в 2017 г.), $p < 0,05$; при остром бронхите статистически значимо снизилось назначение антибактериальных препаратов (с 63,3% до 10% в 2017 и 2019 гг. соответственно), $p < 0,05$; при пневмонии антибиотикотерапия стала более адекватной: в 2019 г. назначались полусинтетические пенициллины (амоксиклав) в 70% случаев и полусинтетические пенициллины с ингибитором бета-лактамаз (амоксиклав + клавулановая кислота) в 30% случаев, тогда как в 2017 г. спектр назначаемых антибактериальных препаратов был обширнее (амоксиклав, азитромицин, кларитромицин); в 2 раза снизилось общее число назначаемых препаратов на одного ребенка при остром ларингите, на 33% чаще стали назначать ингаляции с глюкокортикостероидами. Вместе с тем проведения для лечения острых респираторных заболеваний по-прежнему используется более 4 препаратов на одного больного, не проводится экспресс-диагностика β -гемолитического стрептококка группы А при остром тонзиллите.

Заключение. Улучшение показателей качества оказания неотложной помощи детям в 2019 г. повышает целесообразность корректирующих мероприятий (дополнительное обучение, лекции и семинары для педиатров, составленные с учетом клинических рекомендаций), проведенных после исследования 2017 г.

II место

АНАЛИЗ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОМСКОГО ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА

Беликова Д.А.

Научные руководители: Павлинова Е.Б., д.м.н., доцент; Киршина И.А., к.м.н., ассистент
Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

Актуальность. Дефицит витамина D является распространенным, ассоциированным с муковисцидозом (МВ) состоянием, чему способствует множество факторов: недостаточность поджелудочной железы, синдром мальабсорбции, пониженное питание.

Цель. Оценить обеспеченность витамином D детей с МВ и установить его влияние на течение основного заболевания.

Задачи. 1. Оценить уровень витамина 25(OH)D у детей с МВ. 2. Изучить характер связи между показателями физического развития, функцией легких, поджелудочной железы и уровнем витамина D.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациента с МВ. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли при помощи ADVIA Cenatur XP. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. Средний уровень 25(OH)D у детей с МВ составил 22,6 нг/мл. Крайние значения витамина D на уровне 10-го и 90-го перцентилей составили 6,8 и 47,1 соответственно. Нормальный уровень

витамина D выявлен у 35,7% больных, недостаточность — у 26,2%, дефицит — у 14,3%, выраженный дефицит — у 23,8%. Низкие значения индекса массы тела наблюдались у больных с недостаточностью 25(OH)D. Сильная корреляция отмечается между показателем роста и уровнем 25(OH)D ($r = 0,41$, $p = 0,045$). Связи между респираторной функцией легких и витамином D установлено не было, так как у подавляющего большинства детей, которые могли выполнить спирометрию, уровень 25(OH)D был низким. Была выявлена прямая умеренной силы корреляция между уровнем 25(OH)D и панкреатической эластазы ($r = 0,57$, $p = 0,0003$).

Заключение. У пациентов с МВ в 64,3% случаев отмечается недостаточность витамина D различной степени тяжести. Установлена прямая зависимость между выраженностью панкреатической недостаточности и уровнем 25(OH)D. Отмечена связь между показателями витамина D и ростом больных МВ. Изучение факторов, влияющих на формирование дефицита 25(OH)D, позволяет предупредить осложнения МВ, а значит — улучшить качество жизни пациентов.

СТАТУС ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ г. КРАСНОДАРА

Коробкина О.Г., Зенкина О.Ю., Тополян В.А.

Научные руководители: Бурлуцкая А.В., д.м.н., зав. кафедрой; Статова А.В., к.м.н., доцент
Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Актуальность. Установлена предикторная роль витамина D (vitD) в развитии различной патологии. Дефицит vitD приобрел статус глобальной проблемы здравоохранения во всем мире.

Цель. Оценить обеспеченность vitD детей г. Краснодара.

Задачи. Определить уровень vitD в сыворотке крови. Оценить статус vitD в зависимости от возраста.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Детской городской поликлиники № 3 г. Краснодара. В группу вошли 78 детей от 1 до 17 лет. Уровень vitD определялся методом ИФА, оценка обеспеченности — согласно критериям Национальной программы по недостаточности vitD у детей и подростков (2018 г.).

Результаты. Дефицит vitD обнаружен почти у половины обследованных (42,3%), практически в равном соотношении между мальчиками (48,5%) и девочками (51,5%). Недостаточный уровень vitD выявлен у 34,6% детей. Среди них были 25,9% мальчиков и 74,1% дево-

чек. Оптимальный уровень наблюдался лишь у 23,1% участников исследования, из них у 44,4% мальчиков и 55,6% девочек. Среди детей раннего возраста дефицит vitD выявлен у 33,33%, оптимальный уровень у 66,66%. Дефицит vitD имели 43,75% детей дошкольного возраста, 6,25% — недостаточность, 50% — оптимальный уровень. У 54,16% детей младшего школьного возраста обнаружен дефицит, у 41,67% — недостаточность и только 4,17% имели оптимальный уровень. Среди детей старшего школьного возраста дефицит отмечен у 34,29%, недостаточность — у 45,71%, оптимальный уровень — у 20%.

Заключение. Почти у половины обследованных выявлен дефицит vitD. Отмечена тенденция возрастания дефицита от раннего до школьного возраста. Дефицит vitD имел каждый третий ребенок раннего возраста, каждый четвертый — дошкольного, каждый второй — школьного возраста.

Практические рекомендации. Ввиду низкого витамин-D-статуса необходимо определять его уровень и проводить коррекцию.

I место в постерной сессии

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И СОСТОЯНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Белич Ю.А., Крылова Д.Р., Подлесная О.Н.

Научный руководитель: Сутовская Д. В., к.м.н., доцент

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

Актуальность. С 2008 по 2018 г. заболеваемость коклюшной инфекцией в РФ выросла более чем в 3 раза. Причем отмечен рост заболеваемости и среди детского, и среди взрослого населения, как у непривитых, так и у привитых против коклюша.

Цель. Изучить заболеваемость коклюшной инфекцией и поствакцинальный иммунитет в г. Краснодаре.

Задачи. Проанализировать заболеваемость и защищенность от коклюшной инфекции в г. Краснодаре.

Материалы и методы. Обследовано 76 человек на состояние поствакцинального иммунитета: 28 человек — 3–7 лет, 22 человека — 8–18 лет, 26 человек — 19–25 лет в период с июля 2018 по октябрь 2019 г. Анализ заболеваемости коклюшной инфекцией среди детей и взрослых проводился на базе Специализированной клинической инфекционной больницы г. Краснодара с января 2016 по декабрь 2019 г. Все обследованные имели вакцинальный анамнез и ранее не болели коклюшем, согласно медицинской документации.

Результаты. Заболеваемость коклюшной инфекцией в Краснодарском крае в 2016 г. составила 109 человек

(из них детей 103); в 2017 — 158 (детей 151); в 2018 г. — 592 (детей 580), в 2019 — 611 (детей 598). Защитный уровень антител (АТ) к коклюшу обнаружен у 24 (31,5%), причем в возрасте 3–7 лет — у 2 (2,5%), 8–18 лет — у 13 (17,1%), 19–25 лет — у 9 (11,9%). Установлен уровень защитных АТ ниже минимального протективного у 41 (54%), причем в возрасте 3–7 лет — у 20 (26,4%), 8–18 лет — у 8 (10,5%), 19–25 лет — у 13 (17,1%). Отсутствие поствакцинального иммунитета зарегистрировано у 11 (14,5%), из них в возрасте 3–7 лет — у 6 (7,9%), 8–18 лет — у 1 (1,3%), 19–25 лет — у 4 (5,3%).

Заключение. У каждого третьего обследованного (31,5%) установлен минимальный протективный уровень АТ к коклюшу. Для снижения заболеваемости коклюшем целесообразно обследовать иммунологическую защищенность более репрезентативных групп — как детей, так и взрослых.

Практические рекомендации. В случае снижения уровня защитных АТ к коклюшу рекомендуется проводить ревакцинацию бустерной дозой для достижения стойкого поствакцинального иммунитета.

II место

ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩЕВОГО КАЛЬЦИЯ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ СРЕДИ ДЕТЕЙ И СТУДЕНТОВ г. КРАСНОДАРА

Краснова Е.Ю., Карачевцева Д.Я., Подлесная О.Н.

Научный руководитель: Сутовская Д.В., к.м.н., доцент

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

Актуальность. Упущенные возможности профилактики снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в детском и молодом возрасте нарушают оптимальное развитие скелета, препятствуют минерализации костной ткани.

Цель. Изучить факторы риска снижения МПКТ и потребление пищевого кальция в возрастном аспекте от 3 до 25 лет.

Задачи. Оценить потребление пищевого кальция (ППК). Изучить модифицированные факторы риска снижения МПКТ. Исследовать уровень витамина D. Провести сравнительный анализ.

Материалы и методы. Анкетировано 738 респондентов: 3–6 лет (102), 7–11 (178), 12–14 (177), 15–18 (181), 19–25 (100). Потребление пищевого кальция оценивалось с помощью метода воспроизведения питания. Поступление кальция на уровне 50–70% от нормы — умеренный дефицит, менее 50% — выраженный.

Результаты. Рекомендуемое количество кальция потребляют в 3–6 лет 63%, в 7–11 — 49%, в 12–14 — 52%,

в 15–18 — 49%, в 19–25 — 7%; умеренный дефицит зарегистрирован в 3–6 лет у 27%, в 7–11 — у 11%, в 12–14 — у 26%, в 15–18 — у 21%, в 19–25 — у 55%; выраженный дефицит зарегистрирован в 7–11 лет у 40%, в 12–14 — у 22%, в 15–18 — у 30%, в 19–25 — у 38%. Средняя величина потребления пищевого кальция: 3–6 лет — $812,5 \pm 97,8$ мг/сут, 7–11 — $690,9 \pm 29,2$ мг/сут, 12–14 — $1033,0 \pm 48,5$ мг/сут, 15–18 — $912,5 \pm 65,7$ мг/сут, 19–25 — $793,11 \pm 32,2$ мг/сут. Уровень витамина D (нг/мл) составил: в 3–6 лет — $24 \pm 7,1$; в 7–18 — $18 \pm 5,8$; 19–25 — $15 \pm 4,3$. Факторы риска снижения МПКТ: гиподинамия (70%), злоупотребление сладким (46%), употребление более 5 чашек кофе в день (14%). Наличие в анамнезе переломов среди школьников и студентов составило 18,8 и 22% соответственно.

Заключение. Установлено низкое ППК во всех возрастных группах. С увеличением возраста ребенка снижаются ППК и уровень витамина D.

Практические рекомендации. Проводить расчет и коррекцию ППК. Рекомендовать прием профилактических доз витамина D.

I место

**АНАЛИЗ ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ****Предко С.Ю., Епинетова А.А., Тополян В.А.****Научный руководитель:** Сутовская Д.В., к.м.н., доцент

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

Актуальность. Материнское молоко является основой здорового питания детей первого года жизни. Однако в силу ряда причин количество женщин, кормящих грудью, не имеет тенденции к увеличению.

Цель исследования. Изучить особенности вскармливания детей первого года жизни в Краснодарском крае.

Задачи. Изучить продолжительность грудного вскармливания (ГВ). Оценить сроки введения прикорма. Изучить причины введения докорма и перехода на искусственное вскармливание (ИВ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 404 историй развития детей (М/Д – 209/199) в возрасте от 0 до 12 мес. 98 матерей (24,3%) ответили на вопросы анкеты, в которой уточнялись сроки ГВ и введения прикорма, причины ИВ и введения докорма, информированность о принципах вскармливания детей первого года жизни.

Результаты. Продолжительность ГВ в Краснодарском крае — $4,7 \pm 4$ мес ($5,5 \pm 3,9$ — г. Краснодар, $4 \pm 4,1$ — другие районы края). На ГВ до 1 мес находились 72,8% детей, до 3 мес — 66,1%, до 6 мес — 58,2%, до 9 мес — 42,8% и до 12 мес — 27,7%. Сроки введения прикорма

на ГВ составили: овощное пюре — $6,6 \pm 2,4$ мес, каша — $6,6 \pm 2,5$ мес, мясное пюре — $8,3 \pm 2,2$ мес; на ИВ: $5 \pm 1,5$ мес, $5 \pm 1,4$ мес, $7,6 \pm 1,1$ мес соответственно. Причины перехода на ИВ: гипогалактия (67,3%), ранний выход матери на работу (17,3%), аллергические реакции у ребенка из-за невозможности соблюдения матерью гипоаллергенной диеты (5,8%), «ограничение» личной жизни матери (5,8%), «самоотказ» ребенка от груди (2,8%), невозможность матерью «разнообразить рацион» ребенка до введения прикормов (1%).

Заключение. В Краснодарском крае достаточно низкая средняя продолжительность ГВ ($4,7 \pm 4$ мес). Установлено позднее введение прикорма у 86% детей. Необоснованное введение докорма зарегистрировано в 65% случаев, что в дальнейшем (через 1,5–2 мес) способствовало переводу ребенка на ИВ.

Практические рекомендации. В связи с необоснованным введением докорма и высоким риском в дальнейшем перехода на ИВ рекомендуется обратить внимание педиатров на поиск причин гипогалактии, составляющей основную причину перевода детей на ИВ (67,3%). Требуется более широкое внедрение и регулярное проведение обучающих программ для врачей и родителей.

**НЕОНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ****Ахмедова Э.И.****Научные руководители:** Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор; Сенченко А.Ю., к.м.н., доцент

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

Актуальность. Показатель младенческой смертности — один из определяющих критериев в сфере охраны материнства и детства, в структуру которого входят ранняя неонатальная, неонатальная и постнеонатальная смертности. Состояние здоровья детей является одним из критериев социально-экономического развития и благополучия государства. Охрана материнства и детства на сегодняшний день выходит на приоритетный уровень во многих развитых странах.

Цель. Провести анализ показателей неонатальной смертности в Красноярском крае за 2010–2018 гг.

Материалы и методы. Изучены показатели неонатальной смертности в Красноярском крае с 2014 по 2018 г. на основании данных докладов о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Красноярского края.

Результаты. В период с 2010 по 2018 г. коэффициент неонатальной смертности в регионе имеет устойчивую тенденцию к снижению. Так, в 2010–2011 гг. показатель составил 4,5 и 4,3‰ соответственно, но в 2012 г. возрос на 32,6% и составил 5,7‰, что в большей степени обусловлено началом регистрации новорожденных в РФ по международным критериям ВОЗ, где

были определены новые критерия живорождения. Однако уже к 2013–2014 гг. коэффициент неонатальной смертности снизился более чем на 17% и составил 4,7 и 4,8‰ соответственно. В 2015 г. в Красноярском крае за последние девять лет коэффициент неонатальной смертности достиг своего минимального значения в 3,2‰ и к 2018 г. не претерпел существенных изменений и составил 3,4‰.

При анализе показателя рождаемости в регионе за исследуемый период можно отметить, что в 2010–2011 гг. он составил 13,6 и 13,5‰, с 2012 по 2015 г. — в пределах 14,5–14,4‰. С 2016 г. отмечается неуклонное снижение рождаемости и к 2018 г. показатель составил 11,7‰, что на 14,0% ниже показателя 2010 г. и на 19,3% ниже показателя 2012 г.

Заключение. Изучение показателей в сфере охраны материнства и детства является важным аспектом в оценке состояния здоровья детского населения и деятельности органов здравоохранения региона. В ходе исследования выявлено, что за 9-летний период в Красноярском крае коэффициент неонатальной смертности снизился на 24,4%. При изучении неонатальной смертности важно обращать внимание на коэффи-

циент рождаемости. На основании полученных данных можно сделать заключение, что снижение коэффициента неонатальной смертности достигнуто не только бла-

годаря совершенствованию перинатальной помощи, но и за счет снижения рождаемости за аналогичный период на 14%.

РОЛЬ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПУТЕМ АНКЕТИРОВАНИЯ

Минина Е.С., Новикова В.И.

Научный руководитель: Новиков П.Д., д.м.н., профессор

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в современном мире.

Цель. Анализ данных теста по контролю над астмой (АСТ) у детей с atopической БА (АБА).

Задачи. Определить баллы по АСТ в исследуемой группе детей с АБА.

Материалы и методы. Обследовали 51 ребенка в возрасте 5–16 лет (36 мальчиков $10,28 \pm 2,94$ года и 15 девочек $10,00 \pm 2,93$ года) с персистирующей АБА легкой ($n = 47$) и средней ($n = 4$) степени тяжести.

Оценка контроля течения астмы (в баллах) проводилась по данным опросника АСТ (дети до 12 лет, 12 лет и старше) исходно и через 3 и 6 мес после лечения в стационаре (по телефону).

Результаты. У детей до 12 лет до лечения общий балл АСТ находился на нижней границе контроля ($21,7 \pm 1,2$). Через 6 мес контроль над АБА улучшился ($23,4 \pm 0,7$),

$p < 0,001$, при этом отмечалось улучшение по частоте дневных и ночных симптомов.

У детей 12 лет и старше до лечения общий балл АСТ также находился на нижней границе контроля ($21,5 \pm 1,3$). Через 6 мес контроль над АБА улучшился ($24,2 \pm 0,4$), $p < 0,001$, отмечалась положительная динамика по частоте дневных симптомов и применению β_2 -агонистов.

Заключение. У детей наблюдается улучшение показателей контроля АБА через 6 мес после проведенного лечения, при этом оценку данного показателя возможно проводить дистанционно по телефону, без обязательной госпитализации.

Практические рекомендации. Для комплексной оценки проводимого лечения АБА у детей на амбулаторном и стационарном этапе рекомендуется использование теста по контролю над астмой и на основании полученных данных — проведение коррекции лечения при необходимости.

III место

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ЭПИГЛОТТИТА У ДЕТЕЙ

Лямасова О.С., Митяшина В.А., Пресова В.В.

Научный руководитель: Чудакова Т.К., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Острый эпиглоттит (ОЭ) является опасной для жизни патологией, требующей неотложной помощи.

Цель. Изучить этиологическую структуру и клинические особенности ОЭ различной этиологии у детей.

Задачи. 1. Установить этиологическую структуру ОЭ у детей. 2. Определить клинические особенности при ОЭ вирусной и бактериальной этиологии.

Материалы и методы. Проведен анализ 15 медицинских карт больных ОЭ. Проводили бактериологические и ПЦР-исследования мазков из зева на респираторные вирусы, прокальцитонин-тест (ПКТ).

Результаты. Средний возраст больных ОЭ составлял $4,7 \pm 0,5$ года. В 40% случаев ОЭ был вызван сочетанием бактериальных возбудителей с вирусами. Бактериальная этиология эпиглоттита (БЭ) установлена в 33,3% случаев, вирусная этиология (ВЭ) — в 13,3%. У 13,3% больных ОЭ не была установлена. У всех больных ОЭ были выраженные симптомы интоксикации, лихорадка,

боль в горле, затрудненное дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, симптомы стеноза гортани. Длительность лихорадки у пациентов с БЭ составила $9,7 \pm 0,5$ сут, при ВЭ — $3 \pm 0,6$ сут ($p < 0,05$). У пациентов с БЭ в 49% случаев отмечено развитие тяжелых осложнений: пневмонии (40%), инфекционно-токсического шока и асфиксии (9%), в отличие от больных с ВЭ (0%). У больных с БЭ отмечено повышение уровня ПКТ более 10 нг/мл в сравнении с больными с ВЭ, имевшими нормальные значения ПКТ ($p < 0,05$).

Заключение. В большинстве случаев ОЭ у детей был БЭ. Характерными симптомами ОЭ являются стеноз гортани на фоне гипертермии и интоксикации, боль в горле при отсутствии тонзиллита. У пациентов с БЭ, в отличие от больных ВЭ, отмечено более тяжелое течение заболевания с высокой частотой развития осложнений.

Практические рекомендации. В диагностике ОЭ следует использовать вирусологические и бактериологические методы, а также ПКТ.*

* От редакции: Эпиглоттит — это бактериальное (не вирусное!) воспаление надгортанника и окружающих его тканей.

Доказательная фитомедицина в педиатрии

В октябре 2020 г. Союз педиатров России провел цикл научно-образовательных онлайн вебинаров «Образовательные дни в педиатрии». В связи с обеспокоенностью педиатров всего мира проблемой полипрагмазии и избыточного назначения детям антибиотиков, в том числе при лечении вирусных инфекций, стремительным ростом устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, особенно во время пандемии COVID-19, отсутствием разработок новых противомикробных средств одной из особо актуальных стала тема «Доказательная фитомедицина и фармакотерапия в педиатрии», в рамках которой рассматривается применение натуральных лекарственных средств — фитопрепаратов, обладающих комплексным противовоспалительным и противоинфекционным действием, — как возможного альтернативного способа лечения и борьбы с нерациональной антибиотикотерапией для снижения роста антибиотикорезистентности. Необходимо подчеркнуть, что важнейшими условиями эффективного и безопасного применения таких лекарственных средств, как фитопрепараты, являются стандартизация лекарственного растительного сырья и совершенствование методов производственного контроля.

В своем докладе академик РАН профессор Л.С. Намазова-Баранова подробно рассказала о концепции фитониринга — инновационной технологии изготовления фармпрепаратов на основе лекарственных растений, **разработка, производство и исследование которых проводится с соблюдением международных стандартов надлежащей сельскохозяйственной практики (GACP), надлежащей лабораторной практики (GLP), надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей клинической практики (GCP)**, что **обеспечивает** постоянство состава биологически активных веществ и их доказанную эффективность. Также обсуждались строгие правила стандартизации процессов выращивания и сбора лекарственных растений, которые позволяют создавать уникальные лекарственные препараты. Например, при сравнении содержания экстрактов лекарственного сырья в препаратах компании Бионорика СЕ было установлено, что в разных партиях лекарства растительные экстракты определяются практически в идентичном количестве. То есть имеет место строго стандартизованное содержание действующего вещества, что свидетельствует о высоком качестве самого лекарственного препарата. Так, препарат BNO1201/1205 (Бронхипрет сироп / Бронхипрет ТП), в состав которого входят экстракты листьев плюща обыкновенного / первоцвета и травы тимьяна, в фармакологических исследованиях *in vivo* показал выраженное **противовоспалительное действие**, что было подтверждено снижением образования бокаловидных клеток и экспрессии генов *MUC5AC*. Также выявлен и бронхоспазмолитический эффект экстракта травы тимьяна. Кроме того, были продемонстрированы результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований как у взрослых, так и у детей с диагнозом «острый бронхит», подтверждающие очевидное преимущество фитопрепарата BNO1201/1205 в снижении приступов кашля по сравнению с плацебо (77,6 и 55,9% соответственно).

В своем докладе д.м.н. профессор Г.А. Новик уделил большое внимание основным принципам современной

доказательной фитотерапии и представил слушателям рекомендации Международного консенсуса в области аллергологии и оториноларингологии (ICAR 2018), Европейского согласительного документа по риносинуситу и назальным полипам (EPOS 2020), Руководства по риносинуситу Немецкого общества оториноларингологии, хирургии головы и шеи, **согласно которым при лечении острого синусита рекомендовано назначение фитотерапии**, в частности препарата BNO1016 (Синупрет экстракт), состоящего из уникальной комбинации 5 растений: корень горечавки, цветки первоцвета, трава щавеля, цветки бузины, трава вербены. Принимая во внимание результаты проведенных фармакологических исследований, было показано, что этот растительный лекарственный препарат обладает уникальным механизмом действия, воздействуя на каналы ионов хлора (CFTR) дыхательного эпителия, вызывая гидратацию фазы золя за счет повышения секреции хлорид-ионов и способствуя секретолитису и усилению мукоцилиарного клиренса. Доказано и противовирусное действие фитопрепарата с помощью теста на сокращение числа вирусных бляшек *in vitro*. Проведены многоцентровые рандомизированные клинические исследования препарата BNO1010 (Синупрет капли) у детей с диагнозом «острый риносинусит», на основании которых показано, что применение препарата усиливает противовирусный иммунный ответ (вследствие чего выраженность симптомов болезни в исследуемой группе регрессирует быстрее по сравнению с группой контроля), а в группе часто болеющих детей имеет место достоверное урежение частоты острых респираторных инфекций.

В своем сообщении к.м.н. врач-педиатр Т.Е. Привалова и врач-оториноларинголог И.В. Зеленкова осветили вопросы иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств фитопрепарата BNO1030/1035 (Тонзилгон Н), в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика лекарственного. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что BNO1030/1035 воздействует на врожденную иммунную систему, ускоряя фагоцитоз, активируя

клетки натуральные киллеры (NK cells), увеличивая их активность на 140%, вследствие чего повышается цитолитическая активность и усиливается выработка интерферона клетками миндалин. Выявлено, что данный фитопрепарат оказывает влияние и на гуморальное звено иммунитета, подавляет воспаление в дыхательных путях, ингибируя выработку хемокина IL 8. В клинических исследованиях было показано, что BNO1030/1035 в 8 раз снижает частоту острых респираторных вирусных инфекций и количество рецидивов болезни у детей с хроническим тонзиллитом и в 1,5–3,5 раза — заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей в организованных коллективах.

Таким образом, в настоящее время — век доказательной медицины — в арсенале педиатров имеют-

ся **фитопрепараты с доказанной эффективностью и безопасностью, которые включены в современные международные клинические рекомендации и могут применяться** как для лечения, так и для профилактики острых респираторных инфекций у детей. На основании проведенных исследований можно утверждать, что современные фитопрепараты, процесс производства которых стандартизован, обладают выраженными противовоспалительными и противомикробными, прежде всего противовирусными, эффектами, способствующими снижению продолжительности острых респираторных инфекций и вероятности развития бактериальных осложнений, что, несомненно, ведет к уменьшению бремени антибиотикорезистентности и профилактике нерационального применения антибиотиков.

Эмоленты в лечении атопического дерматита у детей

Одной из самых актуальных тем для обсуждения врачами не только в России, но и во всем мире на сегодняшний день является рост заболеваемости atopическим дерматитом, что и обсуждалось на онлайн-вебинаре Союза педиатров России «Актуальные вопросы детской аллергологии».

В своем докладе д.м.н. профессор Г.А. Новик акцентировал внимание слушателей на том, что, по данным некоторых исследований, до 80% детей с atopическим дерматитом имеют пищевую аллергию. Объяснением данному факту может быть теория транскутанного проникновения аллергенов. Это наиболее вероятный механизм развития сенсибилизации, а в дальнейшем и пищевой аллергии у детей с atopическим дерматитом. Известно, что сухость кожи приводит к нарушению целостности и дисфункции эпителиального барьера, появлению зуда, способствует проникновению различных веществ, в том числе аллергенов, через кожу. В клинических исследованиях, посвященных генетической природе возникновения atopического дерматита, было показано, что у детей с выявленным дефектом кожного белка филаггрина в 5 раз чаще развивается пищевая аллергия. Кроме того, были продемонстрированы результаты исследований у животных, которые доказывают, что длительная экспозиция на поврежденной коже пищевых аллергенов, таких как арахис и овальбумин яйца, увеличивает в ней синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина 4 и тимического стромального лимфопоэтина), а также специфических IgE-антител в крови. Напротив, через неповрежденный кожный барьер аллергены не проникают, и в дальнейшем формируется пищевая толерантность. Таким образом, по словам профессора Г.А. Новика, возможной профилактикой пищевой аллергии на сегодняшний день является постоянное использование эмульентов у детей с сухой кожей или atopическим дерматитом. Подтверждением данной гипотезы являются первые результаты рандомизированного контролируемого исследования PEBBLES, где уровень сенсибилизации к пищевым аллергенам был выражено ниже у детей, для ухода за кожей которых практически с рождения ежедневно применяли эмульнты: через 6 мес — 12,8% по сравнению с 22,9% в группе контроля ($p = 0,2$) и через 12 мес — 8,8% по сравнению с 19,4% ($p = 0,31$).

В своем докладе профессор Г.А. Новик уделил особое внимание лечению atopического дерматита, основой которого являются противовоспалительная терапия наружными глюкокортикостероидными средствами и ингибиторами кальциневрина, а также базовый уход за кожей увлажняющими средствами. Применение эмульнтов представляется важнейшей составляющей терапии и поддержания ремиссии atopического дерматита у детей. Известно, что постоянное использование увлажняющих средств позволяет снизить глюкокортикостероидную нагрузку на организм ребенка. Очень важно для успешного лечения atopического дерматита правильно подобрать эмульнт. Особенно хорошо с задачей поддержания целостности кожного барьера справляются эмульнты, которые не только увлажняют кожу, но и имеют некоторые противовоспалительные свойства. Подобными качествами обладают продукты компании La Roche-Posay (Ля Рош Позе). Одним из наиболее эффективных средств является бальзам Lipikar AP+M (Липикар AP+M), который давно применяется для ухода за кожей и поддержания ремиссии при atopическом дерматите у детей во всем мире. Недавно была усовершенствована формула данного эмульнта: в состав добавлен экстракт корня японского ландыша — микрорезил, а также сохранен уникальный ингредиент — лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* для нормализации микробиома кожи. Эти компоненты доказанно уменьшают образование биопленок и колонизацию кожи золотистым стафилококком. Давно известно, что микробиом кожи имеет ведущее значение в формировании atopического дерматита. Здоровый микробиом кожи подавляет рост патогенов, в частности золотистого стафилококка — триггера обострения atopического дерматита, активирует врожденный иммунитет и индукцию T-регуляторных лимфоцитов, влияет на гомеостаз кератиноцитов, в том числе на локальную продукцию ими кортизола, поддерживает целостность эпидермиса, регулирует продукцию цитокинов. Все это

приводит к естественному ингибированию воспаления. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что применение бальзама Lipikar AP+M (Липикар АР+М), содержащего инновационные активные компоненты, подавляет аллергическое воспаление в коже, выраженно уменьшает сухость. Также профессором Г.А. Новиком было отмечено, что идеальный эмомент не должен содержать парабены, пропиленгликоль, синтетические ароматизаторы, этиловый спирт, изопропила пальмитат. К сожалению, большинство средств по уходу за кожей их содержат — в отличие от средств гаммы Lipikar.

Дискуссию продолжил д.м.н. профессор Д.В. Заславский, который представил новые клинические рекомендации по ведению пациентов с atopическим дерматитом. Он уделит особое внимание особенностям строения кожи у детей, основным принципам дифференциальной диагностики и вопросам лечения atopического дерматита, а также представил данные фармакоэкономического анализа по данному заболеванию, его нагрузки на бюджет родителей и здравоохранение в целом. Несомненна эффективность применения эмоментов, местных противовоспалительных средств и системных препаратов (цитостатиков и генно-инженерных биологических препаратов) в лечении atopического дерматита у детей. Были озвучены данные о разработке новейших средств лечения тяжелого atopического дерматита — ингибиторов фосфодиэстеразы 4 и янус-киназ, а также новых иммунобиологических препаратов.

Как отметил профессор Д.В. Заславский, какой бы хорошей ни была системная терапия, основой лечения и поддержания ремиссии у детей с atopическим

дерматитом является применение эмоментов. Были представлены новые данные о линейке препаратов гаммы Lipikar (Липикар), средства которой, улучшая микробиом кожи, нормализуют ее pH, уменьшают зуд и восстанавливают кожный барьер. В докладе было отмечено, что данная серия эмоментов — практически единственная линейка, которая содержит всю гамму препаратов для ухода за сухой и очень сухой кожей ребенка. Например, очищающий крем-гель для лица и тела Lipikar syndet AP+ (Липикар синдет АР+) бережно очищает кожу и не раздражает глаза; масло для ванны Lipikar AP+ (Липикар АР+) обладает выраженным эффектом увлажнения после купания в жесткой воде. Также было уделено внимание двум средствам скорой помощи для кожи: первое — успокаивающий мульти-восстанавливающий бальзам Cicaplast B5 (Цикапласт B5), который способствует быстрому заживлению кожи и обладает антибактериальным действием, так как содержит пантенол, медь, цинк, марганец, и второе — Lipikar stick AP+ (Липикар стик АР+) — средство, которое быстро снимает зуд и избавляет детей от привычки расчесывать кожу.

Таким образом, в настоящее время в арсенале педиатров, аллергологов-иммунологов и дерматологов имеются высококачественные продукты для ухода за кожей детей, страдающих atopическим дерматитом. На основании проведенных исследований можно утверждать, что современные эмоменты обладают не только увлажняющими, но и некоторыми противовоспалительными, заживляющими, успокаивающими кожу свойствами, что, несомненно, может улучшить качество жизни детей с atopическим дерматитом.

Ценность иммунопрофилактики в период пандемии COVID-19

12 декабря 2020 г. Союз педиатров России провел научно-образовательный онлайн-вебинар с международным участием «Ценность вакцинации». Одно из пленарных заседаний было посвящено вопросам иммунопрофилактики вакциноуправляемых инфекций в период пандемии SARS-CoV-2.

В настоящее время эпидемия COVID-19 провозглашена ВОЗ текущей глобальной пандемией, унесшей более 1 660 000 человеческих жизней во всем мире. В условиях реализации мер, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции, эксперты Союза педиатров России настаивают на чрезвычайной важности продолжения проведения полноценной вакцинации детей.

Согласно руководящим принципам проведения мероприятий по иммунизации во время пандемии COVID-19, утвержденным ВОЗ, приостановление вакцинации даже на короткий период приведет к увеличению численности уязвимого населения и повысит вероятность распространения вакциноуправляемых инфекций. Вспышки заболеваний, предотвратимых с помощью вакцин, могут привести к росту заболеваемости и смертности в детской популяции, способствовать увеличению бремени для систем здравоохранения, испытывающих избыточную нагрузку в связи с мерами реагирования на новую коронавирусную инфекцию.

В своем докладе академик РАН профессор Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула приоритетную роль первичной вакцинации детей раннего возраста и уязвимых групп, преимущественно с использованием комбинированных вакцин. Падение уровня охвата рутинной иммунизацией в связи с пандемией COVID-19 более чем на 20% в январе-феврале 2020 г. (в сравнении с аналогичным периодом за 2019 г.) диктует необходимость разработки стратегии наверстывающей вакцинации.

Лектором подробно освещены основные принципы догоняющей схемы иммунизации и допустимые интервалы между введениями вакцин от инфекций, входящих как в национальный календарь профилактических прививок (НКПП), так и в календарь по эпидемическим показаниям.

Следует особо отметить, что в период пандемии COVID-19 плановая иммунизация должна проводиться не ранее чем через 2–4 нед после выздоровления от острого респираторного заболевания (в зависимости от его тяжести).

Ценность вакцинации в период пандемии была детально рассмотрена в отношении отдельных возбудителей вакциноконтролируемых инфекций. Доктор медицинских наук врач-инфекционист М.Р. Нагибина рассказала об особенностях эпидемической ситуации по менингококковой инфекции (МИ), сложившейся в Москве и Российской Федерации в целом.

За последние два года в эпидемиологии МИ отмечается высокий рост циркуляции возбудителя серогрупп А, С и высоковирулентного штамма W, что приводит к изменению клинических проявлений инфекции, затруднению диагностики и увеличению доли диагностических ошибок, связанных с развитием резидуальных осложнений у 20–40% заболевших.

По данным российских исследований, заболеваемость различными формами МИ среди детей в 10 раз превышает заболеваемость у взрослых, что послужило причиной внедрения обязательной вакцинации детей от 1 года до 6 лет включительно с преимущественным акцентом на организованные группы детей 3–6 лет. Данные меры отражены в публикации постановления Главного государственного санитарного врача по г. Москве от 09 января 2018 г. № 1 «О проведении профилактических прививок отдельным группам граждан против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям и дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятиях по менингококковой инфекции в г. Москве».

Годом позже на заседании экспертного совета Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики, проходившем в рамках I Национальной Ассамблеи по вопросам иммуно- и вакцинопрофилактики «Защищенное поколение», объединившей представителей медицинских и научных сообществ, общественности и государственной власти, было рекомендовано решить следующие задачи:

1) рассмотреть вопрос о внесении изменений в НКПП по эпидемическим показаниям по вакцинопрофилактике против МИ в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»;

2) при проведении вакцинации преимущественно использовать вакцины с наибольшим набором серогрупп возбудителя, позволяющим обеспечить максимальную эффективность иммунизации и формирование популяционного иммунитета.

Выступление профессора, доктора медицинских наук И.В. Бабаченко было посвящено возможностям и перспективам вакцинопрофилактики коклюша в современных условиях.

За последние два года уровень заболеваемости коклюшем в РФ вырос почти в 2 раза, несмотря на демонстрируемый высокий охват вакцинацией (96–98%). Как правило, превалируют в структуре госпитализированных больных коклюшем (более 50%) дети первого года жизни, которые наиболее тяжело переносят заболевание, осложняющееся возникновением пневмонии, ателектаза легких, геморрагического синдрома, а при крайне тяжелом течении завершающееся летальным исходом.

Рост заболеваемости коклюшем у детей 7 лет и старше связан с постепенным угасанием иммунитета к школьному возрасту и формированием неиммунной прослойки, что создает условия для циркуляции возбудителя.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ смертность детей первого года жизни от коклюша может быть значительно снижена при своевременном проведении мла-

денцам первичного курса иммунизации с использованием бесклеточных вакцин. С целью реактивации защиты у детей старшего возраста (в 6 и 14 лет), а также у взрослых требуется осуществление периодических бустеризаций от коклюша с использованием менее реактогенных бесклеточных вакцин.

Особое внимание было уделено стратегии кокон-иммунизации, подразумевающей защиту новорожденных и непривитых младенцев первого полугодия жизни путем вакцинации их близких контактов, являющихся источником инфекции.

Наиболее частым источником инфекции для новорожденного является мать, в связи с чем международные эксперты настаивают на вакцинации беременных во втором и третьем триместре, что представляется наиболее экономически эффективной стратегией для защиты от коклюшной инфекции женщин и их будущих младенцев.

Современная стратегия вакцинопрофилактики коклюша включает в себя максимальный своевременный охват профилактическими прививками детей первых двух лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарем, догоняющую иммунизацию детей, не привитых своевременно, а также проведение возрастных ревакцинаций против коклюша детей в 6–7 лет, 14 лет, подростков и взрослых каждые 10 лет с момента последней ревакцинации.

В заключительном докладе академика РАН профессора Н.И. Брико были изложены основные проблемы, возникающие при проведении вакцинации в условиях пандемии, а именно:

- 1) дефицит ресурсов служб здравоохранения из-за их перераспределения;
- 2) сложность в организации прививочной работы в условиях карантина;
- 3) отсутствие опыта проведения вакцинации в условиях пандемии;
- 4) ограничение в передвижении пациентов;
- 5) недостаточная осведомленность и беспокойство родителей в отношении вакцинации.

Тем не менее, отечественные и зарубежные специалисты не раз подчеркивали, что **режим карантина не является противопоказанием к проведению профилактических прививок.**

На сегодняшний день вопрос о проведении рутинной иммунизации детского населения приобретает все большую актуальность. Согласно данным фонда UNICEF и ВОЗ, около 94 млн детей в 68 странах мира находятся под угрозой заразиться возбудителями кори, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка. А из-за проблем в предоставлении медицинских услуг в 2021 г. число детских смертей может возрасти на 2 млн, а мертворождения — на 200 тыс.

Докладчиком приведены результаты приостановки плановой иммунизации — как за рубежом, так и у нас в стране. С марта 2020 г. большинство регионов РФ приостановили плановую вакцинацию среди детского населения, в связи с чем существенно снизилось количество привитых: против коклюша — на 30,4%, против полиомиелита — на 26,8%, против пневмококковой инфекции — на 33,6%, против дифтерии — на 30,4%.

А во время введения локдауна во Франции в марте 2020 г. более 50% детей первого года жизни, которые были заявлены ранее, не получили плановую вакцинацию от кори, краснухи, паротита и 23% младенцев не привиты пента- или гексавалентными вакцинами. 28 апреля 2020 г. французская Национальная академия медицинских наук настоятельно рекомендовала

как можно раньше провести догоняющую вакцинацию в соответствии с накопленным опытом и убедить родителей в гарантированном соблюдении барьерных мер и требований гигиены во врачебных кабинетах.

Итак, в условиях эпидемии COVID-19 приоритетное внимание следует уделять первичной вакцинации против таких инфекций, как коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит (в составе комбинированных вакцин), пневмококковой инфекции, а также кори, краснухи, паротита (в составе моно- и комбинированных вакцин). Следует продолжать вакцинировать новорожденных (согласно НКПП) в родильных домах. Вакцинация против пневмококка и сезонного гриппа должна иметь приоритетное значение для уязвимых групп населения.

Академик Н.И. Брико привел результаты международных исследований во взрослой популяции, согласно которым лица, получившие вакцину от гриппа и пневмококковой инфекции, имели более низкий уровень смертности от новой коронавирусной инфекции в сравнении с непривитыми.

Вирус SARS-CoV-2 вызывает высокозаразное заболевание с уровнем летальности 1,7–4% во всем мире. Профилактическая борьба с вирусом на территории РФ началась еще в августе 2020 г., когда НИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи была внедрена в использование раз-

работанная ранее первая в мире вакцина против COVID-19 — «Гам-Ковид-Вак», представляющая собой комбинированную векторную вакцину. В октябре 2020 г. в ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» разработана вторая вакцина — «ЭпиВакКорона», созданная на основе пептидных антигенов, а третья — цельновирионная вакцина ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН — проходит вторую фазу клинических испытаний.

Приоритетной вакцинации против новой коронавирусной инфекции подлежат работники медицинских организаций, образовательных учреждений, общественной сферы, военнослужащие. Не рекомендуется вакцинация лицам, перенесшим COVID-19 и имеющим защитные антитела, а также беременным, детям до 18 лет и лицам старше 60 лет.

В настоящее время продолжают клинические испытания вакцин против коронавирусной инфекции во всем мире.

В заключение хочется отметить, что пандемия одной инфекции не может быть основанием для приостановки мер профилактики другой. Доказательством этому служит тот факт, что в странах с низким охватом населения профилактическими прививками (в связи с возможностью присоединения коинфекции) смертность от COVID-19 в 16 раз выше.

Новые возможности управления аллергией у детей

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) принадлежит к числу наиболее эффективных и активно применяемых современных методов лечения аллергических болезней. АСИТ — это первый персонализированный метод лечения в аллергологии, суть которого заключается во введении в организм пациента причинно-значимых именно для него аллергенов. АСИТ способна изменять естественное развитие заболевания, предотвращать его прогрессирование, формирование осложнений, возникновение новой сенсибилизации.

Считается, что метод АСИТ был создан в 1911 г., а затем активно развивался и совершенствовался в странах Европы и США. В России АСИТ начали применять с 1960-х гг. благодаря трудам А.Д. Адо, его учеников и последователей. В течение многих лет АСИТ применялась преимущественно в форме инъекций. В настоящее время достойную альтернативу инъекционному методу составляют препараты для сублингвального (подъязычного) введения.

В рамках веб-школы «Жизнь без аллергии», проведенной Союзом педиатров России, состоялся симпозиум, посвященный новым возможностям управления аллергией у детей. С докладами выступили к.м.н. К.Е. Эфендиева, к.м.н. Ю.Г. Левина и к.м.н. А.А. Алексеева, были обсуждены показания и противопоказания к назначению, подчеркнуты уникальная эффективность и безопасность аллерген-специфической иммунотерапии как патогенетического метода лечения, представлены зарегистрированные в России в 2019 г. новые стандартизированные препараты для сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) в форме быстрорастворимых лиофилизированных таблеток, обладающих болезнью-модифицирующим эффектом.

В своем докладе К.Е. Эфендиева рассказала о глобальной медико-социальной проблеме — увеличении распространенности аллергических болезней, об основных подходах к их терапии (элиминация аллергенов, фармакотерапия, АСИТ, образовательные программы для пациентов), также были освещены основные принципы иммунорегуляции аллергических иммунных ответов, в том числе под влиянием АСИТ. В отличие от существующих симптоматических методов лечения аллергических заболеваний положительный эффект от АСИТ сохраняется в течение длительного периода (несколько лет). Преимущества АСИТ обусловлены терапевтическим действием, которое распространяется на все звенья аллергического ответа.

Важнейшим этапом ведения пациента в аллергологии является точная диагностика, позволяющая установить правильный диагноз, выявить причинно-значимый аллерген и сформулировать показания к проведению АСИТ. Идентификация индивидуального молекулярного профиля сенсибилизации позволяет определить показания и спрогнозировать эффективность аллерген-специфической иммунотерапии.

В своем докладе Ю.Г. Левина подробно отразила современные принципы молекулярной диагностики

в соответствии с руководством, разработанным экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI Molecular Allergology User's Guide). В клинической практике выделяют подход «сверху вниз» (top-down approach), который подразумевает последовательное изучение клинических симптомов, аллерготестирование с использованием экстрактов аллергенов и кожных прик-тестов, а затем, с учетом полученных данных, молекулярный анализ, а также подход «снизу вверх» (bottom-up approach), который предполагает использование на начальном этапе поликомпонентных чипов для молекулярной диагностики с большим набором аллергенов (Аллергочип — 112 компонентов из 52 источников). Объединяя указанные два подхода, эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) предлагают U-образный алгоритм (U-shaped approach), в соответствии с которым рекомендуется начинать с анализа клинических проявлений, физикального обследования, затем выполнять кожное аллерготестирование, оценку аллерген-специфических IgE-антител с экстрактами аллергенов и аллергенными молекулами, выбранными на основании полученных клинических данных. Далее, основываясь на полученных результатах, рекомендуется расширить спектр молекулярной диагностики для выявления потенциальных перекрестно-реагирующих аллергенов. Также в докладе были подробно отражены гомология аллергенов и кросс-реактивность.

А.А. Алексеева подробно рассказала о современных методах стандартизации препаратов для СЛИТ. Было показано, что на сегодняшний день стандартизация не унифицирована, нет единого образца или стандарта. Каждый производитель в разных странах разрабатывает собственную систему стандартизации и использует отличные от других единицы измерения, таким образом, разные составы экстрактов у производителей затрудняют сравнительную оценку потенции препаратов. В настоящее время фармацевтические компании используют стандартизацию аллергенов, которая основывается на четырех критериях: комплектность по составу белка, количественный подсчет мажорного аллергена в препаратах каждой партии, оценка потенции каждого образца (так называемая биологическая стандартизация аллергенов) и стандартизация «от серии к серии» (каждую новую партию сравнивают с внутренним «эталонным» образцом).

Европейское медицинское агентство (European Medical Agency — EMA) регулярно публикует рекомендации, в соответствии с которыми производятся иммунобиологические препараты в Евросоюзе, где четко прописаны требования к сырью, технологии производства, к клиническим исследованиям в области производства препаратов для АСИТ. Современными компания-

ми — производителями стандартизованных препаратов для АСИТ проведены крупнейшие исследования эффективности и безопасности таблетированных препаратов для СЛИТ, результаты которых легли в основу текущих рекомендаций, базирующихся на принципах доказательной медицины.

Для производства современных эффективных препаратов для СЛИТ запатентована технология Zydis, которая позволяет создавать быстрорастворимую лиофилизированную форму сублингвальной таблетки. Данная технология обеспечивает полную и эффективную доставку действующего вещества, а также максимально удобный для пациентов прием препарата в течение длительного срока (на основании исследования *in vitro*). Преимущества данной формы: не требует особых условий хранения, нет требований к водному режиму во время приема, не требует набора дозы, быстрое растворение под языком.

А.А. Алексеева рассказала о современных высокоэффективных препаратах, применяемых для СЛИТ, в виде лиофилизированной таблетированной формы: Гразакс® — экстракт аллергена пыльцы тимотеовки луговой (разрешен с 5 лет); Рагвизакс® — экстракт аллергенов пыльцы амброзии полыннолистной (разрешен с 5 лет); Акаризакс® — экстракт аллергенов клещей домашней пыли (разрешен с 12 лет). Далее был подробно представлен метаанализ с обзором более 25 клинических исследований с участием 8000 пациентов, в том числе три пятилетних проспективных клинических исследования, в которых было продемонстрировано, что препарат Гразакс® является первой глобальной «вакциной» против аллергии, разработанной в соответствии с требованиями нового законодательства, и ключевым продуктом для понимания уникального эффекта АСИТ как метода, модифицирующего течение болезни. Также был показан сравнительный анализ современных препаратов для проведения СЛИТ аллергенами пыльцы злаковых трав, которые зарегистрированы и могут использоваться на территории Российской Федерации.

В завершение А.А. Алексеева представила результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием более 4000 пациентов, в том числе детей в возрасте 5–17 лет, которые показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Рагвизакс® — экстракта аллергенов пыльцы амброзии полыннолистной.

Таким образом, АСИТ является важнейшим методом лечения аллергических болезней, а эффективность и безопасность современных лекарственных препаратов для проведения СЛИТ полностью соответствуют принципам доказательной медицины и подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях.

Антигистаминные препараты в практике педиатра

Известно, что важнейшая роль в патофизиологии аллергических болезней принадлежит биологически активному веществу гистамину. Один из симпозиумов веб-школы, проведенной Союзом педиатров России, был посвящен теме «Антигистаминные препараты в практике педиатра». Фармакологическое действие гистамина реализуется через стимуляцию гистаминовых рецеп-

торов. В настоящее время описано четыре типа рецепторов гистамина, связанных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), — H1, H2, H3 и H4, которые экспрессируются в разных типах клеток. Наиболее изученными среди них являются H1- и H2-рецепторы. В развитии аллергических реакций в основном участвуют H1-гистаминовые рецепторы, они экспрессируются во многих клетках, включая тучные, и участвуют в реакциях гиперчувствительности 1-го типа. В настоящее время накоплены данные о роли H4-гистаминовых рецепторов при аутоиммунных и аллергических болезнях. Препараты, воздействующие на H4-гистаминовые рецепторы, показали многообещающие эффекты в доклинических и клинических исследованиях при лечении ряда аллергических болезней. Рассматривается возможность применения данных препаратов при заболеваниях, связанных с хроническим зудом, а также при бронхиальной астме.

С докладами на симпозиуме выступили д.м.н., профессор О.В. Зайцева и д.м.н., профессор В.А. Булгакова, в своих презентациях они подробно рассказали о фармакологических эффектах и терапевтических показателях к назначению антигистаминных препаратов (АГП).

В.А. Булгакова в своем докладе отметила, что АГП 1-го поколения — неселективные агонисты H1-гистаминовых рецепторов — могут оказывать антихолинергический, анти- α -адренергический и антисеротониновый эффекты, обладают высокой липофильностью, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают седативный эффект, при длительном применении вызывают тахифилаксию. Лектор подчеркнула, что, несмотря на то, что препараты 1-го поколения применяются давно, они не проходили клинических исследований у детей и являются плохо изученными, обладают побочными эффектами. В Федеральных клинических рекомендациях и международных руководствах по лечению аллергического ринита и крапивницы препаратами выбора называются АГП 2-го поколения и указывается недопустимость применения АГП 1-го поколения при лечении данных патологий. В.А. Булгакова отметила, что АГП 2-го поколения не обладают побочными эффектами, свойственными АГП 1-го поколения, их преимущество заключается в наличии не только избирательного H1-блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта. В настоящее время существует сильная доказательная база с высоким уровнем доказательности для применения АГП 2-го поколения при аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите и крапивнице. Докладчик подчеркнула, что оптимальный АГП не метаболизируется в печени, эффективность его не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Примером такого препарата является цетиризин, эффективность и переносимость которого изучена в многочисленных длительных клинических исследованиях у детей с аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом и крапивницей, результаты которых были представлены на симпозиуме.

О.В. Зайцева в своем докладе рассказала об особенностях течения острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей с аллергией в анамнезе, подчеркнув, что дети, склонные к аллергии, болеют ОРИ чаще сверстников.

При обострении аллергических болезней, таких как аллергический ринит, крапивница, атопический дерматит, сопровождающийся зудом кожных покровов, на фоне ОРИ к терапии необходимо добавлять антигистаминные препараты последнего поколения.

Вакцинопрофилактика является эффективным и экономически доступным методом борьбы с инфекционными заболеваниями. Однако в России аллергические заболевания — наиболее частая необоснованная причина отсутствия вакцинации у детей первых двух лет жизни.

Отказ от вакцинации приводит к тому, что дети с аллергическими заболеваниями оказываются незащищенными от инфекций, которые протекают у них особенно тяжело (например, грипп, туберкулез, коклюш и др.) и нередко сопровождаются осложнениями. У детей с аллергическими заболеваниями и реакциями антигистаминные препараты второго поколения могут назначаться по показаниям в поствакцинальном периоде.

Среди АГП 2-го поколения докладчики выделили препарат Зиртек®. Цетиризин, действующее вещество препарата Зиртек®, является одним из наиболее широко изученных антигистаминных препаратов обоих поколений (1-го и 2-го).

Докладчики также подчеркнули более высокую эффективность оригинального препарата цетиризина — Зиртека® в сравнении с препаратами-дженериками, что было доказано в клинических исследованиях.

Таким образом, антигистаминные препараты являются важнейшей частью терапии аллергических болезней, в педиатрической практике предпочтение следует отдавать АГП 2-го поколения. Фармакологические характеристики антигистаминного препарата 2-го поколения Зиртек® — быстрое начало и продолжительность действия, специфичность к H1-рецепторам, воздействие не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции немедленного типа, эффективность, хорошая переносимость и возможность длительного применения, подтвержденные в многочисленных клинических исследованиях, а также наличие удобной капельной формы, разрешенной к назначению младенцам с 6 мес, — делают его препаратом выбора для лечения различных аллергических заболеваний у детей.

Прикладные аспекты иммунопрофилактики гриппа у детей и взрослых в период пандемии COVID-19

В ноябре 2020 г. Союз педиатров России провел научно-образовательный онлайн-вебинар «Вакцинопрофилактика на протяжении всей жизни». Одно из пленарных заседаний было посвящено вопросам вакцинопрофилактики гриппа в период пандемии SARS-CoV-2.

Сегодня во всем мире основное внимание сосредоточено на болезни COVID-19, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала вспышку коронавируса чрезвычайной ситуацией, которая приобрела пандемический характер. Вирус вызывает тяжелые формы заболеваний дыхательных путей и других органов и систем как у детей, так и у взрослых, особенно пожилого возраста.

Несмотря на чрезвычайную ситуацию с пандемией, актуальными остаются и другие болезни, в том числе, инфекционного характера. Поэтому крайне важным является продолжение проведения полноценной вакцинопрофилактики. Особенно актуальна в текущем сезоне иммунизация от гриппа. Многие специалисты сходятся во мнении, что грипп представляет собой большую опасность наряду с новой коронавирусной инфекцией, вызвавшей пандемию.

По данным ВОЗ, во всем мире грипп ежегодно поражает 5–10% взрослого населения и 20–30% детей. Также в последние годы эксперты ВОЗ не раз предупреждали об угрозе пандемии гриппа. Самый действенный способ защиты от гриппа и потенциально серьезных осложнений, вызванных гриппозной инфекцией, — ежегодная вакцинация. Основной задачей является создание более совершенных вакцин, содержащих эффективные адъюванты и антигены штаммов с пандемическим потенциалом.

В последние эпидемические сезоны, благодаря организации целенаправленной прививочной кампании и комплексным усилиям по информированию населения, существенно увеличен охват граждан вакцинацией против гриппа, что способствовало устойчивому снижению заболеваемости.

В своем докладе д.м.н., профессор С.М. Харит представила данные о том, что особенностью эпидемиологической ситуации в текущем сезоне является циркуляция вирусов гриппа А и В вместе с возбудителем COVID-19. Все противогриппозные вакцины готовят из актуальных для предстоящего сезона штаммов вирусов гриппа А и В согласно ежегодным рекомендациям ВОЗ. Это связано с высокой изменчивостью вируса гриппа. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения на текущий эпидсезон 2020–2021 гг., в состав противогриппозных вакцин включены следующие штаммы: вирус, подобный A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09; вирус, подобный A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2); вирус, подобный B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage); вирус, подобный B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage). Мировой опыт свидетельствует,

что вакцинированные пациенты защищены от гриппа, а если инфицируются, то переносят инфекцию гораздо легче и с гораздо меньшим числом осложнений.

По составу вакцины делятся на цельновирионные, сплит-вакцины, субъединичные и субъединичные с адъювантом. В отличие от сплит-вакцин субъединичные вакцины и субъединичные с адъювантом содержат очищенные поверхностные антигены вируса гриппа — гемагглютинин и нейраминидазу, выстроенные в имитирующую сам вирус гриппа форму, лишенную ядра, а потому незаразную. Антитела, которые образуются в результате вакцинации (гуморальный иммунный ответ), связываются с вирусом и обеспечивают его элиминацию из организма.

Вакцины для групп риска должны быть максимально безопасны и иммуногенны, повышение эффективности достигается за счет использования адъюванта в вакцине.

В соответствии со стандартными требованиями ВОЗ содержание гемагглютинина и нейраминидазы в вакцинах регламентировано уровнем до 15 мкг. Использование адъюванта позволяет снизить дозу антигена в вакцине без потери эффективности. По требованиям Европейской фармакопеи к составу гриппозных вакцин, количество антигенов может быть меньше 15 мкг, — в случае содержания в вакцинном препарате адъюванта.

Профессор С.М. Харит привела результаты ряда отечественных и международных исследований о роли адъювантных противогриппозных вакцин. Согласно представленным данным, наличие адъюванта в противогриппозных вакцинах способствует увеличению avidности (функциональной активности) антител у детей 3–8 лет, что является предиктором лучшего протективного иммунитета. Безопасность применения адъювантной вакцины от гриппа у детей не отличается от использования вакцины без адъюванта. При этом иммуногенность адъювантной вакцины выше как у групп риска, так и у привитых детей без отклонений в состоянии здоровья.

В отечественных исследованиях профессора М.П. Костинова и других было показано, что вакцины против гриппа активируют эффекторы клеточного иммунитета и индуцируют гуморальный иммунный ответ. Среди трех исследованных вакцин российского производства адъювантная вакцина, содержащая в своем составе азоксимера бромид, продемонстрировала наиболее высокую способность индуцировать клеточный ответ.

В заключение в докладе д.м.н., профессора С.М. Харит было отмечено, что повторные иммунизации противогриппозной вакциной, содержащей адъювант,

наиболее эффективны для создания долговременной иммунологической памяти.

Доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова к.м.н. И.В. Коновалов в своем сообщении на тему «Практические аспекты иммунопрофилактики гриппа у детей в период пандемии COVID-19» привел данные по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией во всем мире. В докладе были подробно представлены отличительные особенности заболевания гриппом у детей, проживающих на территории РФ, КНР и США, и показана сравнительная характеристика симптомов при гриппе и COVID-19. Среди госпитализированных детей пациенты с COVID-19 чаще сообщали о таких симптомах, как лихорадка, головная и мышечная боль, рвота и диарея. Частота респираторных симптомов — кашля и затрудненного дыхания — практически не различалась. Однако в ряде случаев было отмечено, что у детей после перенесенного COVID-19 развивался мультисистемный воспалительный синдром, который проявлялся спустя 2–8 нед после первичного инфицирования. При этом наблюдалось поражение практически всех органов и систем. Случаи более тяжелой инфекции наблюдаются также при коинфицировании SARS-CoV-2 и гриппа.

Докладчиком был поднят вопрос о категории граждан, подлежащих вакцинации от гриппа в первую очередь. Особое внимание было уделено вакцинопрофилактике гриппа у беременных. Материнское инфицирование вирусом гриппа является причиной развития антенатальной гибели ребенка, младенческой смерти и риска развития врожденной патологии. Дети раннего возраста находятся в высокой группе риска по развитию осложнений и увеличению частоты госпитализаций в связи с заражением вирусом гриппа. Поэтому в соответствии с рекомендациями ВОЗ вакцинация беременных женщин против гриппа является приоритетной.

В докладе были представлены результаты многоцентровых эпидемиологических наблюдательных исследований, посвященных оценке эффективности иммунизации адъювантной вакциной с азоксимера бромидом в организованных детских и взрослых коллективах в сравнении с непривитыми. Было показано, что данная вакцина снижает заболеваемость гриппом в когорте привитых по сравнению с непривитыми в 2,2 раза у взрослых и в 3 раза у детей, а заболеваемость ОРВИ — в 1,9 раза у взрослых и в 2,3 раза у детей.

В рамках широкомасштабного эпидемиологического исследования в Свердловской области с участием 400 тыс. детей было показано, что адъювантная противогриппозная вакцина при охвате прививками более

80% снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ привитых детей дошкольного возраста в 8,3 раза, а школьников — в 6,7 раза по сравнению с непривитыми.

В своем сообщении д.м.н., профессор М.П. Костинов осветил вопросы вакцинации против гриппа взрослых из групп риска по тяжелому течению новой коронавирусной инфекции. Как правило, в группы риска по инфицированию гриппом входят пожилые люди, пациенты с нарушениями в состоянии здоровья, беременные, дети раннего возраста.

В период эпидемий гриппа риск смерти у пациентов с хроническими болезнями легких возрастает в 120 раз, а при сочетании сердечно-сосудистой патологии с заболеваниями органов дыхания — более чем в 400 раз. Даже при благоприятном течении гриппа у переболевшего в течение 2–4 нед сохраняется риск возникновения осложнений, связанных с дефектами в иммунной системе, и, как следствие, повторного развития инфекционного процесса либо обострения сопутствующего заболевания.

На примере проведенных исследований докладчик вновь подтвердил эффективность противогриппозных вакцин, содержащих адъювант, у взрослых. Иммуноадъювант азоксимера бромид, входящий в состав вакцины против гриппа, значительно повышает активность регуляторных Т-клеток, которые играют важную роль в механизмах предупреждения гиперактивации иммунной системы.

В настоящее время есть все основания полагать, что азоксимера бромид в форме монопрепарата будет необходимым компонентом терапии пациентов COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания, поскольку у них сохраняется риск развития цитокинового шторма. Лекарственный препарат азоксимера бромид внесен в клинические рекомендации Словакии для лечения пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше, имеется первый положительный опыт его применения не только в России, но и в других странах.

В заключение хочется отметить, что в период пандемии COVID-19 очень важно активно продолжать иммунизацию от вакциноуправляемых инфекций. Педиатры и другие медицинские работники всего мира пришли к выводу, что на сегодняшний день грипп как для взрослых, так и детей представляет не меньшую угрозу, чем COVID-19. Вакцины против респираторных инфекций, в частности гриппа, могут содержать в своем составе адъюванты. Эти вещества усиливают не только гуморальный, но и клеточный иммунитет, внося весомый вклад в формирование неспецифической защиты.

Встреча по проблемам пищевой аллергии и анафилаксии FAAM

16–17 октября 2020 г., несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, вызванную глобальной пандемией COVID-19, прошла онлайн-конференция Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, посвященная пищевой аллергии и анафилаксии (EAACI FAAM), объединённая с Европейским консорциумом по применению проточной цитометрии в аллергологии (EUROBAT).

Ведущие аллергологи со всего мира обсудили новейшие и будущие разработки в области пищевой аллергии и поделились своими знаниями с международной аудиторией.

В ходе прошедшего мероприятия активно обсуждались вопросы пищевой аллергии: возможности ее профилактики, диагностики, а также лечения. Кроме того, много докладов было посвящено проблемам вскармливания детей раннего возраста, питания беременных и кормящих женщин. В настоящее время продолжаются активные исследования свойств и отдельных компонентов грудного молока с целью усовершенствования его заменителей.

В последние годы достигнуто значительное расширение возможностей аллергодиагностики, которая позволяет определять причинно-значимый аллерген вплоть до молекулярного состава, предсказать характер течения аллергопатологии, обозначить возможности и перспективы лечения, а также выявить перекрестную сенсibilизацию. Еще одним инновационным результатом в области лабораторной диагностики стало широкое применение теста активации базофилов, который, по современным данным, может помочь не только установить диагноз, но и оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

Проведение АСИТ при пищевой аллергии является актуальным направлением современной аллергологии. Различные схемы и методики активно изучаются в исследовательских центрах по всему миру, но, к сожалению, несмотря на определенные положительные результаты, до настоящего времени не существует единого стандартизированного подхода.

Ниже приведены наиболее интересные результаты, которые были представлены на конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, посвященного пищевой аллергии (EAACI FAAM-EUROBAT 2020).



Профилактика пищевой аллергии

1. В настоящее время в странах Европы около 8% школьников страдают пищевой аллергией (ПА): в первые два года жизни наиболее распространенными аллергенами являются куриное яйцо, молоко, реже — арахис и другие орехи.
2. В качестве профилактики ПА у детей с высоким риском развития аллергии в возрасте 4 мес не показаны какие-либо диетические ограничения. Однако, в то же время, таким детям не желательны активное введение высокоаллергенных продуктов, таких как молоко, яйцо, арахис.
3. В настоящее время существует группа исследований аллергии и развития толерантности к арахису, объединенных названием LEAP («Learning Early About Peanut»), проводимой группой Immune Tolerance Network (ITN). ITN — это научная группа, основной фокус работы которой направлен на изучение развития иммунной толерантности. Она включает в себя различных ученых, занимающихся лечением аллергии и астмы, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 1 типа, а также трансплантацией органов и тканей. В рамках проекта LEAP было изучено развитие толерантности к арахису у детей из группы риска. В исследование были включены дети от 4 до 11 месяцев с тяжелым атопическим дерматитом и/или аллергией к куриному яйцу. У всех участников на момент включения не было сенсibilизации к арахису (результаты кожной скарификационной пробы к арахису ≤ 4 мм). В ходе проведения исследования дети получали 6 г арахиса в неделю, что эквивалентно 24 орехам. Допускалось употребление продукта не менее чем в 3 приема. К возрасту 5 лет в исследуемой группе наблюдалось на 80% меньше детей с сенсibilизацией к арахису.
4. В Великобритании было проведено исследование по изучению толерантности — EAT («Enquiring About Tolerance»). Целью данного наблюдения стало изучение возможности раннего введения высокоаллергенных продуктов детям на грудном вскармливании (ГВ). В первой группе дети находились на ГВ до 3 мес, затем начиналось последовательное введение 6 продуктов прикорма: молоко, арахис, вареное куриное яйцо, кунжут, белая рыба, пшеница. Во второй группе дети находились исключительно на ГВ до 6 мес, согласно национальным рекомендациям. Период наблюдения составил 3 года. Результаты исследования показали, что раннее введение продуктов прикорма было труднодостижимо, но, тем не менее, абсолютно безопасно.

В отношении арахиса было выявлено, что раннее введение способствует развитию толерантности. В исследуемой группе не было отмечено ни одного случая развития сенсибилизации. В контрольной группе распространенность сенсибилизации составила 2,5%.

5. Известно, что аллергенность яйца зависит от степени его кулинарной обработки. Раннее введение может способствовать профилактике развития аллергии. Однако подобной корреляции не отмечено для рыбы и пшеницы.
6. В исследованиях было показано, что после употребления куриного яйца его аллергены сохраняются в составе домашней пыли, а также в постели ребенка на протяжении 48 часов.
7. Исследование аллергенов персика и распространенности сенсибилизации к ним в различных странах показало, что аллергены rPRU p1 и rPRU p3 более характерны для стран Европы, а rPRU p7 и rCup a7 — для Японии. При этом в ходе исследования было зафиксировано, что профиль сенсибилизации к ним может отличаться внутри региона. Всего было исследовано 7 молекул, но именно rPRU p1 — наиболее изучаемая.
8. Подтверждена роль олигосахаридов грудного молока в предотвращении формирования пищевой аллергии. Наиболее вероятным механизмом их действия является влияние на регуляторные Т-клетки, что может тормозить развитие сенсибилизации и способствовать формированию толерантности.
9. Введение даже на короткое время смеси на основе БКМ, вероятно, повышает риск развития АБКМ, поэтому не может быть рекомендовано в качестве профилактики.
10. Применение у беременных и кормящих женщин витаминов, рыбьего жира, про-, пре- и синбиотиков, а также эмолентов в настоящее время имеет низкую доказательную базу в отношении профилактики аллергии у ребенка.



АСИТ пищевыми аллергенами

1. По результатам представленных наблюдений наиболее частыми причинами для отказа от продолжения АСИТ с пищевыми продуктами среди врачей являются нехватка времени, недостаточная удовлетворенность пациентов отсутствием быстрого эффекта, риск развития нежелательных явлений. Кроме того, до 70% пациентов теряют полученный эффект после прекращения АСИТ.
2. Низкая приверженность со стороны пациента — еще одна причина неэффективности АСИТ: в исследованиях большинство пациентов прекратили терапию через 3 года или ранее вне зависимости от метода введения аллергена.
3. Наиболее часто в исследованиях для АСИТ применяли молоко, яйцо, арахис.
4. Несмотря на имеющиеся результаты исследований, стандартные показания для проведения АСИТ с пищевыми аллергенами до настоящего времени не сформулированы. В Европейских центрах в 40% тяжелая астма не являлась препятствием для проведения АСИТ с пищевыми аллергенами. В 50% эозинофильный эзофагит также не рассматривался в качестве противопоказания.
5. Изучение безопасности АСИТ с пищевыми аллергенами показало, что нежелательные явления чаще развиваются в период набора дозы, при этом всегда необходимо учитывать индивидуальный риск анафилактической реакции. Сублингвальная иммунотерапия безопаснее, чем оральная, но может быть менее эффективной: подкожное введение аллергена (арахиса) в исследованиях потребовало введения адреналина.
6. Для оценки и мониторинга эффективности АСИТ в исследованиях использовался тест активации базофилов. Кроме того, данный тест применяли вместо провокационного при лекарственной аллергии, в частности на антибактериальные препараты, миорелаксанты, контрастные вещества. Тест активации базофилов применялся в качестве диагностического метода для определения профессиональных аллергенов, ядов насекомых, а также при некоторых формах аллергического ринита.
7. На фоне проведения пероральной АСИТ пищевыми аллергенами в исследованиях зафиксирована супрессия базофилов. Результаты теста активации базофилов с использованием Ara h2 коррелирует с клиническим эффектом АСИТ с арахисом, что обусловлено снижением реактивности базофилов. При этом повышение специфических IgG₄ на фоне АСИТ с арахисом не коррелирует с эффективностью терапии.
8. Новым изучаемым подходом к проведению подкожной АСИТ при пищевой аллергии является использование рекомбинантных пептидов.

Знаменательные и юбилейные даты истории педиатрии России 2021 года¹

300 лет

Со дня выхода Указа Петра I об устройстве в Москве госпиталей для незаконнорожденных младенцев (1721).

250 лет

Со дня учреждения Воспитательного дома в Петербурге и Родильного института при нем.

175 лет

Со дня выхода книги «Друг матерей, или Полное руководство, как предупреждать, распознавать детские болезни и лечить их» (Грум-Гржимайло К.И., 1846).

125 лет

Со дня выхода первого отечественного педиатрического журнала «Детская медицина» (1896–1905).

125 лет

Со дня организации Высших научных курсов воспитательниц и руководительниц физического образования, организованные П.Ф. Лесгафтом в Петербурге (1896).

125 лет

Со дня организации Японского педиатрического общества (Токио, 1896).

100 лет

Со дня выхода Декрета Совета Народных Комиссаров РСФСР «О детском питании» (1921, 22 июля).

100 лет

Со дня выхода Декрета Совета Народных Комиссаров РСФСР «Об охране здоровья подростков и детей» (1921, 15 сентября).

75 лет

Со дня выхода книги «Бруцеллез у детей» (О.Д. Соколова-Пономарева, 1946).

50 лет

Со дня выхода книги «Детская эндокринология» (М.А. Жуковский, 1971).

50 лет

Со дня выхода книги «Наследственные болезни у детей» (Л.О. Бадалян, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев, 1971).

¹ Составители: ведущий научный сотрудник, к.и.н. Егорышева И.В., старший научный сотрудник, к.и.н. Шерстнева Е.В. (Отдел истории медицины ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» / FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health»); otdestorii@rambler.ru

225 лет

Со дня рождения Степана Фомича ХОТОВИЦКОГО (1796–1885, род. в мест. Красилов Старокопанинского уезда Волынской губернии), отечественного акушера и педиатра, одного из основоположников педиатрии в России. Создал (1836) в Медико-хирургической академии в Петербурге и возглавил (1836–1847) самостоятельную кафедру акушерства с учением о женских и детских болезнях. Автор около 30 печатных работ по акушерству, женским болезням, педиатрии, инфекционным болезням и гигиене. Его фундаментальный труд «Педиятрика» (1847) — первое в России руководство по педиатрии. Внес вклад в развитие в стране гигиенической науки. Был редактором «Военно-медицинского журнала» (1833–1839).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; БСЭ. 3-е изд.; БРЭ; Биктимиров В.В., Шевчук С.Н. Новые данные о жизни и деятельности С.Ф. Хотовицкого // Сов. здравоохран. 1989. № 5. С. 70–73; Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. Первый русский педиатр С.Ф. Хотовицкий // Фельдшер и акушерка. 1987. № 2. С. 58–61.

150 лет

Со дня рождения Корнелии Катарини ДЕ ЛАНГЕ (C.C. De Lange 1871–1950), нидерландского педиатра. Дала подробное описание врожденного системного заболевания (впервые описанного в 1916 г. В. Брахманом) с комбинацией множественных дегенеративных аномалий (1938, синдром де Ланге I). В 1934 г. детально описала врожденную мышечную гипертрофию и врожденное поражение головного мозга, впервые представленные Ф. Бруком (синдром Брука – Де Ланге).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд. Т. 7. С. 89. Де Ланге синдромы; Wie is dat? Gravenhage, 1948.

100 лет

Со дня рождения Галины Николаевны СЕРДЮКОВСКОЙ (1921–2004, род. в Москве), российского гигиениста, академика РАМН. С 1963 по 1996 г. — директор НИИ гигиены детей и подростков. Научные труды посвящены изучению влияния факторов окружающей среды на развитие, формирование и здоровье человека в детском и подростковом возрасте, в частности в условиях Крайнего Севера и Сибири, разработке гигиенических аспектов проектирования и оборудования школ и детских учреждений, исследованию гигиены физического воспитания и спорта; проблемам профессиональной ориентации и профессионального отбора подростков. Удостоена премии им. Ф.Ф. Эрисмана за монографию «Социальные условия и состояние здоровья школьников» (1979).

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; Психогигиена детей и подростков. М.: Медицина, 1985. 224 с. (Совместно с др.); Здоровье, развитие, личность. М.: Медицина, 1990. 332 с. (Совместно с др.).

Лит.: Г.Н. Сердюковская // 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004.

80 лет

Со дня рождения Валерия Юрьевича АЛЬБИЦКОГО (род. 14 апреля 1941 г. в Казани), российского педиатра и историка медицины.

В.Ю. Альбицкий — известный ученый, внесший значительный вклад в изучение состояния здоровья, инвалидности и смертности детского населения Российской Федерации, а также в изучение истории отечественной медицины. Один из основоположников социальной педиатрии в нашей стране. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки Российской Федерации и Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 520 научных публикаций, в том числе 60 книг и учебных пособий, имеет несколько свидетельств о регистрации программ для ЭВМ. Им подготовлено 23 доктора и 49 кандидатов медицинских наук.

Соч.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. 1986. (соавт. А.А. Баранов). История Казанского государственного медицинского университета. 2006 (совместно с др.); История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук. 2013 (соавт. Баранов А.А., Шер С.А.); Актуальные проблемы социальной педиатрии. Избранные очерки. Изд. 2-е, доп. 2020.

80 лет

Со дня рождения Александра Александровича БАРАНОВА (род. 15 июля 1941 г. в деревне Арзаматово Шарангского района Кировской области), российского педиатра, академика РАН (член Президиума РАМН 2014–2018 гг.).

С 1979 г. — директор Горьковского НИИ педиатрии. В 1987–1992 гг. — заместитель (с 1990 г. — 1-й заместитель) министра здравоохранения СССР. С 1989 г. — заведующий кафедрой детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и одновременно президент Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка, директор НИИ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи. С 1998 по 2018 г. — директор Научного центра здоровья детей РАМН (с 2017 г. — Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей МЗ РФ). С 2004 г. — главный внештатный специалист педиатр МЗ РФ.

Основные научные исследования посвящены фундаментальным проблемам роста и развития детей, разработке новых технологий диагностики и лечения болезней органов пищеварения, профилактике социально значимых болезней детей и подростков, снижению младенческой смертности в стране. Главный редактор журналов «Российский педиатрический журнал», «Вопросы современной педиатрии». Член Научного совета при Совете безопасности РФ, член Совета при Президенте РФ по науке, технологиям и образованию. Лауреат премий РАМН имени Н.Ф. Филатова за лучшую научную работу по педиатрии и имени А.А. Богомольца за лучшую научную работу по патологической физиологии, премии Правительства РФ в области науки и техники.

Соч.: Пропедевтика детских болезней: учебник. М.: Медицина, 1998. (Совместно с др.); Здоровье детей России: (Состояние и проблемы). М., 1999. (Совместно с др.); Детские болезни: учебник. М.: Медицина, 2001.

(Совместно с др.); Здоровье, обучение и воспитание детей: История и современность (1904–1959–2004). М., 2006. (Совместно с др.); Пути оптимизации стационарной помощи детям. М., 2006. (Совместно с др.); Смертность детского населения России. 3-е изд. — М., 2009. (соавт. В.Ю. Альбицкий).

Лит.: А.А. Баранов // 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004. С. 348–349; БРЭ.; Альбицкий В.Ю. К юбилею академика РАМН А.А. Баранова // Вестник РАМН. 2011. №6. С. 5–7.

80 лет

Со дня рождения Николая Николаевича ВАГАНОВА (род. 24 октября 1941 г. в гор. Родники Ивановской области), российского педиатра, известного организатора здравоохранения. 1987–1989 гг. — заместитель начальника Главного управления лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава СССР. 1989–1996 — заместитель министра здравоохранения РСФСР/РФ. С 1991 г. — заведующий кафедрой медико-социальных проблем охраны материнства и детства Российской медицинской академии последипломного образования. В 90-е гг. внес весомый вклад в разработку стратегии службы охраны материнства и детства. Возглавляя с 1998 по 2016 г. Республиканскую (ныне Российскую) детскую клиническую больницу (РДКБ), создал Ассоциацию детских больниц России, основал научно-практический журнал «Детская больница». За годы работы в РДКБ удалось значительно улучшить все основные показатели деятельности больницы: в 4 раза снизить летальность, увеличить число госпитализаций детей из регионов России с 10 до 20 тыс. в год. Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 190 научных публикаций, 5 монографий.

80 лет

Со дня рождения Валерия Тимофеевича МАНЧУКА (род. 7 июня 1941 г. в селе Абан Абанского района Красноярского края), российского педиатра, члена-корреспондента РАН. В 1976–1989 гг. — руководитель отделения и одновременно (1989–1992) заместитель директора, с 1992 г. — директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Научные исследования посвящены вопросам адаптации детского организма к экстремальным условиям высоких северных широт, особенностям формирования здоровья детей коренного и пришлого населения Сибири и Севера.

Соч.: Особенности вакцинопрофилактики кори в условиях Крайнего Севера // Сибирский мед. журнал (Иркутск). 2002. № 6. С. 74–78; Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика. Новосибирск: Наука, 2005. (Совместно с др.); Дети Севера: проблемы психического здоровья. Иркутск, Красноярск, 2006. (Совместно с др.). Лит.: 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004. С. 461.



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2021 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва	congress2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская конференция «Клиническая электрокардиография в педиатрии»	29 апреля	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	апрель–май	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: rychkova.nc@gmail.com
Школа педиатра: орфанные заболевания	май	Региональное отделение в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Бореева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Всероссийская конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания в практике педиатра и терапевта»	27 мая	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить», посвященная пациентам с иммунодефицитными состояниями и пациентам пожилого возраста	03 июня	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru

Уральский форум «Здоровая семья — здоровая Россия»: вопросы междисциплинарного взаимодействия во имя охраны здоровья подрастающего поколения	июль	Свердловское областное региональное отделение	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна: vachlova-61@mail.ru
Первый съезд педиатров Приволжского федерального округа	июль	Нижегородское региональное отделение	Нижний-Новгород	taras.al@mail.ru
VI Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить», посвященная школьной медицине и гриппу	26 августа	Союз педиатров России совместно с Томским региональным отделением	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	сентябрь	Союз педиатров России	Томск	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональный образовательный онлайн-проект «Педиатр педиатру»: школы педиатрии — традиции, опыт, инновации	октябрь	Свердловское областное региональное отделение	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна: vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: болезни с мультисистемным поражением	октябрь	Региональное отделение в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Борачева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей»	21 октября	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com
VI Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	21–22 октября	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru
Всероссийская конференция «Редкий случай»	02 декабря	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru



Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»



ВРОЖДЕННАЯ АНИРИДИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ СИНДРОМЫ. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Авторы: Намазова Л.С., Зинченко Р.А., Суханова Н.А. и др.

М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 82 с.

Эта брошюра для тех, кто хочет знать, что такое врожденная аниридия, а также какими могут быть ее синдромальные проявления; с чем сталкивается пациент с данным заболеванием; какие органы и системы поражаются при данной патологии и как это лечить.

После рождения ребенка с аниридией помимо глобальных вопросов, которые необходимо решать под наблюдением специалистов, родителей волнует множество практических моментов, например: как видит ребенок, какие органы и системы организма поражены, у каких докторов нужно наблюдаться и какие обследования проводить. В брошюре можно найти практические советы разных специалистов, а также узнать генетическую природу данного заболевания. Издание рекомендовано для пациентов, родителей, учителей и воспитателей детских учреждений, а также для всех читателей, интересующихся вопросами врожденной аниридии.



О ПЕДИАТРИИ, О СЕБЕ И НЕ ТОЛЬКО...

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 148 с.

Автор подробно освещает свой творческий путь от педиатра сельской больницы до руководителя педиатрической службы Советского Союза и директора ведущего в стране учреждения — Научного центра здоровья детей. Красной нитью в книге проходит мысль о том, что в стране была создана самая прогрессивная и эффективная модель оказания медицинской помощи детскому населению, которая в трудные постсоветские годы предотвратила рост смертности и заболеваемости детей. Книга содержит ряд выступлений автора, которые дают представление о его понимании развития педиатрической науки и практики.



МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ

Авторы: А.В. Пашков, И.В. Наумова, И.В. Зеленкова

В брошюре представлен обзор наиболее востребованных методов исследования слуха у детей. Последовательность описания методик соотносится с возрастом ребенка начиная с периода новорожденности. Первый раздел посвящен вопросу аудиологического неонатального скрининга. Также приведены другие актуальные аудиологические методы, позволяющие получать информацию о состоянии органа слуха и слухового анализатора и применять полученные данные для лечения и слухоречевой реабилитации детей с тугоухостью. В заключительных разделах описаны субъективные аудио-логические тесты. Методика тональной пороговой аудиометрии является базовым тестом для оценки слуховой функции. Описанные речевые тесты позволяют оценивать коммуникативные навыки и показывать эффективность проведенного слухопротезирования или кохлеарной имплантации с последующей слухоречевой реабилитацией пациента.

Брошюра предназначена для врачей сурдологов-оториноларингологов, отоларингологов, неонатологов и педиатров, а также для студентов медицинских вузов и ординаторов.

По вопросам приобретения обращайтесь в издательство «ПедиатрЪ»

E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27, Вильма Саакян



XXIII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» совместно с I КОНФЕРЕНЦИЕЙ ПО СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ

5–7 марта 2021 года | www.congress-pediatr-russia.ru

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I Конференцией по социальной педиатрии.

В рамках конгресса состоится также II Всероссийская конференция детских дерматологов, II Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья», III Всероссийский Форум «Волонтеры — детям России», III Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей», V Национальная Ассамблея «Защищенное поколение», IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», X Евразийский форум по редким болезням, XI Форум детских медицинских сестер и XIV Международный форум детских хирургов и травматологов-ортопедов.

Программа конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, в том числе первичной, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные проблемы педиатрии, в том числе касающиеся новой коронавирусной инфекции.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования участники конгресса будут обеспечены **12 образовательными кредитами**.

На церемонии открытия конгресса — 5 марта 2021 года — будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2020 года»
- «Детская медицинская сестра 2020 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2020 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2020 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2020 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»

На церемонии закрытия конгресса — 7 марта 2021 года — будут подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**.

К участию в конкурсах приглашаются все желающие. Подробная информация об участии в конкурсах размещена на сайте www.congress-pediatr-russia.ru.

Заявки принимаются:

- на публикацию тезисов — **до 7 февраля 2021 г.** в электронной форме на сайте www.congress-pediatr-russia.ru
- на доклады и симпозиумы — **до 7 февраля 2021 г.** на электронный адрес congress2021@pediatr-russia.ru
- на участие в конкурсах «Детский врач 2020 года», «Детская медицинская сестра 2020 года», «Медицинская организация педиатрического профиля 2020 года», «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2020 года», «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2020 года» — **до 15 февраля 2021 г.** на электронный адрес konkurs@pediatr-russia.ru
- на участие в конкурсе «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии» — **до 15 февраля 2021 г.** на электронный адрес konkurs@pediatr-russia.ru
- на **Конкурс научных работ молодых ученых** — **до 15 февраля 2021 г.** в электронной форме на сайте www.congress-pediatr-russia.ru

Информацию по вопросам участия в конгрессе и выставке можно получить по телефонам в Москве:

+7 (495) 681-76-65, +7 (499) 132-02-03,

а также на сайтах:

www.congress-pediatr-russia.ru, www.spr-journal.ru, www.academypediatrics.ru,

www.pediatr-russia.ru

e-mail: info@pediatr-russia.ru

