

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.,
член-корр. РАН;
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;
Эрих Й., проф.

Научный редактор

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН;
Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.;
Слепцова Т.В., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru
www.spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Редколлегия

Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф.

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Баранов К.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., проф.

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Новиков П.В. (Москва), д.м.н., проф.

Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН

Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Сухарев А.Г. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф.

Школьникова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

529

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 6

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-30-43



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

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 «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574
для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 542 А.С. Островская
РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ АВТОРА: ЗАЧЕМ?
- 547 И.А. Деев
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: ЧИТАТЕЛЬ РЕШИТ САМ
- 548 М.М. Костик
НЕРАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ ИЛИ СОБЛЮДЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИКИ — ЧТО ВАЖНЕЕ?
- 549 Т.В. Куличенко
РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ, ИЛИ ЧТО НАМ ЗА ЭТО БУДЕТ?

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 550 В.Ю. Альбицкий
О РУКОВОДИТЕЛЯХ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 556 Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, Н.Н. Семёнова, Н.Г. Звонкова, Т.Н. Степанова, Т.В. Бушуева, В.А. Скворцова, Е.А. Рославцева, И.М. Гусева
СКВАШЕННЫЕ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ
- 562 Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Л.М. Кузенкова, Т.В. Подклетнова, М.А. Бабайкина, А.В. Аникин, Г.В. Кузнецова, Л.А. Осипова, К.В. Жердев
ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ I ТИПА
- 568 Е.Г. Кондюрина, В.В. Зеленская
ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
- 576 М.М. Костик
ПРИМЕНЕНИЕ АНАКИНРЫ У ПАЦИЕНТОВ С КРИОПИРИНАССОЦИИРОВАННЫМИ ПЕРИОДИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ И ДРУГИМИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
- 584 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРИНЦИПАХ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
- 590 Л.С. Намазова-Баранова, О.В. Гинтер, Т.А. Полунина, И.В. Давыдова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Н.В. Журкова, Т.Я. Мосьпан
СИНДРОМ ДЕЛЕЦИИ 22Q11.2: СИМПТОМЫ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
- 596 В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Н.Н. Семёнова, Т.В. Бушуева, Е.А. Рославцева, Т.Н. Степанова, И.М. Гусева, М.В. Ходжиева
САХАР И СОЛЬ В ПИТАНИИ РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА: ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ
- 604 С.Е. Украинцев
ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ: ОТ ИММУНОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ ДО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 610 О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Е.В. Щепкина, У.М. Лебедева, В.И. Фурцев, Я.Я. Яковлев, Л.Н. Софронова, Л.А. Даутова, О.В. Нодвикова, А.Л. Карпова, Н.В. Ключева
ИНФОРМИРОВАННОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ, МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И КОНСУЛЬТАНТОВ ПО ГРУДНОМУ ВСКАРМЛИВАНИЮ В ВОПРОСАХ ДОНОРСТВА ГРУДНОГО МОЛОКА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 619 С.И. Мельник, Н.Н. Власов, М.В. Пиневская, Е.А. Орлова, С.В. Старевская, И.Ю. Мельникова
ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА У ДЕТЕЙ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 625 О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, А.К. Батурин, М.Л. Старовойтов, У.М. Лебедева
ПИТАНИЕ ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИОДЫ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ, БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ
- 631 О.И. Симонова, Ю.В. Горинова
НОВАЯ ФОРМА ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 635 Н.Н. Мурашкин, Э.И. Пильгуй
ЭЛАСТИЧЕСКАЯ ПСЕВДОКСАНТОМА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 640 **РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ «ПУТИ РАСШИРЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК — РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ. КОКЛЮШНАЯ ИНФЕКЦИЯ»**

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

- 644 **ЗАСЕДАНИЕ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА АКАДЕМИИ НУТРИЦИОЛОГИИ И МИКРОЭКОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**



НОВИНКА

Узнайте
больше на
школамам.рф

Биолакт

это новый кисломолочный продукт в ассортименте «ФрутоНяня» для детей старше 8 месяцев.

- ✓ Ацидофильная палочка (*Lactobacillus acidophilus*) способствует нормализации микрофлоры кишечника, улучшает пищеварение и положительно влияет на иммунитет.
- ✓ Кальций и фосфор – минеральные вещества, необходимые для правильного формирования костной ткани.
- ✓ Полноценный животный белок – содержит незаменимые аминокислоты, которые важны для гармоничного роста и развития малыша.



Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке.

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, PhD, professor,
academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, PhD, professor,
RAS cor. member;

Erikh Y., prof.;

Van Den Anker D., PhD, prof.

Research editor

Litvitsky P.F., MD, PhD,
RAS corresponding member;
Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD, PhD;

Sleptsova T.V., MD

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru

Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which are
to publish the results
of doctorate theses.**

Editorial board

Akoev Yu.S. (Moscow), PhD, prof.

Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor

Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.

Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Baranov K.N. (Moscow), PhD, prof.

Borovik T.E. (Moscow), PhD, prof.

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, prof.

Chistyakov D.A. (Moscow), PhD, prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.

Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.

Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Gasparyan A.Yu. (Birmingham, UK), MD, PhD, Associate Prof.
of Medicine

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.

Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof., RAS cor. member

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Katosova L.K. (Moscow), PhD, prof.

Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.

Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.

Lyskina G.A. (Moscow), PhD, prof.

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

McIntosh D. (London, United Kingdom), prof.

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

Mutalov A.G. (Ufa), PhD, prof.

Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.

Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

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

Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Novikov P.V. (Moscow), PhD, prof.

Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Potapov A.S. (Moscow), PhD, prof.

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Samsygina G.A. (Moscow), PhD, prof.

Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.

Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.

Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.

Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, prof.

Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

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

Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.

Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG

2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.

Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**»

Printed by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352.
Tel. +7 (499) 110-17-34.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575



РЕНГАЛИН

ЛЕЧИТ КАШЕЛЬ



Инновационный препарат для лечения кашля

(с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного
кашля на всех стадиях инфекционно –
воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое,
противовоспалительное и
бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и
воспалительных механизмов
развития кашля



CURRENT PEDIATRICS / 2016 / volume 15 / № 6

CONTENT

AN EDITORIAL ARTICLE

- 542 Anastasiya S. Ostrovskaya
DISCLOSURE OF THE AUTHOR'S CONFLICT OF INTEREST: WHY?
- Ivan A. Deev
547 **COMPETING INTERESTS: A READER SHOULD DECIDE**
- Mikhail M. Kostik
548 **NON-DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST OR ADHERENCE TO PROFESSIONAL ETHICS — WHAT IS MORE IMPORTANT?**
- Tatiana V. Kulichenko
549 **DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST, OR WHAT KIND OF PUNISHMENT DO WE GET FOR THIS?**

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- Valery Yu. Albitsky
550 **SENIOR MANAGEMENT OF THE RUSSIAN UNION OF PEDIATRICIANS**

LITERATURE REVIEW

- Tatiana E. Borovik, Kaleria S. Ladodo, Natalia N. Semenova, Natalia G. Zvonkova, Tatiana N. Stepanova, Tatiana V. Bushueva, Vera A. Skvortsova, Elena A. Roslavtseva, Irina M. Guseva
556 **FERMENTED DAIRY PRODUCTS IN THE NUTRITION OF INFANTS IN THE RUSSIAN FEDERATION: PAST AND PRESENT**
- Nato D. Vashakmadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Anait K. Gevorkian, Ludmila M. Kuzenkova, Tatiana V. Podkletnova, Marina A. Babaykina, Anatoly B. Anikin, Galina B. Kuznetsova, Liliya A. Osipova, Konstantin V. Jerdev
562 **ORTHOPEDIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I**
- Elena G. Kondiurina, Vera V. Zelenskaia
568 **EVIDENCE-BASED TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN**
- Mikhail M. Kostik
576 **USE OF ANAKINRA IN PATIENTS WITH CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES AND OTHER AUTOINFLAMMATORY DISEASES**
- Nikolay N. Murashkin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman V. Epishev
584 **CURRENT VIEWS ON THE PATHOGENESIS AND PRINCIPLES OF EXTERNAL TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN**
- Leyla S. Namazova-Baranova, Olga V. Ginter, Tatyana A. Polunina, Irina V. Davydova, Kirill V. Savostyanov, Alexandr A. Pushkov, Natalya V. Jourkova, Tatyana Y. Mospan
590 **22Q11.2 DELETION SYNDROME: SYMPTOMS, DIAGNOSIS, TREATMENT**
- Vera A. Skvortsova, Tatiana E. Borovik, Natalia N. Semenova, Tatiana V. Bushueva, Elena A. Roslavtseva, Tatiana N. Stepanova, Irina M. Guseva, Malohat V. Khodzhieva
596 **SUGAR AND SALT IN A YOUNG CHILD'S DIET: EFFECT ON HEALTH**
- Sergey Y. Ukraintsev
604 **PREVENTION OF ALLERGY: FROM IMMUNOLOGY OF PREGNANCY TO INFANT FEEDING IN THE FIRST MONTHS OF LIFE**

ORIGINAL ARTICLES

- Olga L. Lukoyanova, Tatyana E. Borovik, Irina A. Belyaeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Galina V. Yatsyk, Elena V. Shepkina, Ulyana M. Lebedeva, Vladimir I. Phurtsev, Yakov Ya. Yakovlev, Lyudmila N. Sophronova, Liliiana A. Dautova, Olga V. Nodvikova, Anna L. Karpova, Nonna V. Klyueva
610 **MILK DONATION AWARENESS OF PARENTS, HEALTH WORKERS AND LACTATION CONSULTANTS: SURVEY FINDINGS**

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Svetlana I. Melnik, Nikolay N. Vlasov, Marina V. Pinevskaya, Elena A. Orlova, Svetlana V. Starevskaya, Irina Y. Melnikova
619 **ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHILDREN: CASE SERIES**

A DOCTOR'S AID

- Olga L. Lukoyanova, Tatiana E. Borovik, Alexander K. Baturin, Michael L. Starovoitov, Ulyana M. Lebedeva
625 **WOMEN'S DIET DURING PREGRAVID PREPARATION, PREGNANCY AND LACTATION**
- Olga I. Simonova, Yulia V. Gorinova
631 **NEW FORM OF HYPERTONIC SOLUTION FOR NEBULIZATION THERAPY**

CLINICAL OBSERVATIONS

- Nikolay N. Murashkin, Eleonora I. Pilguy
635 **ELASTIC PSEUDOXANTHOMA IN CHILDHOOD**

PRESS-RELEASE

- 640 **RESOLUTION ADOPTED AT THE INTERREGIONAL EXPERT MEETING "WAYS TO ENHANCE NATIONAL IMMUNIZATION SCHEDULE — REGIONAL PROGRAMMES. PERTUSSIS"**

INFORMATION OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

- 644 **MEETING OF THE EXPERT COUNCIL OF THE NUTRITION AND DIGESTIVE TRACT MICROECOLOGY ACADEMY**



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ
НА МНОГОЗЕРНОВОЙ ОСНОВЕ
С МОЛОКОМ И КУСОЧКАМИ ФРУКТОВ,
ОБОГАЩЕННЫЕ ПРЕБИОТИКАМИ,
ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛЬНЫМИ
ВЕЩЕСТВАМИ.

НОВИНКА!



ПРОДУКТ РАЗРАБОТАН
СОВМЕСТНО С ФГБУН
«ФИЦ ПИТАНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИИ»

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН



- ✓ Удовлетворение физиологических потребностей плода в основных пищевых веществах и энергии, для его адекватного роста и развития.
- ✓ Удовлетворение физиологических потребностей беременной женщины в основных пищевых веществах и энергии, необходимых для сохранения ее здоровья и работоспособности.
- ✓ Оптимизация микрофлоры кишечника и функционального состояния желудочно-кишечного тракта с помощью натуральных пребиотиков.
- ✓ Обеспечение комфортного самочувствия, хорошего настроения и высокой активности женщины на всех этапах беременности.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ



- ✓ Удовлетворение всех физиологических потребностей матери в энергии и основных пищевых веществах.
- ✓ Дополнительное снабжение энергией и пищевыми веществами, необходимое для продукции достаточного количества молока с высокой пищевой ценностью.
- ✓ Гигиеническая безопасность рационов питания матерей.

ДВОЙНОЙ УДАР ПО БОЛЕЗНИ



БРАМИТОБ
тобрамицин

- Стойкий эффект в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*³
- Самый высокий уровень доказательств в рекомендациях Американского и Европейского сообществ по лечению муковисцидоза^{1,2,3}
- Значимое улучшение качества жизни пациентов⁴

Брамитоб – раствор для ингаляций. 1 мл препарата содержит: активное вещество Тобрамицин 75 мг.
Показания: для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет.

1. Flume PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:957-969. 2. Moggayzal PJ et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):680-9. 3. Smyth AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42. 4. Chuchalin A et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Paediatr Drugs. 2007;9 Suppl 1:21-31.

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези Фармасьютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13
БЦ «Фактория» Тел.: +7 495 967-12-12, факс: +7 495 967-12-11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

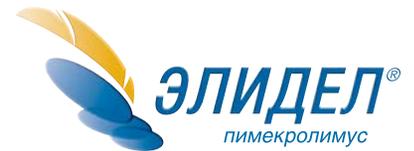
ГИАНЕБ[®]

- Эффективное муколитическое действие¹
- Лучшая переносимость по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия^{2,3}
- Стерильность и полная готовность к использованию⁴
- Применяется у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями органов дыхания: муковисцидозом и бронхоэктазами⁴

Гианеб – гипертонический стерильный раствор для ингаляции. В растворе для ингаляций Гианеб для распыления содержится 70 мг/мл натрия хлорида, 1 мг/мл гиалуроната натрия и дистиллированная вода.
Противопоказания: Гианеб противопоказан пациентам, у которых есть повышенная чувствительность к компонентам препарата.

1. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001506. 2. Buonpensiero P et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. 3. Ros M et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014 Apr;27(2):133-7. 4. Инструкция по применению изделия медицинского назначения.

Элидел®



бережно заботится о чувствительной коже



Элидел®: эффективное патогенетическое лечение атопического дерматита легкой и средней степени тяжести*

МЕДА

*Grassberger et al, Br J Dermatol 1999; 141:264-73

Zuberbier et al, J Allergy Clin Immunol 2001 Aug; 108 (2 Pt 1): 275-80 Ring et al, EADV 2008; 22:195-203. Рег. уд.: ПН№014689/01

ЭЛИДЕЛ®/ELIDEL®. Краткое описание.

Лекарственная форма

Пимекролимус.
Крем 1% (10 мг/1г) 15 г, 30 г и 100 г в тубе.

Показания к применению

Атопический дерматит (экзема).
Препарат показан для кратковременного и длительного лечения атопического дерматита у взрослых, подростков и детей (от 3 месяцев).

Способ применения и дозы.

Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения.
1% крем Элидел 2 раза в день наносят тонким слоем на пораженную поверхность и осторожно втирают до полного впитывания.
Крем Элидел можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову, лицо, шею, а также на области опрелостей.
Крем Элидел следует применять 2 раза в сутки, до полного исчезновения симптомов заболевания. После прекращения лечения, во избежание последующих обострений, при первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить.
Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения 1% крема Элидел. Однако после водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема Элидел. Учитывая незначительное системное всасывание пимекролимуса, ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существует.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любым компонентам препарата.
Детский возраст до 3 месяцев (т. к. безопасность и эффективность применения крема Элидел у детей младше 3 месяцев не изучалась).
Крем Элидел не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией.

Меры предосторожности

1% крем Элидел не следует наносить на участки кожи с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов.
Учитывая возможный риск повышения системной абсорбции препарата, крем Элидел не рекомендуется применять у больных с синдромом Нетертона или при тяжелых формах воспаления или поражения кожи (например, при эритродермии).
Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии; необходимо установить этиологию данного состояния, отменить лечение препаратом и обеспечить наблюдение за пациентами.
В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение крема Элидел на пораженных участках возможно только после излечения инфекции.
Если признаки инфекции сохраняются, применение 1% крема Элидел следует прекратить до достижения адекватного контроля инфекционного процесса.

При попадании Элидела в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой.
Во время применения 1% крема Элидел следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции.
Следует соблюдать осторожность при нанесении 1% крема Элидел при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить 1% крем Элидел на область молочных желез.

Взаимодействие

Потенциальные взаимодействия 1% крема Элидел с другими препаратами не изучались. Учитывая, что системная абсорбция пимекролимуса очень незначительна, какие-либо взаимодействия крема Элидел с препаратами для системного применения маловероятны.
При применении крема Элидел у детей в возрасте 2-х лет и старше препарат не оказывал влияния на эффективность вакцинации.
Не рекомендуется нанесение крема на области введения вакцин до полного исчезновения местных проявлений поствакцинальной реакции.

Побочные реакции:

Применение 1% крема Элидел может вызывать незначительные преходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла и/или

жжения. При значительной выраженности этих реакций пациентам следует проконсультироваться у врача.
Очень часто: жжение в месте нанесения крема. Часто: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит).
Иногда: нагноение; ухудшение заболевания; простой герпес; дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема); контактный дерматит, местные реакции, такие как сыпь, боль, парестезии, шелушение, сухость, отечность, кожные папилломы, фурункулы.
Редко: непереносимость алкоголя, аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек); изменения цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация), развитие злокачественных новообразований, включая кожные и другие типы лимфом, рак кожи (причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена).
Очень редко: анафилактические реакции.

Примечание для врача

Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

ООО «МЕДА Фарма»

109028, г. Москва, Серебрянская наб., БЦ Серебряный город, Северная сторона, 9 этаж, +7 (495) 660-53-03.

Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери, но когда грудное вскармливание невозможно, продукты NAN® Гипоаллергенный OPTIPRO® HA могут стать подходящей альтернативой.

ОПТИМАЛЬНАЯ СМЕСЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЛЛЕРГИИ*



- Снижение риска аллергии**
- Здоровый рост и развитие
- Укрепление иммунитета
- Легкая переносимость и усвоение



Важное замечание: идеальной пищей для ребенка является молоко матери. Необходима консультация специалиста. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ^{***}) рекомендует исключительно грудное вскармливание. Компания Нестле поддерживает данную рекомендацию. В соответствии с рекомендацией ВОЗ, беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить ее внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребенок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребенка. ^{***}См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

*Идеальной пищей для ребенка для профилактики аллергии является грудное молоко.

**Доказано для смеси NAN® Гипоаллергенный 1 OPTIPRO® HA.

Смесь NAN® Гипоаллергенный 1 OPTIPRO® HA — с рождения, смесь NAN® Гипоаллергенный 2 OPTIPRO® HA — с 6 месяцев.

Детское молочко NAN® Гипоаллергенный 3 OPTIPRO® HA — с 12 месяцев, не является заменителем грудного молока. Необходима консультация специалиста. Товар зарегистрирован. ©Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария).

НЕ ДАЙТЕ КАШЛЮ РАЗЫГРАТЬСЯ!

БЕЗ КРАСИТЕЛЕЙ
БЕЗ САХАРА



СИРОП ДЛЯ ДЕТЕЙ

SANDOZ A Novartis Division

Реклама

Рег. номер ЛП-002668: МНН: ацетилцистеин (acetylcysteine) ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.72, корп.3, тел.: (495) 660-75-09 www.sandoz.ru
Препарат АЦЦ® применяется при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты.
Кашель является одним из симптомов таких заболеваний.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит).

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

RU1608515482, RU1611562206

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

ЗАЩИТА ОТ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

SPRU.SAPAS.16.09.008



Вакцины для защиты
от **20** инфекций



> **1,6** млрд
доз в год

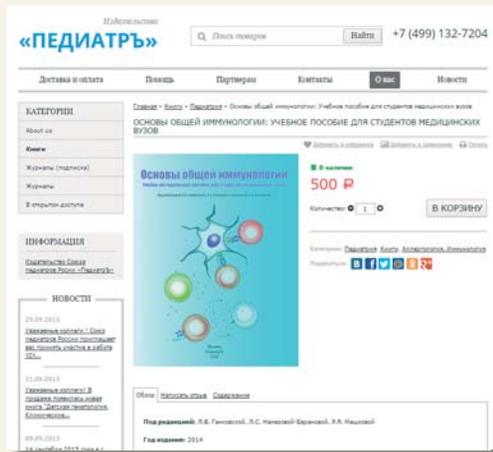


> **500** млн
привитых в год



17 вакцин
в разработке

Информация о сайте www.spr-journal.ru



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

А.С. Островская^{1, 2}

¹ Издательство «ПедиатрЪ», Москва, Российская Федерация

² Издательство «Медиа Сфера», Москва, Российская Федерация

Раскрытие конфликта интересов автора: зачем?

Контактная информация:

Островская Анастасия Сергеевна, ответственный секретарь и редактор журналов «Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология» издательства «ПедиатрЪ», помощник главного редактора Объединенной редакции издательства «Медиа Сфера»

Адрес: 127238, Москва, Дмитровское шоссе, д. 46, стр. 2, e-mail: vspsczd@mail.ru

Статья поступила: 20.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

В статье рассматривается не только понятие конфликта интересов, но и обоснованность его раскрытия в текстах научных медицинских статей. Проанализирована проблема нераскрытия конфликта интересов авторами российских журналов. Приведены примеры, свидетельствующие о необходимости декларирования конфликта. Предложена форма для раскрытия конфликта интересов при подаче рукописи на рассмотрение.

Ключевые слова: конфликт интересов, медицина, этика научных публикаций.

(Для цитирования: Островская А. С. Раскрытие конфликта интересов автора: зачем? *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 542–546. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1646)

542

О ПРОБЛЕМЕ

Что это, зачем это нужно, чем нам это грозит? — такие вопросы редакция журнала часто получает от авторов, когда просит задекларировать конфликт интересов в рукописях, подаваемых на рассмотрение. В ответ на разъяснения мы, как правило, слышим, что у авторов «отсутствует конфликт интересов», даже когда наверняка знаем, что он существует. Этой проблеме уже как минимум 2,5 года — ровно столько времени прошло с момента радикальной смены редакционной политики в журнале «Вопросы современной педиатрии».

В статье сделана попытка ответить на большинство вопросов и одновременно обосновать, что раскрытие конфликта интересов — это не то, что «грозит» авторам, но, напротив, является лучшей мировой практикой, основой честности и добросовестности, гарантом прозрачности их публикации не только за рубежом, но и в Российской Федерации, поскольку законы могут быть разными, но вот моральные нормы одинаковы везде.

Пример 1

Для начала приведу самый простой пример из российской действительности (не обращаясь к зарубежным источникам и не опираясь на «чужую» реальность).

Допустим, авторы написали статью, которая была подготовлена при участии (финансовом или ином) фармацевтической компании (при этом не имеет значения, кто выступил инициатором этого спонсорства, важен сам факт информирования авторов об этом и получение их согласия). В условиях нашей реальности это достаточно вероятно [1]. Вариантов отношения компании к процессу подготовки рукописи может быть как минимум два:

- компания не принимала прямого участия в работе над текстом статьи;
- компания приняла некое участие (например, повлияла на формулировку текста статьи либо на формулировку пунктов об источнике финансирования и конфликте интересов — здесь следует отметить,

Anastasiya S. Ostrovskaya^{1, 2}

¹ PEDIATR Publishing House, Moscow, Russian Federation

² Media Sfera Publishing House, Moscow, Russian Federation

Disclosure of the Author's Conflict of Interest: Why?

The article describes not only the concept of conflict of interest, but also the validity of its disclosure in the texts of scientific medical articles. The issue of non-disclosure of conflict of interest is analyzed by the authors of the Russian journals. The examples that demonstrate the need to declare the conflict are given. A form for the disclosure of conflict of interest when submitting a manuscript for consideration is proposed.

Key words: conflict of interest, medicine, ethics of scientific publications.

(For citation: Ostrovskaya Anastasiya S. Disclosure of the Author's Conflict of Interest: Why? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 542–546. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1646)

что это неодинаковые понятия; далее пойдет речь исключительно о конфликте интересов).

Очевидно, что уже первый вариант может усугубить ситуацию, даже если со стороны представителей компании и не было какого-либо вклада в работу: сам факт того, что она оказала финансовую поддержку, свидетельствует о том, что существуют некие внешние условия, влияющие на данную конкретную публикацию, а следовательно, и на ее результаты, а также на результаты оценки вклада данной статьи в общую картину представления о проблеме (так называемая публикационная предвзятость, *publication bias*) [2]. В данном случае не ведется речь о типе и степени влияния, говорится лишь о факте того, что оно потенциально может существовать. А значит, уже можно усомниться в стопроцентной объективности, поскольку налицо нарушение публикационной этики, которая подразумевает то, что автор должен быть максимально честен и «прозрачен» перед аудиторией [3]. Это означает, что читателю нужно дать возможность самостоятельно сделать выводы из публикации, что возможно в т.ч. посредством честного указания на факт ее спонсирования или иную потенциальную (некоммерческую) заинтересованность автора. Соответственно, второй вариант уже даже не требует дополнительных комментариев, поскольку наличествует очевидное влияние компании на результаты работы авторов. В российских медицинских научных публикациях подобная ситуация присутствует сплошь и рядом по причине отсутствия в издательской деятельности источников финансирования, альтернативных спонсорству медицинской промышленностью — это тот вариант, который, к сожалению, в настоящее время не существует в российских реалиях, но который помог бы в какой-то степени решить проблему ангажированности и, как результат, возможного предвзятого отношения и возникновения *bias* [4].

В качестве примера влияния нераскрытия финансового конфликта интересов на целостность данных, которыми впоследствии будет руководствоваться медицинское сообщество (а ведь публикация научных статей, равно как и симпозиумы, и доклады на конференциях, в первую очередь нацелены ни на что иное, как на непрерывное профессиональное — медицинское — образование, а также на обеспечение общего взгляда коллег на одну и ту же проблему без каких-либо «перекосов», обусловленных любым внешним необъективным воздействием), приведу перевод случая о последствиях нераскрытия конфликта интересов, которое представлено на сайте Комитета по публикационной этике (Committee on Publication Ethics, COPE) [5].

Пример 2 (по [5])

Член редколлегии журнала представил не заказанную изданием обзорную статью о препарате. Редактор журнала принял решение, что рассмотрит эту статью, но заподозрил, что текст был заказан или даже написан при участии фармацевтической компании. Редактор поставил условие, что автор должен задекларировать свой финансовый конфликт интересов до того, как статья будет принята к рассмотрению. Журнал опубли-

ковал обзор, который был отрецензирован двумя независимыми экспертами. Автором был раскрыт конфликт интересов, где было указано, что он выступал в качестве платного консультанта для компании-представителя данного лекарственного средства. Через несколько месяцев после публикации представитель компании заказал репринт указанной статьи. Представитель компании запросил включить в титульный лист каждого репринта формулировку: «Этот обзор литературы был написан при поддержке компании [X]». Он был проинформирован о том, что такое утверждение добавлено быть не может, поскольку автор не раскрыл его в своем конфликте интересов. Поскольку представитель компании настаивал, представитель редакции связался с автором. На вопрос автора, содержит ли финальная редакция статьи эту формулировку или в ней имеются какие-либо иные указания на то, что статья была частично поддержана [X], ему были высланы копии формулировок представителя компании и самого автора о конфликте интересов из опубликованной статьи, с которыми он согласился при условии, если издатель не имеет возражений. На просьбу пояснить степень вовлеченности (вклад) фармкомпании в написание обзорной статьи автор ответил, что раскрытие конфликта интересов в статье было полным, обзор написан вне зависимости от какой-либо фармацевтической компании, а также что запрошенное заявление от представителя компании неуместно. Редактор связался с автором еще раз, чтобы указать на противоречие в его ответах. В то же время представителю фармкомпании были заданы вопросы об оплате рецензии автору и о степени участия компании в подготовке рукописи. Ни от представителя, ни от самой фармкомпании ответа так и не последовало. В результате ее представитель отменил заказ на репринты. После этого на связь вышел автор, который пояснил, что он не понял первоначального запроса об уточнении, являлся ли он платным консультантом данной компании. По его словам, когда в последующем электронном письме стало очевидно, что компания хотела добавить дополнительную формулировку, он понял, что это недопустимо. Автор заверил редакторов, что фармкомпания в ближайшее время напишет им объяснительное письмо. Ответа до сих пор не последовало.

Рекомендации:

Описанный случай вызывает серьезную озабоченность: не до конца понятны взаимодействие автора и компании, что можно квалифицировать как полноценный конфликт интересов. Рукопись должна быть ретрагирована (отозвана). Автора следует напрямую спросить, получал ли он материальную компенсацию от фармкомпании для того, чтобы написать обзор.

ЧТО ТАКОЕ КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Понятие

Итак, что же представляет собой конфликт интересов? Если говорить просто — это ситуация, неосвещение которой может подорвать репутацию автора ввиду наличия сомнения в его беспристрастности в случае, если он

Таблица. Классификация конфликта интересов [7, 14, 20]

Тип	Характеристика
Личный	Личные взаимоотношения редакторов, авторов, рецензентов, членов редколлегии и пр.
Коммерческий	Гонорары за статьи, получение грантов от фармацевтических компаний, чтение лекций для фармацевтических компаний, иные с ними взаимоотношения
Политический	Принадлежность разных участников редакционного процесса к разным политическим партиям, отличающиеся политические взгляды
Религиозный	Возможные разногласия на почве религиозных взглядов
Идеологический	Между представителями разных идеологических направлений
Академический	В чем-то сродни личному, но в т.ч. имеется соревновательный элемент
Интеллектуальный	Воровство идей, например рецензентом, в данном конкретном случае пересекается с плагиатом идей [21]

не указал на источники его потенциальной заинтересованности [6]. Конфликт интересов существует, когда профессиональное суждение в отношении **первичного интереса** (например, благополучия пациентов или состоятельности исследования) может оказаться под влиянием **вторичного интереса** (в т.ч. финансовой выгоды или личного соперничества, см. классификацию ниже). Он может также иметь место и в отношении рецензентов или редакторов (если они имеют финансовую заинтересованность) [7], а не только авторов.

Из федерального закона Российской Федерации: **«Конфликт интересов — ситуация, при которой личная заинтересованность гражданского лица влияет или может повлиять на объективное исполнение им должностных обязанностей и при которой возникает или может возникнуть противоречие между личной заинтересованностью гражданского служащего и законными интересами граждан, организаций, общества, субъекта Российской Федерации или Российской Федерации, способное привести к причинению вреда этим законным интересам [ст. 19 Федерального закона от 27 июля 2004 г. № 79-ФЗ (ред. от 14 февраля 2010 г.) «О государственной гражданской службе Российской Федерации»]** [8].

Если давать более сложную дефиницию, при этом имеющую отношение к медицинской науке, то конфликт интересов — это те, в первую очередь финансовые, отношения автора как на институциональном, так и на индивидуальном уровне, которые могут создать необъективную ситуацию как для коллег из медицинских учреждений, так и непосредственно для пациентов [9].

Все «мастодонты» в медицинской издательской деятельности имеют свою позицию в отношении конфликта интересов. Это и комитеты, такие как Международный комитет редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) [10], и ассоциации, такие как Всемирная ассоциация медицинских редакторов (World Association of Medical Editors, WAME) [11], и COPE, которые приводят пример за примером [12], а также Offices of Research Integrity (к примеру, [13]) — крайне популярный ныне «тренд», связанный с добросовестностью науки). Кроме того, свою политику на этот счет освещают все журналы с мировым именем, авторитет которых не вызывает ни малейшего сомнения, как

то: Nature [14], Science [15], BMJ [16], NEJM [17], а также Journal of Pediatrics, который, к слову, весьма справедливо отмечает, что каждый человек имеет какой-нибудь (не обязательно явный) конфликт интересов [18] (что, впрочем, совершенно не означает, что автор, рецензент или редактор совершил какой-либо проступок, либо сделал это осознанно). Помимо вышеперечисленных, очень многие зарубежные журналы озвучили свою политику в отношении декларирования конфликта интересов, что свидетельствует о понимании важности этого вопроса международным сообществом редакторов и авторов. В качестве примечания хотим отметить, что редакторский состав журнала «Вопросы современной педиатрии» задекларировал свой конфликт интересов [19].

Классификация

Как уже было отмечено выше, конфликт интересов может быть не только финансовым, но при этом не менее серьезным.

Далее привожу классификацию конфликта интересов с целью продемонстрировать его разнообразие (табл.).

Форма

Исходя из сказанного выше, редакторы журнала «Вопросы современной педиатрии» предлагают авторам форму по раскрытию конфликта интересов, которую рекомендуют (а с 01.01.2017 г. будут требовать) прилагать к рукописям, подаваемым на рассмотрение в издание (Приложение).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зачем это нужно — такова была идея статьи. Что важнее — личный интерес или здоровье пациента? Полноценная осведомленность читателя? Безусловная честность? Желание интегрироваться в международное научное пространство (как честный или нечестный?) исследователь?

Да, в действительности никто не может заставить автора открыто задекларировать конфликт интересов, поскольку это полностью его право. Однако, стоит ли умалчивать? Ведь это авторский престиж как добросовестного, прозрачного исследователя, это его желание дать аудитории полноценную информацию о своей

рукописи и деятельности в целом, это его стремление помочь пациенту, не пытаясь согласовывать свое желание со спонсором, несмотря на участие спонсора в работе. Все это может быть впоследствии учтено в глобальной оценке результатов научных исследований в Российской Федерации. А это ли не цель?

NB! В случае обнаружения незадекларированного конфликта интересов редакция оставляет за собой право рассмотреть вопрос об отзыве (ретракции) публикации в соответствии с политикой издания, изложенной на сайте: <http://vsp.spr-journal.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vlassov VV. Is content of medical journals related to advertisements? Case-control study. *Croat Med J*. 2007;48(6):786–790. doi: 10.3325/cmj.2007.6.786.
2. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*. 1990;263(10):1385–1389. doi: 10.1001/jama.263.10.1385.
3. publicationethics.org [Internet]. COPE. Cooperation between research institutions and journals on research integrity cases: guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE) [cited 2016 Nov 3]. Available from: <http://publicationethics.org/resources/guidelines-new/cooperation-between-research-institutions-and-journals-research-integrity>.
4. ESC Board. Relations between professional medical associations and the health-care industry, concerning scientific communication and continuing medical education: a Policy Statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33(5):666–674 doi: 10.1093/eurheartj/ehr480.
5. publicationethics.org [Internet]. COPE. Competing interest [cited 2016 Nov 3]. Available from: <http://publicationethics.org/case/competing-interest>.
6. Федеральный закон Российской Федерации № 273-ФЗ от 25.12.2008 (ред. от 03.07.2016) «О противодействии коррупции» [Federal Law of the Russian Federation №273-F3 dated 25 December 2008. «O protivodeistvii korruptsiii». (In Russ.)] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82959/5d02242ebd04c398d2acf7c53dbc79659b85e8f3/. Ссылка активна на 21.11.2016.
7. [bmj.com](http://www.bmj.com) [Internet]. The BMJ. Competing interests [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-reviewers/competing-interests>.
8. siberian.mchs.ru [интернет]. МЧС России. Сибирский региональный центр. Что такое конфликт интересов? Основные понятия [The Ministry of Emergency Situations. Siberian regional center. What is a conflict of interest? concepts] [доступ от 21.11.2016]. Доступ по ссылке <http://siberian.mchs.ru/document/161494>.
9. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. National Center for Biotechnology Information. Institutional Conflicts of Interest [cited 2016 Nov 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22934>.
10. icmje.org [Internet]. ICMJE. Conflicts of Interest [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи также сотрудничает с издательством «Медиа Сфера».

ORCID

А. С. Островская <http://orcid.org/0000-0003-0379-8452>

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаю благодарность докт. мед. наук Р.Т. Сайгитову за помощь при написании данной статьи.

11. [wame.org](http://www.wame.org) [Internet]. WAME. Editorial on COI [cited 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.wame.org/about/wame-editorial-on-coi>.
12. publicationethics.org [Internet]. COPE. Reviewer/author conflict of interest [cited 2016 Nov 5]. Available from: <http://publicationethics.org/case/reviewerauthor-conflict-interest>.
13. [uaf.edu](http://www.uaf.edu) [Internet]. The University of Alaska Fairbanks. UAF research policies. Conflict of Interest [cited 2016 Nov 5]. Available from: <http://www.uaf.edu/ori/responsible-conduct/conflict-of-interest/>.
14. [nature.com](http://www.nature.com) [Internet]. Nature Journals. Competing financial interests [cited 2016 Nov 5]. Available from: <http://www.nature.com/authors/policies/competing.html>.
15. [sciencemag.org](http://www.sciencemag.org) [Internet]. Science. Science/AAAS authorship form and statement of conflicts of interest [cited 2016 Nov 5]. Available from: <https://www.sciencemag.org/site/feature/contribinfo/prep/coi.pdf>.
16. [bmj.com](http://www.bmj.com) [Internet]. The BMJ. Declaration of competing interests [cited 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/forms-policies-and-checklists/declaration-competing-interests>.
17. Drazen JM, Van Der Weyden MB, Sahni P, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009;361:1896–1897. doi: 10.1056/NEJMe0909052.
18. [jpeds.com](http://www.jpeds.com) [Internet]. The Journal of Pediatrics. Conflict of Interest/Disclosure Policy [cited 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.jpeds.com/content/authorinfo#conf>.
19. vsp.spr-journal.ru [интернет]. Журнал «Вопросы современной педиатрии». Редакция [доступ от 21.11.2016]. Доступ по ссылке <http://vsp.spr-journal.ru/jour/pages/view/Editorial>.
20. onlinelibrary.wiley.com [Internet]. Arthritis & rheumatology. Conflict of interest guidelines. [cited 2016 Nov 10]. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/\(ISSN\)2326-5205/asset/homepages/Editor_Conflict_A_R_2015Feb.pdf?v=1&s=95f0cb9d0a13c46fdec1e67cb537d6bafbd1b92&isAguDoi=false](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/(ISSN)2326-5205/asset/homepages/Editor_Conflict_A_R_2015Feb.pdf?v=1&s=95f0cb9d0a13c46fdec1e67cb537d6bafbd1b92&isAguDoi=false).
21. Островская А.С. Плагиат в XXI веке: кому это нужно? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 2 — С. 148–153. [Ostrovskaya AS. Plagiarism in the XXI century: who needs it? *Current pediatrics*. 2016;15(2):148–153. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1532.

ПРИЛОЖЕНИЕ. ФОРМА ДЛЯ РАСКРЫТИЯ СВЕДЕНИЙ О ПОТЕНЦИАЛЬНОМ КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Цель сотрудников редакции состоит в предоставлении информации о возможных конфликтах интересов авторов, которая могла бы повлиять на восприятие и понимание их работы читателями (а также, возможно, пациентами). Шаблон предназначен для заполнения и хранения в электронном виде (до возникновения иной необходимости). Каждый соавтор статьи должен представить отдельную заполненную форму и будет нести ответственность за точность и полноту предоставленной информации.

ФИО основного автора, ORCID или Scopus Author ID (по возможности):
ФИО, ORCID или Scopus Author ID (по возможности) корреспондирующего(их) автора(ов):
Название рукописи:
Название журнала:
Дата подачи рукописи:
Источник финансирования (если есть , либо указать «Отсутствует») с указанием лица (организации), которое(ая) выступило(а) в качестве спонсора исследования и/или подготовки данной рукописи:
Организация/организации, с которыми сотрудничают авторы (если более одной, присвоить цифры): Автор 1 Автор 2 Автор 3 Автор 4 Автор 5
Конфликт интересов*
<i>Примечание.</i> * — здесь мы просим всех соавторов упомянуть полученные (если есть, либо написать «Отсутствуют») платежи во всех вариациях от любых спонсоров за последние 36 мес, как то: <ul style="list-style-type: none">• гонорары за выступления в качестве спикеров (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций, обучающие семинары, консультации и т.п.);• получение грантов (исследовательских, на посещение научных мероприятий и пр.);• иная деятельность и сотрудничество.
Автор 1 (И.О. Фамилия):
Автор 2 (И.О. Фамилия):
Автор 3 (И.О. Фамилия):
Автор 4 (И.О. Фамилия):
Автор 5 (И.О. Фамилия):
Если у Вас имеются иные причины для раскрытия конфликта интересов (личные, политические, религиозные, идеологические, академические), просим раскрыть их здесь (либо указать «Отсутствуют»): Автор 1 (И.О. Фамилия): Автор 2 (И.О. Фамилия): Автор 3 (И.О. Фамилия): Автор 4 (И.О. Фамилия): Автор 5 (И.О. Фамилия):
Сообщите иную информацию, которую считаете необходимой (просим использовать этот раздел для того, чтобы сообщить о других Ваших взаимоотношениях либо действиях, которые могут быть восприняты читателями как влияющие или потенциально влияющие на результаты представленной работы). Автор 1 (И.О. Фамилия): Автор 2 (И.О. Фамилия): Автор 3 (И.О. Фамилия): Автор 4 (И.О. Фамилия): Автор 5 (И.О. Фамилия):

DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1647

И.А. Деев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Конфликт интересов: читатель решит сам

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, проректор по развитию — первый проректор СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 (доб. 1503), e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Статья поступила: 09.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

(Для цитирования: Деев И.А. Конфликт интересов: читатель решит сам. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 547. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1647)

Важно или нет указывать наличие конфликта интересов, и если важно, то почему? Наверное, впервые за длительную историю участия различных компаний и производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения этот вопрос поднят на таком уровне редакцией одного из самых авторитетных медицинских журналов. На самом деле, безусловно, важно! Раскрывать конфликт интересов нужно с позиции честности и открытости информации для читателя, который сам выберет для себя решение относительно того, как стоит воспринимать те или иные результаты исследования. Анализируя публикации, мы видим качество спланированной работы, достоверность представленных данных, а также оцениваем реальность практического использования результатов в клинической деятельности. Вместе с тем практически каждый читатель понимает, какое исследование может иметь конфликт интересов, а при нераскрытии данного факта, как правило,

даже при безукоризненном планировании и исполнении работы, возникает настороженность относительно качества результатов и представленных в статье данных. Мы уже привыкли к тому, что многие симпозиумы на конгрессах или конференциях маркируются информацией относительно того, при поддержке какой компании проводится данное мероприятие, при этом каждый участник прекрасно отдает себе отчет, что, посещая подобное мероприятие, он получит достоверную научную информацию о продуктах какой-либо конкретной компании, а выводы относительно того, как действовать в той или иной клинической ситуации, доктор сделает сам на основании собственных знаний и возможности сравнения результатов разных исследований, представленных на разных симпозиумах. То же самое и с публикациями: мне думается, читателю необходимо понимать аффилиацию авторов и спонсора статьи, так как решение о выборе всегда должно оставаться за врачом.

547

Ivan A. Deev

Siberia State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Competing Interests: a Reader Should Decide

(For citation: Deev Ivan A. Competing Interests: a Reader Should Decide. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 547. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1647)

М.М. Костик

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

Нераскрытие конфликта интересов или соблюдение профессиональной этики — что важнее?

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 07.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

(Для цитирования: Костик М.М. Нераскрытие конфликта интересов или соблюдение профессиональной этики — что важнее? *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 548. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1648)

Понятие «конфликт интересов» на сегодня является важной составляющей публикационного процесса. Отчасти согласен с автором статьи, что раскрытие конфликта интересов «является лучшей мировой практикой, основой честности и добросовестности, одним из гарантов прозрачности их публикации». Я бы добавил, что это, скорее, один из современных («модных») инструментов повышения прозрачности статьи, но вряд ли его можно безусловно считать лучшим и оптимальным. Я не отказываюсь от использования «конфликта интересов» и регулярно, будучи автором, заполняю этот подраздел статьи, однако есть ряд вопросов. Мне кажется, что далеко не всегда полное или частичное раскрытие конфликта интересов является измерителем «прозрачности» публикации, равно как и отрицание конфликта интересов автором не всегда будет искажать содержание статьи и влиять на доверие читателей. Здесь все зависит от человека, его профессиональной порядочности и внутренних этических норм. Я ознакомился с предлагаемой формой для заполнения в журнале, и вот в чем вопрос: автор должен сообщать о всех финансовых взаимоотношениях с фармкомпаниями, фондами, исследовательскими организациями или нет? Может, имеет смысл ввести некий «порог», как делают в зарубежных изданиях? Имеет ли смысл сообщать о финансовых взаимоотношениях, если нет финансовой связи с темой статьи? Имеет ли смысл редакции/издательству интересоваться у авторов наличием связей с государственным управлением, бизнесом? Конечно, когда автор раскрывает конфликт интересов, он частично снимает с себя «подозрения» в ангажированности со стороны фармкомпаний, однако, готово ли общество (рядовые читатели) правильно воспринимать эту информацию? Не получится ли, что автор, раскрыв свой конфликт в соответствии с этическими нормами, получит «рикошет» от читателя, что, дескать, «вон сколько компаний ему (ей) платят», «разве можно ему (ей) (им) верить». Необходимо разъяснение этого понятия. Я бы даже предложил редакции провести анкетирование среди авторов, врачей, чтобы узнать, кто и как понимает этот термин, а заодно и узнать отношение к нему среди тех, кто пишет, и тех, кто читает. Думаю, число правильно понимающих авторов, а тем более читателей будет

пессимистично, и это может быть одной из причин нежелания разглашать конфликт интересов. Вряд ли редакция сможет повлиять на этот процесс, заполнение раздела «конфликт интересов» лежит целиком на совести авторов. Автор знает о конфликте, но пишет «конфликта нет». Как редакция это проверит, доказать наличия представить сложно, отказать автору только на основании заявленного отсутствия «конфликта интересов» нельзя. Мне кажется, что в большинстве случаев в нашей стране за нежеланием раскрывать конфликт интересов лежит нежелание вторжения кто-либо в частную жизнь автора: «честно заработанные автором деньги — это его частная жизнь», «почему я должен сообщать о том, где я зарабатываю деньги». Мне кажется, многих авторов беспокоят именно эти вопросы. Автор, не раскрывающий конфликта интересов, может бояться (а зачастую и боится) преследований со стороны, например, своего руководства, налоговых органов, недобросовестных конкурентов. Автор может считать, что его финансовая деятельность послужит поводом для ненужных обсуждений со стороны коллег, начальства, недобросовестных конкурентов. Я лично сталкивался с примерами негативной реакции по отношению к авторам статей. Вопрос — как быть в этой ситуации? Раскрывать конфликт интересов или нет? Какова «цена» раскрытия информации?

Мне кажется, раскрытие «конфликта интересов» должно быть, но оно должно быть добровольным и взвешенным.

Поскольку раскрытие «конфликта интересов» направлено на повышение качества публикационного процесса, то не стоит забывать и о других составляющих этого процесса. Против недобросовестных «уклонистов от раскрытия конфликта интересов» неплохо может работать система слепого рецензирования с привлечением нескольких рецензентов не только из числа состава редколлегий, но и сторонних экспертов, которая избавит от «заказных», «рекламных» статей не менее эффективно, чем раскрытый конфликт интересов. Интересной считаю практику ряда иностранных журналов, в случае публикации статьи указывать фамилии и должности рецензентов, выпустивших статью в печать. Мне кажется, что это повысит степень доверия к статье со стороны читателя в меньшей степени, чем раскрытый конфликт интересов.

Mikhail M. Kostik

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

Non-Disclosure of Conflict of Interest or Adherence to Professional Ethics — What is More Important?

(For citation: Kostik Mikhail M. Non-Disclosure of Conflict of Interest or Adherence to Professional Ethics — What is More Important? *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 548. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1648)

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Раскрытие конфликта интересов, или что нам за это будет?

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 02.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

(Для цитирования: Куличенко Т.В. Раскрытие конфликта интересов, или что нам за это будет? *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 549. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1649)

Проблема добросовестности публикуемой медицинской информации не просто назрела в отечественном здравоохранении, она, на мой взгляд, является вопиющей. Это касается и медицинских печатных изданий, и устных выступлений, к коим относятся конгрессы, конференции, семинары и пр. Давайте поговорим честно. Кому не знакома ситуация, когда в двух параллельных залах заседаний на каком-нибудь конгрессе врачей лечение одной и той же болезни обсуждается совершенно противоположными способами? Всем понятно, в разных залах «разная музыка заказана»... А сколько приходит электронных приглашений от известных специалистов или ведущих кафедр на всевозможные виртуальные лекции и семинары, где «найден лучший и единственный способ лечения» той или иной болезни одним препаратом! Часто посещая больницы различных регионов, не перестаю удивляться, в каких глубинках известнейшие профессора нашей страны читают лекции, буквально продвигая бесчисленные иммуномодуляторы, пробиотики, муколитики и даже антибиотики.

В результате, в течение двух-трех десятилетий активного вмешательства фармацевтических компаний в публикационную активность (при этом я имею в виду и печатные, и устные публикации) сегодня мы имеем полипрагмазию в детских стационарах на уровне 60–80%. Одинаковые «схемы» лечения применяются повсеместно для лечения бактериальных и вирусных инфекций у детей. Назначается одновременно до 4–5 иммуномодулирующих препаратов независимо от диагноза. У детей с диареей применяют ректальные свечи с иммуномодуляторами. Всем младенцам и более старшим детям на любую респираторную инфекцию назначаются муколитики, часто одновременно в двух-трех лекарственных формах... Это наша реальность.

Честное указание на то, какая компания стоит за устной или печатной публикацией, должно заставить вра-

чей мыслить критически. Если «эксперт» с трибуны станет привычно утверждать, что, цитирую, «у нас все дети сейчас с подорванным иммунитетом», а за ним на слайде будет красоваться название компании, которая поддерживает эту позицию, может быть, тогда слушатели будут взвешивать слова лектора?

Раскрытие конфликта интересов — это абсолютное требование времени. Это должно касаться устных сообщений и печатных работ каждого, кто считает, что ему есть, что сказать или написать. Это должно стать нормой жизни любого издательства и каждого научного мероприятия. Более того, отказ автора открыть сведения о конфликте интересов должны являться поводом для отказа в публикации.

Может ли раскрытие конфликта интересов в публикациях и устных выступлениях повысить доверие к автору? Безусловно, да. Но только среди тех читателей или слушателей, кто хорошо понимает, что обширный конфликт интересов автора или лектора — это признание его как серьезного эксперта в профессии различными компаниями. Наличие у автора в послужном списке большого числа исследовательских грантов от разных компаний — обычно это факт, повышающий авторитет эксперта. Хотя... в реальной жизни, увы, бывает и по-другому. Автор охотно берется за любые ангажированные выступления или статьи; его конфликт интересов крайне обширен, а авторитет снижается с каждой новой публикацией... К счастью, раскрытие конфликта интересов не освобождает автора от ответственности за сказанное слово. Читатели/слушатели, как правило, хорошо чувствуют неискренность текста. Можно предположить, что доверие к автору обычно формируется вне прямой зависимости от его конфликта интересов. Но в случае качественных публикаций открытые сведения о конфликте интересов могут идти только «в плюс» автору.

Tatiana V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Disclosure of Conflict of Interest, or What Kind of Punishment Do We Get For This?

(For citation: Kulichenko Tatiana V. Disclosure of Conflict of Interest, or What Kind of Punishment Do We Get For This? *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 549. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1649)

В.Ю. Альбицкий

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

О руководителях Союза педиатров России

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-19, e-mail: albicky@nczd.ru

Статья поступила: 02.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Статья посвящена председателям Союза педиатров России — членам Академии медицинских наук СССР, заслуженным деятелями науки, руководителям профессионального сообщества детских врачей на протяжении 90 лет с момента его создания и до настоящего времени. В публикации представлены результаты изучения биографий и научных трудов таких корифеев отечественной педиатрии, как А. А. Кисель и Г. Н. Сперанский, ставших связующим звеном между царской и советской медициной. Показаны основные вехи деятельности классиков советской педиатрии Ю. Ф. Домбровской и А. Ф. Тура. Отражены биографии участников Великой Отечественной войны В. П. Бисяриной, М. Я. Студеникина и А. В. Мазурина, достойно представлявших педиатрию в конце советского периода истории нашей страны. Подчернут выдающийся вклад академика РАН А. А. Баранова, ставшего инициатором создания Союза педиатров России в качестве правопреемника Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей.

Ключевые слова: Союз педиатров России, Всесоюзное и Всероссийское общество детских врачей, председатель.

(Для цитирования: Альбицкий В. Ю. О руководителях Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 550–555. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1650)

ВВЕДЕНИЕ

Общепринятая азбучная истина — историю делают люди. Без этого она если не мертва, то уж точно блекла, суха и малоинтересна.

Цель настоящей статьи — напомнить о тех, кто пользовался заслуженным авторитетом, кого российские педиатры в течение 90 лет не назначали, а избирали своими лидерами. И пусть это воспоминание станет общим от всех российских детских врачей низким благодарным поклоном тем, кто своим великим трудом оберегал здоровье детей России, а значит, и наше Отечество.

Объем статьи заставил отказаться от приведения в биографиях общепринятых юбилейных атрибутов, отме-

чу лишь, что почти все руководители профессионального сообщества детских врачей были членами Академии медицинских наук СССР, заслуженными деятелями науки, имели многочисленные государственные и общественные награды.

ВЫДАЮЩИЕСЯ ПЕДИАТРЫ РОССИИ

Прежде чем перейти к конкретным биографическим справкам, хотелось бы привлечь внимание к такой, говоря канцелярским языком, классификационной характеристике лидеров Союза педиатров России. Классики, воистину корифеи отечественной медицины Алексей Андреевич Кисель и Георгий Несторович Сперанский относились к той когорте российских ученых, которым

Devoted to the 90th Anniversary of the Union of Pediatricians of Russia

Valery Yu. Albitsky

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Senior Management of the Russian Union of Pediatricians

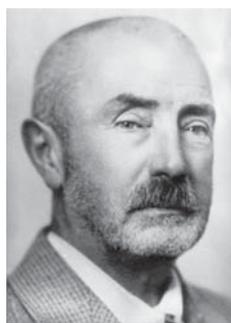
The article tells about the chairmen of the Russian Union of Pediatricians — Members of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Workers of Science, senior management of the professional community of pediatricians during the period of over 90 years since the establishment to the present time. The publication presents the results of studying the biographies and scientific works of the luminaries of Russian pediatrics such as A. A. Kisel and G. N. Speranskiy, who linked the Tsarist and Soviet medicine. The basic milestones of professional activities of the great Soviet pediatricians Y. F. Dombrovskaya and A. F. Tur are shown. The biographies of the World War II veterans V. P. Bisyarina, M. Y. Studenikin and A. V. Mazurin, decent representatives of Russian pediatrics at the end of the Soviet era, are described. The outstanding contribution of the Academician of the Russian Academy of Science A. A. Baranov, who initiated the creation of the Russian Union of Pediatricians as the legal successor of the All-Union and All-Russian Society of Pediatricians, is emphasized.

Key words: Russian Union of Pediatricians, All-Union and All-Russian Society of Pediatricians, chairman.

(For citation: Albitsky Valery Yu. Senior Management of the Russian Union of Pediatricians. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (6): 550–555. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1650)

выпала сложнейшая миссия, трудная, а то и трагическая человеческая и профессиональная судьба — быть интеллектуальным и культурным мостом между царской и советской Россией, сохранить и передать новому обществу лучшие традиции дореволюционной медицины. Юлия Фоминична Домбровская и Александр Федорович Тур, уже классики советской педиатрии, не только сохранили, но и развили заложенные традиции, внесли весомый вклад в развитие научной и практической педиатрии в 30–60-е гг. прошлого столетия. Валентина Павловна Бисярина, Митрофан Яковлевич Студеникин и Андрей Владимирович Мазурин защищали Родину на фронтах Великой Отечественной войны, а затем достойно и успешно представляли отечественную педиатрию в конце советского периода в истории нашей страны. Перед Александром Александровичем Барановым стояла такая же, как у А. А. Киселя и Г. Н. Сперанского, труднейшая профессиональная задача — передать современной России лучшие великие традиции советской педиатрии и государственной системы охраны здоровья детей. О том, как он с ней справился, судить будущему историку, но одно бесспорно — его имя войдет в анналы истории отечественной медицины как инициатора создания Союза педиатров России в качестве правопреемника Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей.

Кисель Александр Андреевич (19.03.1859–31.08.1938), **председатель Правления Всесоюзного общества детских врачей** (1935–1938).



По окончании Киевского университета в 1883 г. А. А. Кисель был избран ординатором клиники детских болезней, возглавляемой профессором Н. И. Быстровым, в Петербургской Военно-медицинской академии. В петербургский период жизни активно посещал клинику С. П. Боткина, его лекции и амбулаторные приемы. Влияние великого русско-

го интерниста оставило заметный след в последующей научной и врачебной деятельности будущего классика отечественной педиатрии.

В 1890 г. А. А. Кисель стал заведующим терапевтическим отделением Московской Ольгинской детской больницы (с 1923 г. — туберкулезная детская больница), в которой проработал до конца своей жизни. В 1892 г. началась его академическая деятельность в качестве приват-доцента Московского университета, с 1910 по 1935 г. был заведующим детской клиникой Высших женских курсов (позднее реорганизованных во Второй Московский медицинский институт). Стал научным руководителем созданного в 1927 г. Института охраны здоровья детей и подростков (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева при РНИМУ им. Н. И. Пирогова). С 1921 по 1928 г. заведовал детской клиникой Высшей медицинской школы (ныне Московский государственный стоматологический университет им. Евдокимова). В 1934 г. по его инициати-

ве на базе Первой Образцовой детской больницы (ныне Морозовская детская больница) была создана первая в СССР специальная детская ревматическая клиника.

А. А. Кисель внес весомый вклад во многие разделы отечественной педиатрии и детского здравоохранения и прежде всего в клинику и профилактику социально-значимых патологий — туберкулеза, ревматизма, малярии, рахита. Достаточно напомнить хотя бы такие его научные достижения, как впервые описанный им симптомокомплекс хронической туберкулезной интоксикации и микседемы у детей. Также впервые в России выдающийся педиатр описал ревматические узелки и их значение, выделил катастрофические формы ревматизма, доказывал, что хорей является одним из проявлений ревматизма. Он ратовал за использование и широкое внедрение в педиатрическую практику естественных физических факторов, выступил инициатором создания в СССР санаторной помощи детям. Постоянно указывал на необходимость экспериментального доказательства эффективности терапевтических воздействий [1].

А. А. Кисель — один из инициаторов и организаторов профессионального сообщества детских врачей России. После смерти Н. Ф. Филатова до 1934 г. он возглавлял Московское общество детских врачей, фактически являлся лидером на II–IV Всесоюзных съездах педиатров. Достаточно сказать, что сотрудники его кафедры представили на этих съездах около 40 докладов [2]. В 1935 г. А. А. Кисель был официально избран первым председателем правления Всесоюзного общества детских врачей. Именно на этом съезде классик советской педиатрии предложил объявить «всесоюзный поход по борьбе с поносами у детей» [3].

А. А. Кисель — создатель одной из ведущих советских педиатрических школ, из которой вышли такие выдающиеся ученые-педиатры, как С. И. Федынский, А. А. Колтыпин, Н. И. Ланговой, В. Д. Маркузон, В. А. Власов и др.

Сперанский Георгий Несторович (19.02.1873–14.01.1969), **председатель Правления Всесоюзного общества детских врачей** (1938–1962).

После окончания Московского университета в 1898 г. Г. Н. Сперанский работал ординатором в клинике детских болезней Н. Ф. Филатова. В 1905 г. впервые в России стал посещать родовспомогательное учреждение Императорского Московского воспитательного дома в качестве врача-педиатра. В 1906 г. известный московский акушер



А. Н. Рахманов пригласил его в роддом в качестве консультанта, а в 1907 г. предложил постоянное оплачиваемое место. «Я был, таким образом, первым детским врачом, вошедшим в роддом на правах полноценного необходимого сотрудника», — писал будущий классик в своей автобиографии. В 1907 г. при Абрикосовском роддоме Г. Н. Сперанский открыл первую в Москве консультацию для матерей по уходу за детьми раннего возраста и их вскармливанию, в 1910 г. — первый стационар

для детей раннего возраста с поликлиникой, показательной выставкой и молочной кухней. В 1912 г. он объединил весь этот комплекс учреждений под названием «Дом грудного ребенка», который содержался на благотворительные средства при бесплатной работе врачей. Позже в своей автобиографии напишет, что «весь этот комплекс (Дом ребенка) явился прототипом государственных учреждений советского времени» [4].

После Октябрьской революции блестящая карьера Г.Н. Сперанского как организатора науки, ученого и педагога отмечена следующими должностями: заведующий клиническим отделением для детей раннего возраста Дома охраны младенца (1921–1922), директор Государственного научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (1922–1931), научный руководитель клинического отдела этого учреждения и академического НИИ педиатрии (1931–1951), заведующий кафедрой педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (1932–1962), директор (1948–1951) и научный консультант НИИ педиатрии (1951–1962).

Выдающиеся заслуги Г.Н. Сперанского навсегда останутся в анналах истории отечественной педиатрии. Он справедливо считается одним из пионеров изучения физиологии и патологии раннего детского возраста, основоположником отечественной неонатологии. Им написан первый отечественный Учебник болезней детей раннего возраста, который в течение многих лет служил основным руководством для педиатров роддомов и отделений раннего возраста. В историю отечественного здравоохранения Г.Н. Сперанский вошел также как один из инициаторов и активных строителей советской системы охраны материнства и детства, организатор и руководитель первого отечественного научно-исследовательского учреждения в области педиатрии, как основатель журнала «Педиатрия», носящего ныне его имя. Исследования ученого и его школы в области расстройств питания и пищеварения, бронхолегочной патологии, сепсиса сыграли существенную роль в деле борьбы с младенческой смертностью, уровень которой, по сравнению с дореволюционным периодом, снизился к середине 60-х гг. прошлого столетия в нашей стране на порядок. За это достижение Г.Н. Сперанский вместе с А.Ф. Туром и Ю.Ф. Домбровской был отмечен главной премией страны того периода — Ленинской (1970).

Среди многочисленных учеников Г.Н. Сперанского следует назвать имена выдающихся педиатров — академиков В.А. Таболина, Ю.Е. Вельтищева, члена-корреспондента АМН СССР А.И. Доброхотову (1884–1958) [5, 6]. Труд Г.Н. Сперанского высоко оценен: в 1957 г. он стал Героем Социалистического Труда. В 2009 г. Институту педиатрии Научного центра здоровья детей присвоено имя Г.Н. Сперанского.

Домбровская Юлия Фоминична (11.12.1891–26.12.1976), **председатель Правления Всесоюзного общества детских врачей** (1962–1974).

Окончив с отличием в 1913 г. Петербургский женский медицинский институт, начала работать в Московской Софийской (ныне им. Н.Ф. Филатова) детской больнице,

а в 1916 г. перешла в Хлудовскую больницу, являющейся детской клиникой Московского университета. В 1921 г. стала сотрудником кафедры детских болезней медицинского факультета МГУ, пройдя путь от ассистента до заведующей кафедрой детских болезней Первого Московского медицинского института (1950). С 1950 по 1975 г. руководила работой Московского общества детских врачей [7].

Ю.Ф. Домбровская внесла весомый вклад в изучение таких вопросов патологии детского возраста, как заболевания органов дыхания, почек, дистрофических состояний, авитаминозов. Она и ее ученики — пионеры изучения в отечественной педиатрии проблемы коллагеновых заболеваний. Выдающееся значение имели работы Ю.Ф. Домбровской, посвященные вопросам этиологии, клиники, патогенеза и лечения пневмоний детского возраста, ставшие основой замечательной, трижды переизданной монографии «Пневмонии раннего детского возраста» (1948, 1952, 1957). Итоги многолетних исследований проблем респираторной патологии были обобщены в монографии «Заболевания органов дыхания у детей» (1957). Ю.Ф. Домбровская предложила классификацию пневмоний детского возраста, стояла у истоков внедрения бронхоскопии как метода диагностики и лечения, фактически ставшие стандартами педиатрической практики. Выдающиеся достижения замечательного педиатра в области детской пульмонологии сыграли значимую роль в снижении детской смертности в СССР и были отмечены присуждением Ленинской премии [8].

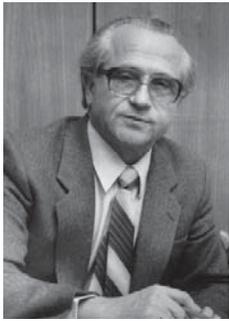
Нельзя забывать и о другом научном подвиге Ю.Ф. Домбровской. В годы Великой Отечественной войны она оставалась в Москве, будучи деканом лечебного факультета, и активно занималась изучением патологии военного времени у детей. Результатом стали первое описание «нефритов военного времени» у детей, монография «Витамины в педиатрии» (1947). Юлией Фоминичной было убедительно доказано, что многие заболевания нервно-эндокринной системы, относимые в разряд «конституциональных аномалий», в действительности зависят от эндогенного голодания.

Ю.Ф. Домбровская совместно со своим учителем академиком В.И. Молчановым и профессором Д.Д. Лебедевым стала автором учебника «Пропедевтика детских болезней», трижды переизданного и удостоенного академической премии им. Н.Ф. Филатова. Она также была ответственным редактором десяти томного руководства по педиатрии, ставшего главной книгой советских педиатров во второй половине XX столетия.

Студеникин Митрофан Яковлевич (02.12.1923–07.07.2013), **председатель Правления Всесоюзного общества детских врачей** (1974–1991).

Участник Великой Отечественной войны, награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны 1-й и 2-й степени, медалями «За боевые заслуги», «За отвагу», «За победу над Германией», медалью Маршала Жукова.

Окончив с отличием в 1952 г. Второй Московский медицинский институт поступил в аспирантуру на кафедре детских болезней *alma mater*. Защитив в 1955 г. кандидатскую диссертацию, прошел академический путь от ассистента до заведующего этой же кафедрой (1969–



2008). В 1960 г. возглавил головное научное педиатрическое учреждение страны — Институт педиатрии АМН СССР [9].

Будучи в течение 45 лет директором академического Института педиатрии, М.Я. Студеникин чутко уловил, по мнению А.А. Баранова, «проявления научно-технической революции 50–60-х гг. прошлого столетия и обе-

спечил внедрение ее достижений в педиатрическую науку. Он способствовал дифференциации педиатрии на отдельные клинические науки» [10]. В институте были созданы впервые или одними из первых в стране аллергологическое, нефрологическое, гематологическое, артрологическое, гастроэнтерологическое отделения, лаборатории патофизиологии и клинической вирусологии, цитохимии, социальной педиатрии, отделение лечебной физкультуры и спортивной медицины.

Научные труды М.Я. Студеникина были посвящены таким приоритетным составляющим педиатрии, как сосудистые дистонии, неонатология, питание детей разного возраста, аллергические болезни, муковисцидоз, патология печени и желчевыводящих путей, почек, крови, социальные аспекты охраны здоровья детей. Он автор 14 монографий, 44 глав в коллективных монографиях, руководствах и справочниках. Самые известные монографии — Аллергические болезни у детей (1998), Затяжные и хронические болезни у детей (1998), Экология и здоровье детей (1998), Микроэлементозы и витаминная недостаточность (2001), Фоновые состояния у детей (2002) — посвящены актуальным проблемам педиатрии. Под редакцией М.Я. Студеникина было выпущено 6 изданий Справочника педиатра, ставшего настольной книгой для детских врачей. Его Книга о здоровье детей, изданная в разных странах на 9 языках, в течение многих лет была ценным пособием для родителей по уходу, питанию, воспитанию и укреплению здоровья детей в семье.

Особое значение для российской педиатрии имела деятельность М.Я. Студеникина по подготовке научных кадров: под его руководством выполнены 54 докторские и 72 кандидатские диссертации.

М.Я. Студеникин очень много сделал для укрепления авторитета отечественной педиатрической школы на международной арене. Он был экспертом Комитета службы охраны материнства и детства ВОЗ, членом исполкома Международной педиатрической ассоциации, президентом общества дружбы с народами Кипра. Его избрали своим почетным членом общества педиатров 11 европейских стран, Американская академия педиатрии, почетным доктором — университеты Будапешта, Хельсинки, Росток [11].

Тур Александр Фёдорович (15.09.1894–24.07.1974), **председатель Всероссийского общества детских врачей** (1959–1974).

Участник блокады Ленинграда, награжден орденом Отечественной войны первой степени, медалью «За оборону Ленинграда».

После окончания в 1919 г. Военно-медицинской академии в Ленинграде А.Ф. Тур совмещал службу в Красной Армии (по 1924 г.) с работой в детской клинике академии. С 1925 г. до конца жизни он трудится в Научно-практическом институте охраны материнства и детства (с 1935 г. — Ленинградский педиатрический медицинский институт) сначала в должности заведующего биохимической лаборатории, с 1930 г. — заведующего кафедрой физиологии, гигиены и диететики ребенка, с 1934 — заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней, а с 1939 по 1974 г. возглавлял кафедру госпитальной педиатрии.



Героической страницей, иначе и не назовешь, в истории педиатрии нашего Отечества была деятельность А.Ф. Тура в блокадном Ленинграде. Он возглавлял институтский совет по питанию. Вместе со своими учениками разработал 18 рецептов заменителей молока из сои, солода и других продуктов. В Ленинградском педиатрическом медицинском институте ежедневно приготавливались 7–8 тыс. порошков для детского питания. Во время блокады под руководством А.Ф. Тура и директора института Ю.А. Менделевой продолжало свои заседания Научное общество детских врачей. В 1942 г. в Ленинграде впервые был введен статус главных и районных педиатров, и А.Ф. Тур назначили первым главным педиатром Ленинграда (эту должность он занимал 10 лет) [12].

А.Ф. Тур — классик отечественной педиатрии советского периода. Его по праву считают одним из основоположников таких разделов отечественной педиатрии, как неонатология, диететика, детская гематология и эндокринология (при его активном участии в 1959 г. в Ленинграде было открыто первое в нашей стране детское эндокринологическое отделение). В 1970 г. за цикл работ по физиологии и патологии детей раннего возраста, способствующих резкому снижению заболеваемости и детской смертности, А.Ф. Тур был удостоен Ленинской премии.

В золотой фонд отечественной педиатрии вошли многие монографии и учебники А.Ф. Тура, чему свидетельство — их многократное переиздание: Справочник по диететике детей раннего возраста (издан 8 раз), Физиология и патология детей периода новорожденности (4 раза), Гематология детского возраста (4 раза), учебник «Пропедевтика детских болезней» (6 раз).

А.Ф. Тур — основоположник одной из ведущих отечественных педиатрических школ; под его руководством выполнено более 100 кандидатских и 28 докторских диссертаций; в числе его учеников — известные профессора А.Н. Антонов, И.М. Воронцов, А.В. Папаян, Н.П. Шабалов, Л.В. Эрдман.

А.Ф. Тур на протяжении всей своей профессиональной деятельности активно участвовал в работе Ленинградского (с 1921 г. — член Правления, в 1961–1974 гг. — председатель Правления), Всероссийского и Всесоюзного (с 1967 г. — заместитель председателя Правления) обществ детских врачей [13].

Бисярина Валентина Павловна (24.07.1912–19.08.1997), **председатель Правления Всероссийского общества детских врачей** (1974–1987).



Участник Великой Отечественной войны, награждена орденами Красной Звезды и Отечественной войны второй степени.

Окончив в 1934 г. Омский медицинский институт, через год поступила в ординатуру на кафедру детских болезней *alma mater*, возглавляемую выдающимся ученым, будущим академиком

О. Д. Соколовой-Пономарёвой, с 1937 г. — ассистент, затем доцент, с 1954 по 1990 г. — заведующая данной кафедрой. В годы Великой Отечественной войны находилась в действующей армии в звании майора, сумев в условиях трудного военного времени успешно защитить кандидатскую диссертацию (1943). После войны возвратилась в родной город, где продолжила врачебную, педагогическую и научную деятельность.

Начав еще в предвоенное время активное изучение патологии в регионах Сибири и Алтая — описторхоза, бруцеллеза, туберкулеза, эндемического зоба, в мирных условиях продолжила не только работу по данной тематике, но и заинтересовалась проблемами кардиоревматологии у детей. Результаты научной деятельности выдающегося ученого-педиатра и ее учеников нашли отражение в 15 монографиях и главах 12 руководств. Монография «Бруцеллез у детей» (1971) остается до настоящего времени настольной книгой по данной проблеме [14, 15].

В. П. Бисярина была не только выдающимся ученым и клиницистом, но и известным общественным деятелем — депутатом Омского областного и Верховного Совета СССР, возглавляла областной Комитет защиты мира, являясь Почетным гражданином города Омска.

Мазурин Андрей Владимирович (06.10.1923–15.03.2001), **председатель Правления Всероссийского общества детских врачей** (1987–1994).



Участник Великой Отечественной войны, награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны второй степени, медалями «За отвагу», «За взятие Кёнигсберга».

Окончив школу в июне 1941 г., А. В. Мазурин поступил в Военно-медицинскую академию в Ленинграде, затем прошел блокаду, эвакуацию, учебу

на курсах в Самарканде, участвовал в боях в качестве медицинского фельдшера. В 1949 г. с отличием окончил Второй Московский медицинский институт, поступил в аспирантуру и 50 лет проработал на кафедре пропедевтики детских болезней этого же института в должности ее заведующего (1967–1989), профессора, а с 1999 г. — почетного заведующего кафедрой.

Научные исследования А. В. Мазурина посвящены таким важным педиатрическим проблемам, как геморрагические диатезы и нейтропении, питание больного и здорового ребенка, состояние сердечно-сосудистой системы при пневмониях у детей. Он автор первой в СССР монографии «Столбняк у детей» (1964). Однако в историю отечественной педиатрии он вошел прежде всего как один из основоположников советской детской гастроэнтерологии. При его непосредственном участии было открыто первое специализированное гастроэнтерологическое отделение, Московский гастроэнтерологический и эндоскопический центры. В 1987 г. за разработку и внедрение в практику эндоскопических методов исследования у детей ему присуждена Государственная премия СССР в области науки.

А. В. Мазурин — автор монографий «Тромбоцитопеническая пурпура у детей» (1971), «Метеопатология у детей» (1990), а также руководства для врачей «Болезни органов пищеварения» (1984), учебника «Пропедевтика детских болезней» (1985, 1999), учебных пособий по питанию здорового ребенка (1980), общему уходу за детьми (1989, 1994, 1998). Им подготовлено более 80 докторов и кандидатов медицинских наук.

А. В. Мазурин был участником многих международных конгрессов, почетным членом Боливийского и Болгарского обществ детских врачей, членом Нью-Йоркской академии наук. Долгие годы являлся заместителем главного редактора журнала «Вопросы охраны материнства и детства», ответственным редактором десятилетнего энциклопедического издания «Педиатрия» [16, 17].

Баранов Александр Александрович (род. 12.07.1941), **председатель Исполкома Союза педиатров России** (с 1994).

В 1964 г. А. А. Баранов закончил педиатрический факультет Казанского медицинского института и, проработав два года в сельском районе Республики Татарстан, поступил в аспирантуру при кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения *alma mater*. С 1969 г. трудился в Горьковском педиатрическом НИИ в должностях старшего научного сотрудника, заведующего организационно-методическим отделом, директора (с 1979). В 1987 г. назначен на должность заместителя Министра здравоохранения СССР, а в 1990 г. стал первым заместителем Министра здравоохранения. С 1992 по 2015 г. возглавлял педиатрические кафедры в Первом Московском медицинском университете им. И. М. Сеченова. В 1996 г. назначен директором НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а с 1998 г. возглавляет Научный центр здоровья детей РАМН (ныне Минздрава России).

А. А. Баранов является автором более 70 монографий и руководств. Он ведущий российский ученый в области профилактической и социальной педиатрии, детской гастроэнтерологии, педиатрической экопатологии. Им



создана большая научная школа в сфере педиатрии и организации детского здравоохранения (подготовлено 40 докторов и 46 кандидатов наук). Он являлся инициатором разработки подпрограммы «Здоровый ребенок» федеральной целевой программы «Дети России», основателем научной платформы «Педиатрия».

Для повышения эффективности первичной медико-санитарной помощи населению России под его редакцией изданы массовым тиражом Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии (2006) и Руководство по первичной медико-санитарной помощи (2006), отмеченные первой премией ежегодного конкурса издателей России «Книга года».

А. А. Баранов — главный редактор журналов «Вопросы современной педиатрии» и «Российский педиатрический журнал», член редколлегии/редакционного совета 8 журналов. В 2011 г. избран действительным членом РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины, лауреат премии Правительства РФ в области науки, лауреат премий им. Н. Ф. Филатова и А. А. Богомольца РАМН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конюс Э.М. А.А. Кисель и его школа. — М.; 1949. — 249 с. [Konyus EM. A.A. Kisel' i ego shkola. Moscow; 1949. 249 p. (In Russ).]
2. Паунова С.С., Ваганов П.П., Яновская Э.Ю. К 150-летию со дня рождения Александра Андреевича Киселя (1859–1938) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т. 89. — № 2 — С. 156–158. [Paunova SS, Vaganov PP, Yanovskaya EYu. K 150-letiyu so dnya rozhdeniya Aleksandra Andreevicha Kiselya (1859–1938). *Pediatriia*. 2010;89(2):156–158. (In Russ).]
3. Ширвиндт Б.Г. Очерк деятельности заслуженного деятеля науки проф. А.А. Киселя // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1959. — № 8 — С. 3–6. [Shirvindt BG. Ocherk deyatel'nosti zaslužennogo deyatelya nauki prof. A.A. Kiselya. *Pediatriia*. 1959;(8):3–6. (In Russ).]
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Г.Н. Сперанский — основатель и руководитель первого Государственного научного института охраны материнства и младенчества (к 140-летию со дня рождения) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 2 — С. 145–148. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Sher SA. G.N. Speransky — the founder and the head of the first State Scientific Institute of Maternity and Infancy Protection (to the 140th anniversary). *Current pediatrics*. 2013;12(2):145–148. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i2.635.
5. Гамбург Р.Л., Звягинцева С.Г. Жизнь и деятельность Г.Н. Сперанского / Сборник «Современные проблемы физиологии и патологии детского возраста». — М.: Медицина; 1965. — С. 5–15. [Gamburg RL, Zvyagintseva SG. Zhizn' i deyatel'nost' G.N. Speranskogo. In: *Sovremennye problemy fiziologii i patologii detskogo vozrasta*. Moscow: Meditsina; 1965. p. 5–15. (In Russ).]
6. Чумаевская О.С. Г.Н. Сперанский. — М.: Медицина; 1973. — 80 с. [Chumaevskaya OS. G.N. Speranskii. Moscow: Meditsina; 1973. 80 p. (In Russ).]
7. Действительный член АМН СССР, депутат Верховного Совета РСФСР Ю. Ф. Домбровская // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1954. — № 6 — С. 84–87. [Deistvitel'nyi chlen AMN SSSR, deputat Verkhovnogo Soveta RSFSR Yu.F. Dombrovskaya. *Pediatriia*. 1954;(6):84–87. (In Russ).]
8. Академик Ю.Ф. Домбровская. (К 80-летию со дня рождения) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1972 — № 1 — С. 3–5. [Akademik Yu.F. Dombrovskaya. (K 80-letiyu so dnya rozhdeniya). *Pediatriia*. 1972;(1):3–5. (In Russ).]
9. Митрофан Яковлевич Студеникин (1923–2013) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92. — № 5 — С. 159–160. [Mitrofan Yakovlevich Studenikin (1923–2013). *Pediatriia*. 2013;92(5):159–160. (In Russ).]
10. Баранов А.А. Научный центр здоровья детей РАМН: этапы 245-летнего пути, вклад в педиатрическую науку и практику, задачи развития. Актовая речь. — М.; 2008. — 28 с. [Baranov AA. Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei RAMN: etapy 245-letnego puti, vklad v pediatricheskuyu nauku i praktiku, zadachi razvitiya. Aktovaya rech'. Moscow; 2008. 28 p. (In Russ).]
11. Митрофан Яковлевич Студеникин. Некролог // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4 — С. 180. [Mitrofan Yakovlevich Studenikin. Nekrolog. *Pediatric Pharmacology*. 2013; 10(4):180. (In Russ).]
12. Микирчичан Г.Л. К 100-летию со дня рождения А.Ф. Тура // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 1995. — Т. 40. — № 3 — С. 5–7. [Mikirtichan GL. K 100-letiyu so dnya rozhdeniya A.F. Tura. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 1995;40(3):5–7. (In Russ).]
13. Тарасов О.Ф., Шабалов Н.П. А.Ф. Тур. — М.: Медицина; 1980. — 56 с. [Tarasov OF, Shabalov NP. A.F. Tur. Moscow: Meditsina; 1980. 56 p. (In Russ).]
14. Бисярина Валентина Павловна. К 85-летию со дня рождения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 1997. — Т. 42. — № 6 — С. 4. [Bisyarina Valentina Pavlovna. K 85-letiyu so dnya rozhdeniya. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 1997;42(6):4. (In Russ).]
15. Сobotюк Н.В., Потрохова Е.А. Академик Валентина Павловна Бисярина (К столетию со дня рождения) // *Российский педиатрический журнал*. — 2012. — № 5 — С. 62–64. [Sobatyuk NV, Potrokhova EA. Academician Valentina Pavlovna Bisyarina (on the centenary of her birth). *Russian journal of pediatrics*. 2012;(5): 62–64. (In Russ).]
16. Мазурин Андрей Владимирович // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001. — Т. 46. — № 4 — С. 64. [Mazurin Andrei Vladimirovich. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2001;46(4):64. (In Russ).]
17. Мазурин Андрей Владимирович. Некролог // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2001. — Т. 80. — № 3 — С. 109. [Andrei Vladimirovich Mazurin. *Pediatriia*. 2001;80(3):109 (In Russ).]
18. Врач, ученый, педагог. К юбилею А.А. Баранова. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 72 с. [Vrach, uchenyi, pedagog. K yubileyu A.A. Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 72 p. (In Russ).]
19. Альбицкий В.Ю. Вклад академика РАМН А.А. Баранова в развитие отечественной педиатрии // *Вестник РАМН*. — 2011. — Т. 66. — № 6 — С. 5–7. [Al'bitsky VYu. Contribution of professor A.A. Baranov to the development of preventive pediatric medicine in Russia. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2011;66(6):5–7 (In Russ).]
20. Александр Александрович Баранов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3 — С. 318–319. [Aleksandr Aleksandrovich Baranov. *Current pediatrics*. 2016;15(3):318–319. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1651

Т.Э. Боровик^{1, 2}, К.С. Ладодо¹, Н.Н. Семёнова¹, Н.Г. Звонкова^{1, 2}, Т.Н. Степанова¹, Т.В. Бушуева¹, В.А. Скворцова^{1, 3}, Е.А. Рославцева¹, И.М. Гусева¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Сквашенные молочные продукты в питании детей раннего возраста в Российской Федерации: прошлое и настоящее

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 14.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Сквашенные молочные продукты обладают высокой пищевой и биологической ценностью, полезными для здоровья человека функциональными свойствами; они отличаются многообразием и имеют многовековую историю. Скваживание молока — сложный технологический и физико-биохимический процесс, который происходит под воздействием двух ферментов молочнокислых бактерий — β -галактозидазы и лактатдегидрогеназы. Требования к биологическим свойствам заквасочных микроорганизмов и технологии сквашивания строго регламентированы. В зависимости от используемых заквасочных культур выделяют сквашенные молочные продукты молочнокислого и смешанного (молочнокислого и спиртового) брожения. Различают адаптированные, частично адаптированные и неадаптированные детские кисломолочные продукты, некоторые из которых для усиления функциональных свойств проходят процедуру обогащения про- и пребиотиками. В статье приводятся сведения о разработанном одним из первых в России неадаптированном кисломолочном продукте для детей раннего возраста, обогащенном инулином, фруктами, злаками.

Ключевые слова: дети раннего возраста, сквашенные (кисломолочные) продукты, заквасочные микроорганизмы, пребиотики, пробиотики.

(Для цитирования: Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Семёнова Н.Н., Звонкова Н.Г., Степанова Т.Н., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., Рославцева Е.А., Гусева И.М. Сквашенные молочные продукты в питании детей раннего возраста в Российской Федерации: прошлое и настоящее. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 556–561. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1651)

ВВЕДЕНИЕ

Скваживание молока и продуктов его переработки посредством внесения в них заквасочных микроорганизмов — сложный технологический и физико-био-

химический процесс образования молочного сгустка, который сопровождается нарастанием содержания молочной кислоты, снижением показателя активной кислотности (рН) и повышением показателя кислот-

Tatiana E. Borovik^{1, 2}, Kaleria S. Ladodo¹, Natalia N. Semenova¹, Natalia G. Zvonkova^{1, 2}, Tatiana N. Stepanova¹, Tatiana V. Bushueva¹, Vera A. Skvortsova^{1, 3}, Elena A. Roslavitseva¹, Irina M. Guseva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation

Fermented Dairy Products in the Nutrition of Infants in the Russian Federation: Past and Present

Fermented dairy products have a high nutritional and biological value and functional properties beneficial to human health; they are very diverse and have a long history. Fermentation of milk is a complex technological, physical and biochemical process that occurs under the influence of two enzymes of lactic acid bacteria — β -galactosidase and lactate dehydrogenase. Requirements for biological properties of starter microorganisms and fermentation technology are strictly regulated. Based on the starter cultures used, we can single out fermented dairy products of lactic acid and mixed (lactic acid and alcohol) fermentation. There are adapted, partially adapted and non-adapted cultured milk products for children, some of which are enriched with pro- and prebiotics to enhance functional properties. The article provides information about one of the first Russian non-adapted fermented milk products for infants enriched with inulin, fruit and cereals.

Key words: infants, fermented (cultured) dairy products, starter microorganisms, prebiotics, probiotics.

(For citation: Borovik Tatiana E., Ladodo Kaleria S., Semenova Natalia N., Zvonkova Natalia G., Stepanova Tatiana N., Bushueva Tatiana V., Skvortsova Vera A., Roslavitseva Elena A., Guseva Irina M. Fermented Dairy Products in the Nutrition of Infants in the Russian Federation: Past and Present. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 556–561. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1651)

ности, коагуляцией молочного белка и формированием специфического кисломолочного вкуса [1, 2].

Сквашивание происходит главным образом под воздействием двух ферментов молочнокислых бактерий — β -галактозидазы, катализирующей гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы, и *лактатдегидрогеназы*, которая восстанавливает образующуюся при гликолизе пировиноградную кислоту в молочную [3, 4].

В зависимости от используемых заквасочных культур выделяют сквашенные молочные продукты молочнокислого и смешанного (молчнокислого и спиртового) брожения. В продуктах молочнокислого брожения под действием бактерий происходит расщепление лактозы, накопление молочной кислоты с последующей коагуляцией казеина и образованием плотного, однородного сгустка. К ним относятся простокваша, ряженка, ацидофилин, биолакт, йогурт, творог, сметана. В продуктах смешанного брожения, таких как кефир, кумыс, айран и другие, наряду с молочной кислотой под действием дрожжевой закваски образуются этиловый спирт, углекислый газ, летучие кислоты. Продукты имеют однородную жидкую консистенцию с нарушенным или ненарушенным нежным сгустком [5, 6].

В результате сквашивания под действием микроорганизмов молоко приобретает ряд полезных функциональных свойств и способно оказывать благоприятное влияние на состояние здоровья человека, повышать иммунологическую защиту [7], стимулировать рост физиологической микробиоты [8–10], снижать риск развития кишечных инфекций и аллергии, улучшать усвоение пищевых веществ и деятельность желудочно-кишечного тракта [8, 11, 12].

В процессе молочнокислого брожения наряду с частичным расщеплением лактозы и протеолизом молочных белков, образованием коротких пептидов и полипептидов происходит деструкция антигенных детерминант, продуцируются биологически активные вещества (бактерициды, ферменты, витамины группы В и др.). Функциональный эффект сквашенных (кисломолочных) продуктов обеспечивается используемыми микроорганизмами, а также их метаболитами, накапливающимися в процессе молочнокислого брожения [9, 10, 13].

СКВАШЕННЫЕ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ: ИСТОРИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Изготовление кисломолочных продуктов имеет многовековую традицию. Древнегреческий историк Геродот в своем систематическом описании жизни и быта скифов сообщает, что уже в V веке до н.э. наши предки умели перерабатывать молоко, а самым любимым их напитком был кумыс, который заготавливался впрок из молока кобыл [14]. Около 5 тысячелетий назад среди тюркских народов и индусов уже был известен йогурт (у разных народов он назывался по-разному — ягурт, катык, мацони и пр.). Жители Греции, Болгарии, Турции, Рима, Индии, Закавказья издавна использовали в питании кисломолочные напитки из коровьего, овечьего, козьего, кобыльего, верблюжьего, буйволиного молока [15–17]. Русские лечебники в XVII веке рекомендовали кумыс и простоквашу при лихорадке, туберкулезе, брюшном тифе [18]. В середине XIX столетия на Северном Кавказе широкое распространение получил кефир, рецепт приготовления которого долгое время держался в секрете [15].

Население разных стран владело собственными рецептами получения кислого молока. Так, славяне готовили варенец, простоквашу и ряженку, грузины —

мацони, армяне — тан и мацун, народности Северного Кавказа — айран и кефир, тюркские народы и болгары — ягурт, катык; башкиры, калмыки, татары, киргизы и казахи — кумыс и шабат. В настоящее время одни кисломолочные напитки сохранили лишь национальное или местное значение, другие получили широкое распространение [16].

К началу XX века в России помимо традиционной простокваши и кефира, закваска которого к этому времени уже была завезена в европейскую часть страны, стала популярна мечниковская простокваша. Кефир и мечниковскую простоквашу вначале использовали исключительно в лечебных целях, но со временем продукты стали доступными и для массового потребления. К концу XX столетия в России обрели популярность различные виды йогуртов [8, 16].

Причину сквашивания молока первым открыл французский микробиолог и химик Луи Пастер в середине XIX в., обнаружив, что процесс брожения в природе осуществляется под воздействием ферментов, выделяемых микроорганизмами. Ученый установил, что спиртовое брожение (превращение сахара в спирт и углекислоту) происходит под действием дрожжей, а молочнокислое брожение (превращение молочного сахара в молочную кислоту) — под действием молочных бактерий [19].

В начале XX в. выдающийся биолог И.И. Мечников в труде «Этюды оптимизма» (1907) описал факторы долгожительства среди балканских крестьян [20]. Изучив влияние кисломолочных бактерий на организм человека, ученый пришел к выводу, что потребление сквашенных продуктов благоприятно влияет на продолжительность жизни населения. Он установил, что молочнокислые бактерии, попадая в кишечник, создают кислую среду и препятствуют развитию гнилостных микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых всасываются в кровь и отравляют организм. Он выделил из популярного на Балканах продукта ягурт молочнокислую бактерию, назвав «болгарской палочкой», и внедрил ее в производство кисломолочного продукта, который впоследствии стал называться его именем — мечниковская простокваша. Продукт готовился из предварительно пастеризованного молока с внесением в него заквасочной культуры лактобациллина, состоящей из чистых штаммов болгарской палочки и молочнокислого стрептококка. Больше содержание витаминов и выраженные антибактериальные свойства — главные отличия мечниковской простокваши от традиционной [20, 21].

Уникальность кисломолочных продуктов зависит от специального подбора заквасочных микроорганизмов. Каждый народ обладал своими заквасками и передавал их поколениям в поколения традиции сквашивания молока. При этом существовали особенности в выборе молока различных животных, предварительной его подготовке (цельное или обезжиренное, разбавленное, кипяченое, томленое) и пр. В качестве заквасок использовались кислое молоко, сметана, кефирные грибки и различные сочетания и пропорции болгарской и ацидофильной палочек, молочнокислого стрептококка, уксуснокислых бактерий, дрожжей [21, 22].

Первоначально молоко разных животных сквашивалось культурами молочнокислых бактерий, неизменно присутствующими в нем. Молоко естественным путем закисло с образованием сгустка, как, например, при приготовлении традиционной простокваши. У кочевых народов этот процесс часто проходил во время переездов. Молоко, хранившееся в бурдюках, от постоянного движения животных перемешивалось, а палящее солн-

це способствовало быстрому его сквашиванию. В дальнейшем кислое молоко стали использовать в качестве закваски. Однако при этом не всегда получали продукты высокого качества, так как их микробный состав был случайным и зависел от окружающей среды [21, 23].

Открытие заквасочных микроорганизмов позволило во второй половине XIX столетия использовать для сквашивания молока чистые культуры молочно-кислых бактерий. Однако было замечено, что закваска, состоящая только из одного штамма молочной бактерии, не обеспечивала полноты вкуса продукта. Поэтому в состав заквасок стали вводить специальные штаммы молочнокислого стрептококка, молочнокислых палочек (болгарскую, ацидофильную и др.), дрожжи. Использование этих микроорганизмов в различных сочетаниях обеспечивало разнообразие кисломолочных продуктов, своеобразность их органолептических свойств и консистенции [16, 22].

В настоящее время выбору и селекции штаммов заквасочных микроорганизмов уделяют большое внимание. При этом первостепенными требованиями, особенно для детского питания, являются безопасность (стабильность генетического кода), отсутствие антибиотикорезистентности, способность образовывать во время брожения активные метаболиты; устойчивость к низким значениям pH, воздействию желчных кислот и антимикробным субстанциям; высокие адгезивные свойства к кишечному эпителию. Технологические процессы должны обеспечивать сохранность живых полезных микроорганизмов, быстрое сквашивание и приятные органолептические качества (табл. 1) [24, 25]. Микроорганизмы, используемые для сквашивания молочных продуктов для детского питания, представлены в табл. 2 [24].

Безопасность кисломолочных продуктов на территории России регулируется техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) [1]. Технологические требования к производству кисломолочных продуктов предусматривают регулируемое кислотообразование, быстроту сквашивания, получение однородного сгустка, высокие органолептические показатели.

СКВАШЕННЫЕ МОЛОЧНЫЕ (КИСЛОМОЛОЧНЫЕ) ПРОДУКТЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

Первые попытки использования в России кисломолочных продуктов в питании детей относятся к 1920–1930 гг. прошлого века [26, 27]. В этот период в Москве при Институте охраны материнства и детства была открыта молочная кухня, где выпускался кефир, который разводился отварами круп в различных соотношениях: А-, Б- и В-кефир. В течение последующих 50 лет в России проводились научные исследования по подбору специальных заквасок для детского питания, использование которых в дальнейшем позволило приступить к разработке и выпуску целой серии отечественных адаптированных и частично адаптированных кисломолочных смесей: Биолакт (1970) [28, 29], Балдырган (1970), ацидофильная «Малютка» (1980), ацидофильная смесь «Крошечка» (1983) [30], Бифилин (1984) [31], ацидофильные смеси с лизоцимом «Малютка» и «Балбобек» (1986), Молочко КМ (1988), Росток 1 и Бифилакт (1992), [30, 32], «АГУ» жидкая (1995) и «Агуша» жидкая (1999), Нутрилак кисломолочный (2005) [11, 33]. Параллельно проводились клинические исследования указанных продуктов, которые позволили установить их хорошие переносимость и усвоение, выраженный терапевтический эффект при дисфункциях желудочно-кишечного тракта, сопровождаемых нарушением состава кишечной микрофлоры [31, 34, 35], а также профилактические свойства для детей из групп риска по развитию пищевой аллергии [11, 36, 37].

Отечественные адаптированные кисломолочные продукты представлены в виде сухих смесей или в жидких формах. Преимущества сухих адаптированных кисломолочных смесей перед жидкими аналогами заключаются в возможности их длительного хранения при условии абсолютной сохранности активности присутствующих в них молочнокислых бактерий, а также относительно невысокой кислотности [33].

В последние годы доказано, что потребление современных адаптированных кисломолочных смесей с адекватным уровнем белка и минеральных солей не повышает риска развития метаболического ацидоза, поскольку молочная кислота в этом случае полностью метаболи-

Таблица 1. Требования к микроорганизмам, используемым для приготовления кисломолочных продуктов [24, 25]

Требования к биологическим свойствам заквасочных микроорганизмов	Требования к технологическому процессу
Стабильность генетического кода — безопасность Способность образовывать активные метаболиты в процессе молочнокислого брожения Устойчивость к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям Высокие адгезивные свойства к эпителию кишечника Отсутствие антибиотикорезистентности	Быстрое сквашивание Регулируемое кислотообразование Образование однородного сгустка Высокие органолептические показатели Сохранность живых полезных микроорганизмов: <ul style="list-style-type: none"> • заквасочных микроорганизмов не менее 1×10^7 КОЕ/г • пробиотических продуктов не менее: <ul style="list-style-type: none"> — лактобацилл — 1×10^7 КОЕ/г — бифидобактерий — 1×10^6 КОЕ/г

Таблица 2. Заквасочные микроорганизмы, используемые для приготовления кисломолочных продуктов детского питания [24]

Симбиотическая кефирная закваска	Грибки кефирные, являющиеся природной ассоциацией лактококков, лактобацилл, лейконостоков, молочных дрожжей и уксуснокислых бактерий
Стрептококки	<i>S. thermophilus</i> , <i>S. diacetylactis</i>
Лактобациллы	<i>L. helveticus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. bulgaricus</i>
Творожная закваска	<i>Lactococcus lactis</i>

зируется в цикле Кребса [13, 38]. Адаптированные кисломолочные смеси могут быть введены в питание детей с первых месяцев их жизни в качестве основного продукта питания, поскольку отличаются невысокой кислотностью (50–60°Т) и достаточно низким (1,3–1,5 г/100 мл) содержанием белка [13, 39].

Среди детских кисломолочных продуктов, помимо адаптированных и частично адаптированных сухих и жидких, выделяют большую группу неадаптированных напитков: детский кефир, биокефир, бифидокефир, биолакт, ацидолакт, йогурты, а также пастообразные продукты (детский творог). Неадаптированные кисломолочные напитки могут быть назначены здоровым и больным детям с 8-месячного возраста [24, 38]. Преждевременное их использование, в частности кефира, в количестве 50% и более суточного объема питания может провоцировать развитие метаболического ацидоза, оказывать токсичное воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки вплоть до диапедезных кровоизлияний, оказывать потенциально высокую водно-солевую нагрузку на почки в связи с высоким уровнем белка, относительно высокой кислотностью (65–110°Т) и осмолярностью [38, 39].

Показания к назначению сквашенных молочных продуктов в раннем детском возрасте широкие. Являясь источником легкоусвояемого белка, витаминов, кальция, обладая антимикробной активностью, в питании здоровых детей они могут быть частью ежедневного сбалансированного рациона, использоваться в качестве профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта, острых кишечных инфекций, а также для повышения сопротивляемости к агрессивным воздействиям окружающей среды [8, 10, 40].

Больные дети получают кисломолочные продукты при антибиотикотерапии, снижении аппетита, дискинезии толстой кишки, кишечных и острых респираторных инфекциях, белково-энергетической недостаточности; сквашенные молочные напитки показаны ослабленным детям, а также в случаях расширения рациона при частичной лактазной недостаточности и в период ремиссии пищевой аллергии [24, 38].

Кисломолочные продукты противопоказаны детям с аллергиями к белкам коровьего молока (кожные и гастроинтестинальные проявления) и тяжелыми формами лактазной недостаточности, при врожденных заболеваниях, таких как глюкозо-галактозная непереносимость и галактоземия [24, 33].

В последнее время большое значение придают функциональным продуктам питания, которые позволяют воздействовать на одну или несколько функций организма, снижают риск развития заболеваний, благоприятно влияют на состояние здоровья человека в целом и могут быть включены в ежедневный рацион [41, 42]. В связи с этим все сквашенные молочные продукты можно рассматривать как неотъемлемую часть функционального питания.

Для усиления функциональных свойств кисломолочные продукты обогащают пробиотиками — отдельными штаммами бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. thermophilus*), лактобацилл (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*), грамположительных кокков (*Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus diacetylactis*, *Enterococcus faecium*), которые являются представителями микробиоты желудочно-кишечного тракта человека и способствуют поддержанию или нормализации кишечного микробиоценоза [42–44].

К показателям функциональной эффективности используемых штаммов пробиотических бактерий отно-

сят выживаемость микроорганизмов и устойчивость к низким значениям pH и желчным кислотам в гастроинтестинальном тракте, антагонистическую активность в отношении патогенных микроорганизмов, а также положительное влияние на организм человека.

Несмотря на несомненную «родственную» связь кисломолочных и пробиотических продуктов, между ними существует определенная грань: не все кисломолочные продукты, в частности кефир, являются пробиотическими, и, напротив, не все пробиотические продукты могут быть кисломолочными. Примером тому служат сухие прессные детские молочные смеси, в состав которых введены пробиотики.

Одним из первых отечественных кисломолочных продуктов для питания детей первого года жизни раннего возраста стал Биолакт, разработанный в Киргизии в 1970 г. [28–30]. Напиток изготавливался из цельного коровьего молока, поэтому, как и кефир, не являлся адаптированным продуктом и мог использоваться только для питания детей от 8 мес и старше. Используемые при заквашивании молока специально подобранные штаммы ацидофильных бактерий со значительной противомикробной активностью и способностью эффективно расщеплять белок молока, повышали биологическую ценность продукта и его функциональные свойства. Благодаря совершенствованию технологии приготовления следующий в линейке продукции Биолакт-2 был дополнительно обогащен витаминами С и РР, микроэлементами железом и медью, благотворно влияющими на процессы кроветворения; в состав напитка также был введен лизоцим куриного белка, разрушающий клеточные стенки патогенных кишечных бактерий [32, 45]. Готовился продукт в цехах детского питания на молочных заводах или на молочных кухнях, имел приятный кисло-сладкий вкус и гомогенную сметанообразную консистенцию. Его использовали в качестве докорма при смешанном и искусственном вскармливании детей от 3 мес жизни; детям до 3 мес, как и кефир, разводили крупными отварами в соотношении 2:1. Особенно хорошо напиток зарекомендовал себя в питании пациентов, страдающих функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, а также у детей после перенесенных кишечных инфекций [34].

Благодаря постоянному поиску рецептур детских кисломолочных продуктов с широким спектром функциональных и лечебных свойств, который традиционно ведется в нашей стране, производство кисломолочного продукта, несмотря на временную приостановку выпуска в конце XX в., вновь стало актуальным, при этом состав и технология его приготовления в значительной степени были усовершенствованы. Примером может служить современный отечественный кисломолочный напиток «Биолакт» торговой марки «ФрутоНяня», при производстве которого используются термофильный стрептококк *S. thermophilus* и ацидофильная палочка *L. acidophilus*, составляющая основу закваски. Продукт выпускается в 3 разновидностях: Биолакт, Биолакт чернослив-злаки, Биолакт зеленое яблоко. В состав варианта с черносливом и злаками добавлены пюре из чернослива, рисовая и кукурузная мука, пектин, пребиотик инулин. В состав варианта с зеленым яблоком введены яблочные сок и пюре, пектин и инулин. Продукты предназначены для детей раннего возраста, начиная с 8 мес жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многовековая практика получения и использования сквашенных молочных продуктов в питании народов

мира, в т. ч. детей, высокая биологическая и пищевая ценность кисломолочных напитков, многочисленные научные исследования и клинические наблюдения, указывающие на их благоприятные функциональные и лечебно-профилактические свойства, позволяющие считать рассматриваемую группу продуктов полезной составляющей рациона здоровых и больных детей раннего возраста в Российской Федерации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «ПРОГРЕСС».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. Э. Боровик, Н. Н. Семёнова, Н. Г. Звонкова, Т. Н. Степанова, Т. Н. Бушуева, В. А. Скворцова — про-

ведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний «Нестле», «Нутриция», «Хиру Рус».

К. С. Ладодо, Е. А. Рославцева, И. М. Гусева подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Т. Э. Боровик <http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>
 Н. Н. Семёнова <http://orcid.org/0000-0002-1747-3096>
 Н. Г. Звонкова <http://orcid.org/0000-0002-0709-1115>
 Т. Н. Степанова <http://orcid.org/0000-0002-7992-0410>
 Т. В. Бушуева <http://orcid.org/0000-0001-9893-9291>
 В. А. Скворцова <http://orcid.org/0000-0002-6521-0936>
 Е. А. Рославцева <http://orcid.org/0000-0002-3993-1246>
 И. М. Гусева <http://orcid.org/0000-0002-7896-6361>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Технический регламент Таможенного Союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции». — М.: Технонорма; 2015. — 99 с. [Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo Soyuz TR TS 033/2013 «O bezopasnosti moloka i molochnoi produktsii». Moscow: Tekhnnorma; 2015. 99 p. (In Russ).]
2. Суржик А.В., Конь И.Я., Сафронова А.И. Современные представления о свойствах и пищевой ценности кисломолочных продуктов и их использовании в питании детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2007. — Т. 5. — № 5 — С. 54–58. [Surzhik AV, Kon' IYa, Safronova AI. Current views on the properties and nutritive value of sour-milk products and their use in nutrition of infants. *Problems of pediatric nutritionology*. 2007;5(5):54–58. (In Russ).]
3. Тамим А.И., Робинсон Р.К. Йогурты и другие кисломолочные продукты. — СПб.: Профессия; 2003. — 664 с. [Tamime AY, Robinson RK. *Yoghurt: science and technology*. St. Petersburg: Professiya; 2003. 664 p. (In Russ).]
4. Конь И.Я., Алешина И.В., Тоболева М.А., Коростелева М.М. *Кисломолочные продукты в питании детей дошкольного возраста. Пособие для педиатров*. — М.; 2008. — 96 с. [Kon' IYa, Aleshina IV, Tobileva MA, Korosteleva MM. *Kislomolochnye produkty v pitanii detei doshkol'nogo vozrasta. Posobie dlya pediatrov*. Moscow; 2008. 96 p. (In Russ).]
5. Твердохлеб Г.В., Диланян З.Х., Чекулаева Л.В., Шилер Г.Г. *Технология молока и молочных продуктов. Учебное пособие для студентов*. — М.: Агропромиздат; 1991. — 463 с. [Tverdokhleb GV, Dilanyan ZKh, Chekulaeva LV, Shiler GG. *Tekhnologiya moloka i molochnykh produktov. Uchebnoe posobie dlya studentov*. Moscow: Agropromizdat; 1991. 463 p. (In Russ).]
6. Асенова Б.К. Показатели качества и идентификации кефира // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2015. — № 6–1 — С. 13–17. [Asenova BK. Quality and identification kefir. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2015; (6–1):13–17. (In Russ).]
7. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Кисломолочные продукты в структуре здорового питания детей: иммунологические и метаболические эффекты // *Вопросы практической педиатрии*. — 2009. — Т. 4. — № 3 — С. 46–52. [Belmer SV, Gasilina TV. Fermented milk products in the structure of children's healthy nutrition: immunological and metabolic effects. *Problems of practical pediatrics*. 2009;4(3):46–52. (In Russ).]
8. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Роль кисломолочных продуктов в питании детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2010. — Т. 5. — № 3 — С. 60–63. [Zakharova IN, Dmitrieva YuA. The role of sour-milk products in nutrition of children. *Problems of practical pediatrics*. 2010;5(3):60–63. (In Russ).]
9. Ефимов Б.А., Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., и др. Сравнительная оценка влияния различных кисломолочных продуктов на кишечную микрофлору у детей раннего возраста: неоднозначность эффектов // *Вопросы питания*. — 2001. — Т. 70. — № 1 — С. 15–20. [Efimov BA, Kon' IYa, Sorvacheva TN, et al. Sravnitel'naya otsenka vliyaniya razlichnykh kislomolochnykh produktov na kishechnuyu mikrofloru u detei rannego vozrasta: neodnoznachnost' effektivov. *Vopr Pitan*. 2001;70(1):15–20. (In Russ).]
10. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н. и др. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 89–95. [Borovik TE, Ladodo KS, Zakharova IN, et al. Sour milk foodstuff in infants diet. *Current pediatrics*. 2014;13(1):89–95. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i1.916.
11. Боровик Т.Э. *Медико-биологические основы диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 1994. — 40 с. [Borovik TE. *Mediko-biologicheskie osnovy dietoterapii pri pishchevoi allergii u detei rannego vozrasta*. [dissertation abstract] Moscow; 1994. 40 p. (In Russ).]
12. Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Кисломолочные продукты «Агуша» в питании здоровых и больных детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4. — № 4 — С. 91–94. [Zakharova IN, Ovsyannikova EM. Sour milk products «Agusha» in nutrition of health and sick children at an early age. *Current pediatrics*. 2005;4(4):91–94. (In Russ).]
13. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Кисломолочные продукты и кисломолочные смеси: что использовать в питании грудных детей? // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008. — Т. 87. — № 2 — С. 82–89. [Netrebenko OK, Ukraintsev SE. Sour milk products and formulas: what is better to use in feeding of infants? *Pediatriia*. 2008;87(2):82–89. (In Russ).]
14. Нейхардт А.А. *Скифский рассказ Геродота в отечественной историографии*. — Л.: Наука; 1982. — 240 с. [Neikhardt AA. *Skifskii rasskaz Gerodota v otechestvennoi istoriografii*. Leningrad: Nauka; 1982. 240 p. (In Russ).]
15. Экскурс в историю: Как появился йогурт, кефир и сыр. [Ekskurs v istoriyu: Kak poyavilsya iogurt, kefir i syr. (In Russ).] Доступно по http://milknews.ru/index/kak_poyavilsya_yogurt_kefir_syr.html. Ссылка активна на 14.10.2016.
16. Барляева З.П., Фатеева Е.М. *Молочнокислые продукты*. В кн.: *Большая медицинская энциклопедия*. — М.; 1981. — Т. 15. — С. 422–426. [Barlyeva ZP, Fateeva EM. *Molochnokislye produkty*. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya*. Vol. 15. Moscow; 1981. p. 422–426. (In Russ).]
17. *Большая Российская энциклопедия*. — М.; 2009. — Т. 14. — С. 58–59. [Bol'shaya Rossiiskaya entsiklopediya. Vol. 14. Moscow; 2009. p. 58–59. (In Russ).]
18. Коткова Н.С. *Лечебник последней трети XVII в.* В кн.: *Источники по истории русского языка XI–XVII вв.* / Отв. ред. В.Г. Демьянов, Н.И. Тарабасова. — М.; 1991. — С. 173–195. [Kotkova NS. *Lechebnik poslednei treti XVII*. In: *Istochniki po istorii russkogo yazyka XI–XVII*. Ed by Dem'yanov V.G., Tarabasova N.I. Moscow; 1991. p. 173–195. (In Russ).]
19. Пастер Л. *Исследования о брожениях*. Пер. с фр. / Под ред. Г.Л. Селибера. — М.-Л.: Сельхозгиз; 1937. — 488 с. [Paster L. *Issledovaniya o brozheniyakh*. Transl. from French. Ed by Seliber G.L. Moscow-Leningrad: Sel'khozgiz; 1937. 488 p. (In Russ).]
20. Мечников И.И. *Этюды оптимизма*. — М.: Научное слово; 1907. — 254 с. [Mechnikov II. *Etyudy optimizma*. Moscow: Nauchnoe slovo; 1907. 254 p. (In Russ).]

21. Большая медицинская энциклопедия. — М.; 1962. — Т. 26. — С. 1053–1054. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Vol. 26. Moscow; 1962. p. 1053–1054. (In Russ.)]
22. Баникова Л.А., Королева Н.С., Семенихина В.Ф. *Микробиология молока и молочных продуктов*. — М.; 1987. — 221 с. [Bannikova LA, Koroleva NS, Semikhina VF. *Mikrobiologiya moloka i molochnykh produktov*. Moscow; 1987. 221 p. (In Russ.)]
23. Степаненко П.П. *Микробиология молока и молочных продуктов*. — М.; 1996. — 187 с. [Stepanenko PP. *Mikrobiologiya moloka i molochnykh produktov*. Moscow; 1996. 187 p. (In Russ.)]
24. *Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо*. 2-е изд. — М.: МИА; 2015. — 720 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. *Rukovodstvo dlya vrachei*. 2nd ed. Ed by Borovik T.E., Ladodo K.S. Moscow: MIA; 2015. 720 p. (In Russ.)]
25. Шевелева С.А. Медико-биологические требования к пробиотическим продуктам и биологически активным добавкам к пище // *Инфекционные болезни*. — 2004. — Т. 2. — № 3 — С. 86–90. [Sheveleva SA. Medico-biological requirements to probiotic products and biologically active food supplements. *Infectious diseases*. 2004;2(3):86–90. (In Russ.)]
26. Жорно Я.Ф. *Молочная кухня для вскармливания детей. Руководство к устройству молочной кухни и производству работ в ней*. — М.; 1922. [Zhorno YaF. *Molochnaya kukhnya dlya vskarmlivaniya detei. Rukovodstvo k ustroystvu molochnoi kukhni i proizvodstvu rabot v nei*. Moscow; 1922. (In Russ.)]
27. Луцц Р.О. *Физиология и диететика грудного ребенка*. — М.-Л.; 1930. [Lunts RO. *Fiziologiya i dietetika grudnogo rebenka*. Moscow-Leningrad; 1930. (In Russ.)]
28. Федотов П.В. *Значение биологически активных веществ в питании детей первых 3-х лет жизни: дис. ... докт. мед. наук*. — Фрунзе; 1970. — 458 с. [Fedotov PV. *Znachenie biologicheskii aktivnykh veshchestv v pitanii detei pervykh 3-kh let zhizni*. [dissertation] Frunze; 1970. 458 p. (In Russ.)]
29. Федотов П.В., Машкеев А.К., Еланцев А.Б., Мельникова С.А. *Разработка нового продукта повышенной биологической ценности для детей первых месяцев жизни*. В кн.: *Теоретические и практические аспекты изучения питания человека*. — М.; 1980. — Т. 2. — С. 282–283. [Fedotov PV, Mashkeev AK, Elantsev AB, Mel'nikova SA. *Razrabotka novogo produkta povyshennoi biologicheskoi tsennosti dlya detei pervykh mesyatshev zhizni*. In: *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty izucheniya pitaniya cheloveka*. Vol. 2. Moscow; 1980. p. 282–283. (In Russ.)]
30. Большая медицинская энциклопедия. — М.; 1981. — Т. 15. — С. 426–429. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Vol. 15. Moscow; 1981. p. 426–429. (In Russ.)]
31. Хорькова Е.А., Семенихина В.Ф., Иванова Л.Н. и др. Кисломолочный продукт «бифилин». Патент на изобретение №1351560 от 15.11.1987. [Patent na izobretenie №1351560 ot 15.11.1987. Khor'kova EA, Semikhina VF, Ivanova LN, et al. *Kislomolochnyi produkt «bifilin»*. (In Russ.)]
32. Коробкина Г.С., Бренц М.Я. Новые кисломолочные и жировые продукты для детского питания // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1977. — Т. 56. — № 7 — С. 22. [Korobkina GS, Brents MYa. *Novye kislomolochnye i zhirovye produkty dlya detskogo pitaniya*. *Pediatriia*. 1977;56(7):22. (In Russ.)]
33. Ладодо К.С., Лаврова Т.Е. Адаптированные кисломолочные смеси для детского питания // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 6 — С. 95–100. [Ladodo KS, Lavrova TE. *Adaptirovannye kislomolochnye smesi dlya detskogo pitaniya*. *Pediatriia*. 2012;91(6):95–100. (In Russ.)]
34. Федотов П.В., Падалка Н.А., Тульчинская М.С. *Применение обогащенного кисломолочного продукта в профилактике и комплексном лечении детей при некоторых заболеваниях. Материалы Всесоюзной конференции «Научные основы питания здорового и больного человека» / Под ред. А.А. Покровского*. — Алма-Ата: 1975. — Т. 2. — С. 373–374. [Fedotov PV, Padalka NA, Tul'chinskaya MS. *Primenenie obogashchennogo kislomolochnogo produkta v profilaktike i kompleksnom lechenii detei pri nekotorykh zabollevaniyakh*. (Conference proceedings) *Vsesoyuznaya konferentsiya «Nauchnye osnovy pitaniya zdorovogo i bol'nogo cheloveka»*. Vol. 2. Ed by Pokrovskii A.A. Alma-Ata: 1975. p. 373–374. (In Russ.)]
35. Легонькова Т.И., Матвеева Е.В., Степина Т.Г. и др. Новые данные об эффективности современной кисломолочной смеси в питании детей первых месяцев жизни: результаты открытого проспективного сравнительного исследования // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 1 — С. 114–121. [Legon'kova TI, Matveeva EV, Stepina TG, et al. *Novye dannye ob effektivnosti sovremennoi kislomolochnoi smesi v pitanii detei pervykh mesyatshev zhizni: rezul'taty otkrytogo prospektivnogo sravnitel'nogo issledovaniya*. *Pediatriia*. 2012;91(1):114–121. (In Russ.)]
36. Усенко Д.В., Горелов А.В., Шабалина С.В. Опыт применения кисломолочного пробиотического продукта в лечении острых кишечных инфекций у детей с atopическим дерматитом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2008. — Т. 87. — № 4 — С. 85–90. [Usenko DV, Gorelov AV, Shabalina SV. *Opyt primeneniya kislomolochnogo probioticheskogo produkta v lechenii ostrykh kishcheynykh infektsii u detei s atopicheskim dermatitom*. *Pediatriia*. 2008;87(4):85–90 (In Russ.)]
37. Макарова С.Г., Боровик Т.Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7. — № 2 — С. 82–92. [Makarova SG, Borovik TE. *Intestinal dysbiosis in children with food allergy: pathogenetic aspects and modern correction methods*. *Current pediatrics*. 2008;7(2):82–92. (In Russ.)]
38. Питание здорового и больного ребенка / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня, Б.С. Каганова. — М.: Династия; 2011. — 280 с. [Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. Ed by Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya., Kaganov B.S. Moscow: Dinastiya; 2011. 280 p. (In Russ.)]
39. Лукушкина Е.Ф., Кутилова Н.В., Нетребенко О.К. Кисломолочные смеси в питании грудных детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 1 — С.136–141. [Lukushkina EF, Kutilova NV, Netrebenko OK. *Sour milk formulas in nutrition of infants*. *Current pediatrics*. 2010;9(1):136–141. (In Russ.)]
40. Горелов А.В. *Детская гастроэнтерология: стандарты лечения современных средств лечения запоров у детей // Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — №5 — С. 80–81. [Gorelov AV. *Detskaya gastroenterologiya: standarty lecheniya sovremennye sredstva lecheniya zaporov u detei*. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(5):80–81. (In Russ.)]
41. Мартинчик А.Н. *Общая нутрициология. Учебное пособие / Под ред. А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич*. — М.: МЕД-пресс-информ; 2005. — 392 с. [Martinchik AN. *Obshchaya nutritsiologiya. Uchebnoe posobie*. Ed by Martinchik A.N., Maev I.V., Yanushevich O.O. Moscow: MED-press-inform; 2005. 392 p. (In Russ.)]
42. Носкова О.Ю. *Обоснование применения новых функциональных пробиотических кисломолочных продуктов в питании детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук*. — Пермь; 2016. — 149 с. [Noskova OYu. *Obosnovaniye primeneniya novykh funktsional'nykh probioticheskikh kislomolochnykh produktov v pitanii detei rannego vozrasta*. [dissertation] Perm'; 2016. 149 p. (In Russ.)]
43. Гасилина, Т.В., Бельмер С.В. Клинические аспекты применения Lactobacillus rhamnosus GG // *Вопросы детской диетологии*. — 2009. — Т. 7. — № 2 — С. 30–35. [Gasilina, TV, Belmer SV. *Clinical aspects of using Lactobacillus rhamnosus GG*. *Problems of pediatric nutritiology*. 2009;7(2):30–35. (In Russ.)]
44. Конь И.Я. Пробиотические и кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста // *Лечащий врач*. — 2007. — № 4 — С. 51–54. [Kon' IYa. *Probioticheskie i kislomolochnye produkty v pitanii detei rannego vozrasta*. *Practitioner*. 2007;(4): 51–54. (In Russ.)]
45. Тимофеева И.К. *Разработка технологии детского кисломолочного продукта, обогащенного биологически активными факторами: автореф. дис. ... канд. тех. наук*. — М.; 1989. — 23 с. [Timofeeva IK. *Razrabotka tekhnologii detskogo kislomolochnogo produkta, obogashchennogo biologicheskii aktivnymi faktorami*. [dissertation abstract] Moscow; 1989. 23 p. (In Russ.)]

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Т.В. Подклетнова¹, М.А. Бабайкина¹, А.В. Аникин¹, Г.В. Кузнецова¹, Л.А. Осипова¹, К.В. Жердев¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы НЦЗД, доцент кафедры факультетской педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: Vashakmadze@nczd.ru

Статья поступила: 16.06.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Мукополисахаридоз I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к накоплению гликозаминогликанов (преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата) в лизосомах и последующей полиорганной дисфункции. Поражение скелета наряду с фенотипическими данными позволяют в раннем возрасте заподозрить это тяжелое генетическое заболевание, характеризующее прогрессирующим течением. Ранняя ферментозаместительная терапия и/или трансплантация костного мозга позволяют отсрочить наступление необратимых поражений различных органов и систем или уменьшить их выраженность, повысить качество жизни ребенка.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, синдром Гурлер, синдром Шейе, синдром Гурлер–Шейе, дизостоз, суставной синдром, ферментозаместительная терапия.

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Бабайкина М.А., Аникин А.В., Кузнецова Г.В., Осипова Л.А., Жердев К.В. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 562–567. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1652)

ВВЕДЕНИЕ

Суставной синдром в различных проявлениях встречается при многих заболеваниях. Он может быть как ведущим в клинической картине, так и одним из множества симптомов мукополисахаридоза. В каждом конкретном случае врачу необходимо верифицировать поражение суставов, оценить локализацию патологического процесса, установить внесуставные проявления, а также обратить внимание на фенотипические данные пациента.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Клиническая картина

Скелетные аномалии являются ранней и характерной особенностью большинства нарушений при лизосомных болезнях накопления, в частности при мукополисахаридозах (МПС). В настоящее время известно 13 типов МПС. Практически у всех пациентов с этой редкой генетической болезнью отмечается поражение опорно-двигательного аппарата. При легких формах МПС костные деформации являются ранним признаком болезни [1, 2].

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anait K. Gevorkian^{1, 2}, Ludmila M. Kuzenkova^{1, 2}, Tatiana V. Podkletnova¹, Marina A. Babaykina¹, Anatoly B. Anikin¹, Galina B. Kuznetsova¹, Liliya A. Osipova¹, Konstantin V. Jerdev¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

Orthopedic Pathology in Children with Mucopolysaccharidosis Type I

Mucopolysaccharidosis type I is inherited in an autosomal recessive manner and results from the defective activity of the enzyme alpha-L-iduronidase, which leads to the accumulation of glycosaminoglycans (mainly heparan and dermatan sulfate) in the lysosomes and further multiple organ dysfunction. This severe genetic progressive disease can be detected at an early age by skeletal deformities and phenotypic data. Early enzyme replacement therapy and/or bone marrow transplantation can slow down irreversible damages to various organs and systems or reduce their severity and improve the quality of life for a child.

Key words: mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome, Scheie syndrome, Hurler-Scheie syndrome, dysostosis, articular syndrome, enzyme replacement therapy.

(For citation: Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Gevorkian Anait K., Kuzenkova Ludmila M., Podkletnova Tatiana V., Babaykina Marina A., Anikin Anatoly B., Kuznetsova Galina B., Osipova Liliya A., Jerdev Konstantin V. Orthopedic Pathology in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (6): 562–567. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1652)

К характерным ортопедическим особенностям МПС I, II, VI и VII типов относят контрактуры суставов и множественные дизостозы. Изменения опорно-двигательного аппарата при МПС III типа, несмотря на схожесть с другими типами, как правило, менее выражены и проявляются на более поздних этапах заболевания. Для МПС IV типа более характерны дисплазии скелета и гипермобильность суставов [3].

МПС I типа — наследственное заболевание из групп лизосомных болезней накопления, передающееся по ауто-сомно-рецессивному типу; обусловлено дефицитом или отсутствием активности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутации гена альфа-L-идуронидазы (*IDUA*), локализованного в сегменте 4p16.3 [4].

Дефицит альфа-L-идуронидазы приводит к накоплению в тканях гликозаминогликанов — преимущественно дерматансульфата и гепарансульфата — и формированию полисистемности заболевания. В настоящее время классифицируют три клинических типа МПС I в зависимости от степени тяжести: H — тяжелая форма (синдром Гурлер), S — легкая форма (синдром Шейе), H/S — средней степени тяжести (промежуточная форма) (синдром Гурлер–Шейе) [1, 4, 5].

Для синдрома Гурлер характерны фенотипические изменения в виде гаргоилизма с огрубением черт лица, широкой переносицей, уплощенным лицом, макроцефалии с выступающим лбом; имеют место помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, задержка роста (максимальный рост — 110 см) и ранний дебют костно-суставных проявлений [6] — тугоподвижность суставов, снижение объема движения в крупных и мелких суставах, груднопоясничный кифоз с образованием горба (рис. 1), а также умственная отсталость [7].

Первые признаки синдрома Шейе появляются в возрасте 3–8 лет: больных отличают коренастое телосложение, сильно развитая мускулатура, грубые черты лица, широкий рот с пухлыми губами, выступающая вперед нижняя челюстная кость. К числу характерных признаков относят утолщение и натяжение кожи на пальцах, гирсутизм [7]. Ограничение движений в суставах верхних конечностей нарастает постепенно. К периоду полового созревания все симптомы болезни становятся наиболее выраженными [2, 7].

В отличие от синдрома Гурлер при синдроме Шейе отмечается небольшая задержка роста. Однако костно-суставные изменения характеризуются уменьшением подвижности и деформацией кисти по типу когтистой лапы (рис. 2), тугоподвижностью во всех крупных суставах, изменениями лицевого черепа.

Для болезни Гурлер–Шейе — промежуточной формы МПС I типа — характерны дебют заболевания в возрасте 3–8 лет, а также Гурлер-подобный фенотип: скафоид и макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, макроглоссия, редкие зубы, толстая кожа и достаточного часто наблюдаемое помутнение роговицы. Поражение центральной нервной системы легкое или умеренное. Телосложение диспропорциональное. С возрастом темпы роста снижаются, приводя к низкорослости. Отмечаются тугоподвижность в суставах, дизостоз, килевидная грудная клетка, кифосколиоз [4, 6].

Таким образом, в целом для МПС I типа характерны низкорослость, тугоподвижность в крупных и мелких суставах, нарушение походки. Частота встречаемости суставного синдрома у пациентов с синдромом Шейе и Гурлер–Шейе — более 80% [8–10].

Рентгенологические проявления патологии опорно-двигательного аппарата для всех типов МПС получили

название «множественный дизостоз». Дизостоз является типичной для МПС рентгенологической аномалией, развивающейся в результате неполноценного эндохондрального и мембранного роста [9, 10]. Отмечаются такие изменения, как аномальные формы позвонков и ребер, широкие лопатообразные ребра, короткие ключицы, увеличенный размер черепа, утолщение диафизов и точечные пястные кости. Гипоплазия эпифизов и гиперплазия передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов способствует формированию горба или груднопоясничного кифоза. Также характерны дисплазия головки бедренной кости, вальгусная деформация коленных суставов. Позже наблюдается компрессия спинного мозга, которая становится угрозой для жизни пациента [11, 12].

Механизм развития патологических изменений костно-хрящевого аппарата до конца неизвестен. В исследованиях на животных получены результаты, свидетельствующие о значительной роли воспалительных цитокинов в развитии костной патологии [10–12], хотя клинические признаки воспаления у пациентов с МПС отсутствуют.

Низкий рост характерен для всех типов МПС. В настоящее время полагают, что замедление роста происходит в результате нарушения скорости эндохондрального окостенения в сочетании со структурными изменениями в костях [13]. При быстром прогрессировании заболевания рост пациентов достигает 100 см, при легких формах — 160–165 см [14]. Изменения прогрессируют и иногда требуют оперативного вмешательства.

Гипоплазия эпифизов и утолщение диафизов — типичные проявления костных изменений верхних конечностей. Наблюдаются тугоподвижность в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти. Вследствие

Рис. 2. Пациент с синдромом Гурлер–Шейе, 16 лет: деформация кисти по типу когтистой лапы (укорочение и утолщение длинных костей, утолщение кортикального слоя, деформация метаэпифизов, участки разрежения губчатого вещества — остеопороз, сгибательные контрактуры)

Fig. 2. A patient with Hurler–Scheie syndrome, 16 years old: claw hand deformation (shortened and thickened long bones, cortical thickening, deformed epiphyseal cartilages, areas of rarefied spongy substance (osteoporosis), flexion contractures)



Рис. 1. Пациент с синдромом Гурлер, 7 лет: характерные фенотипические изменения

Fig. 1. A patient with Hurler syndrome, 7 years old: characteristic phenotypic changes



Рис. 3. Операция на кисти пациента с синдромом Гурлер–Шейе: карпальный туннельный синдром, обусловленный сдавливанием срединного нерва в запястном канале
Fig. 3. Hand surgery in a patient with Hurler–Scheie syndrome: carpal tunnel syndrome caused by the compression of the median nerve in the carpal canal



Рис. 4. Рентгенограмма и компьютерная томограмма грудной клетки пациента с мукополисахаридозом IV типа, 9 лет: утолщение ребер (А), деформация позвонков, деформация грудной клетки по типу килевидной (Б)
Fig. 4. Chest X-ray and computer tomography of a patient with mucopolysaccharidosis, 9 years old: keeled chest deformation, thickened ribs and the sternum, vertebral deformity

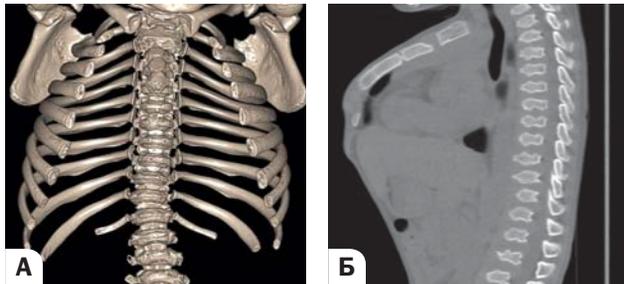


Рис. 5. Рентгенограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: искривление оси позвоночника
Fig. 5. Spine X-ray of a patient with mucopolysaccharidosis: spinal axis curvature

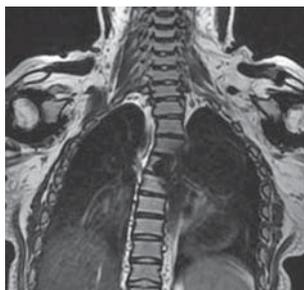


Рис. 6. Рентгенограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: деформация тел позвонков с формированием краевых костных разрастаний, сужение позвоночного канала (указано стрелкой), деформация дурального мешка, циркулярное пролабирание межпозвоночных дисков с признаками сужения межпозвоночных отверстий и возможной компрессии нервных корешков
Fig. 6. Spine X-ray of a patient with mucopolysaccharidosis: deformed vertebral bodies with the formation of marginal bone overgrowth, narrowed spinal canal, deformed dural sac, circular prolapse of intervertebral discs with signs of narrowing of the intervertebral openings and possible compression of the nerve roots



теносиновиальной аккумуляции гликозаминогликанов появляется карпальный туннельный синдром, обусловленный сдавливанием срединного нерва в запястном канале. Нейропатия сдавления чаще встречается у детей в возрасте 5–10 лет, а также у взрослых [15].

Задержка лечения приводит к развитию стойких контрактур межфаланговых суставов, снижению чувствительности первых трех пальцев рук и развитию пареза мышц ладонного возвышения поверхности кисти — тенара (thenar) [15]. В связи с интеллектуальной недостаточностью пациенты не всегда могут сообщать о болевых ощущениях вплоть до потери функции кисти. Вовремя проведенная хирургическая декомпрессия путем рассечения утолщенной поперечной связки кисти улучшает качество жизни ребенка (рис. 3) [15].

Поражение скелета может развиваться на первом году жизни при тяжелых формах МПС I типа, когда образуется горб или кифоз в результате гипоплазии передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов (рис. 4). Такие деформации позвоночника приводят к уплощению и западению грудной клетки, углублению поясничного лордоза, отвисанию живота, опущению плеч вниз и вперед. При стойком кифозе ограничивается дыхательная экскурсия грудной клетки, снижается жизненная емкость легких, появляются боли в спине и появляется быстрая утомляемость [15, 16].

У детей с МПС, имеющих сколиоз, ношение корсета не обосновано в связи с особенностями телосложения и внутрибрюшного давления. У маленьких детей при быстропрогрессирующем кифозе и невозможности хирургической коррекции использование корсета допускается [15, 16].

Показанием к оперативному вмешательству являются локальный кифоз более 70° и сколиоз более 40°. Средний возраст пациентов с МПС, перенесших хирургическую коррекцию, составляет 8 лет, хотя операции по поводу тяжелых костных деформаций могут потребоваться намного раньше. Опыт ведения пациентов с такой патологией, тем не менее, показывает, что выполнение операции в более старшем возрасте максимизирует рост

Рис. 7. Рентгенограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: сглаженность физиологических изгибов, сужение позвоночного канала (указано стрелкой), признаки миелопатии, деформация тел позвонков
Fig. 7. Spine X-ray of a patient with mucopolysaccharidosis: flattened physiological bends, narrowed spinal canal, signs of myelopathy, deformed vertebral bodies



Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: сужение краниовертебрального перехода вследствие утолщения твердой мозговой оболочки зубовидного отростка C2 (указано стрелкой)
Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the spine of a patient with mucopolysaccharidosis: narrowing of the craniovertebral junction due to thickening of the dura mater of the odontoid process C2

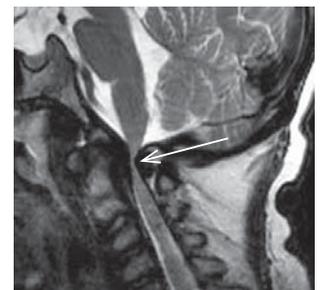
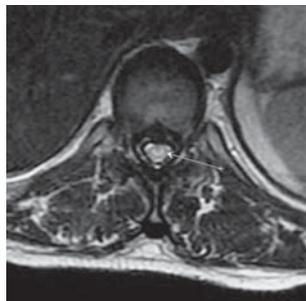


Рис. 9. Магнитно-резонансная томограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: признаки миелопатии на фоне сужения позвоночного канала (указано стрелкой)

Fig. 9. Magnetic resonance imaging of the spine of a patient with mucopolysaccharidosis: signs of myelopathy associated with the narrowing of the spinal canal



позвоночника и спинного хребта и способствует нормальному костному развитию (рис. 5–7) [17–19].

Наличие миелопатии также требует тщательного наблюдения и, возможно, оперативного вмешательства. Прогрессирующая аккумуляция гликозаминогликанов в области зубовидного отростка приводит к стенозу и компрессии спинного мозга в шейном отделе позвоночника (рис. 8, 9) [19, 20]. Утолщение оболочек спинного мозга, нестабильность атлантаксиального сустава приводит к дисфункции мочевого пузыря, наблюдаются

мышечная слабость, нарушение походки, отмечается неуклюжесть движений при сохранных моторных навыках. Развитие тетрапареза является причиной преждевременной смерти пациентов с МПС [19, 20].

Функциональная оценка состояния пациента невропатологом, выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника на ранних стадиях поможет определить симптомы миелопатии. По данным К.К. White и Р. Harmatz, показаниями к операции даже в отсутствии неврологической симптоматики являются диаметр позвоночного канала менее 14 мм и нестабильность в шейном отделе позвоночника более 8 мм [21].

Для клинической картины МПС I типа нередко характерна дисплазия тазобедренного сустава (рис. 10). На рентгенограмме — картина задержки оссификации вертлужной впадины. Постепенно развиваются болевой синдром, нестабильность и ограничение подвижности в тазобедренном суставе, что приводит к выраженной

Рис. 10. Рентгенограмма таза и тазобедренных суставов пациентов с мукополисахаридозом (16 и 12 лет): уплощение бедренных головок, подвывихи в тазобедренном суставе, разрежение губчатого вещества (остеопороз), деформация костей таза

Fig. 10. X-ray of the pelvis and hip joints in patients with mucopolysaccharidosis (16 and 12 years old): flattened femoral heads, hip joint subluxation, rarefied spongy substance (osteoporosis), deformed pelvic bone

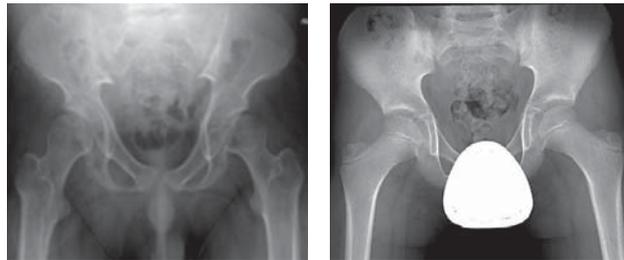


Рис. 11. Пациент с синдромом Гурлер: до и спустя 3 года после трансплантации костного мозга

Fig. 11. A patient with Hurler syndrome: before and 3 years after the bone marrow transplantation

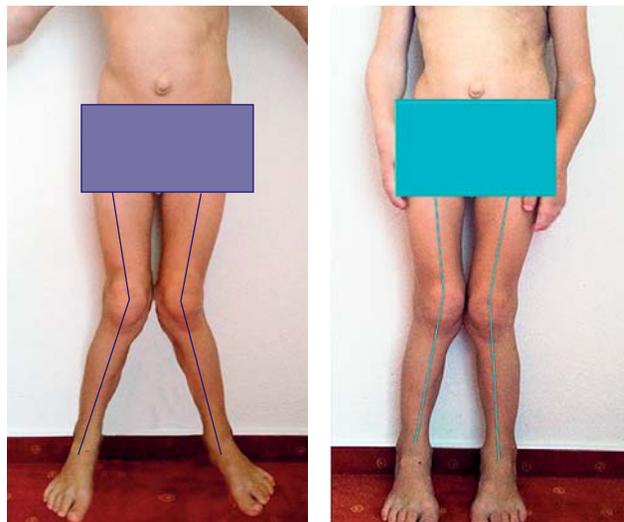
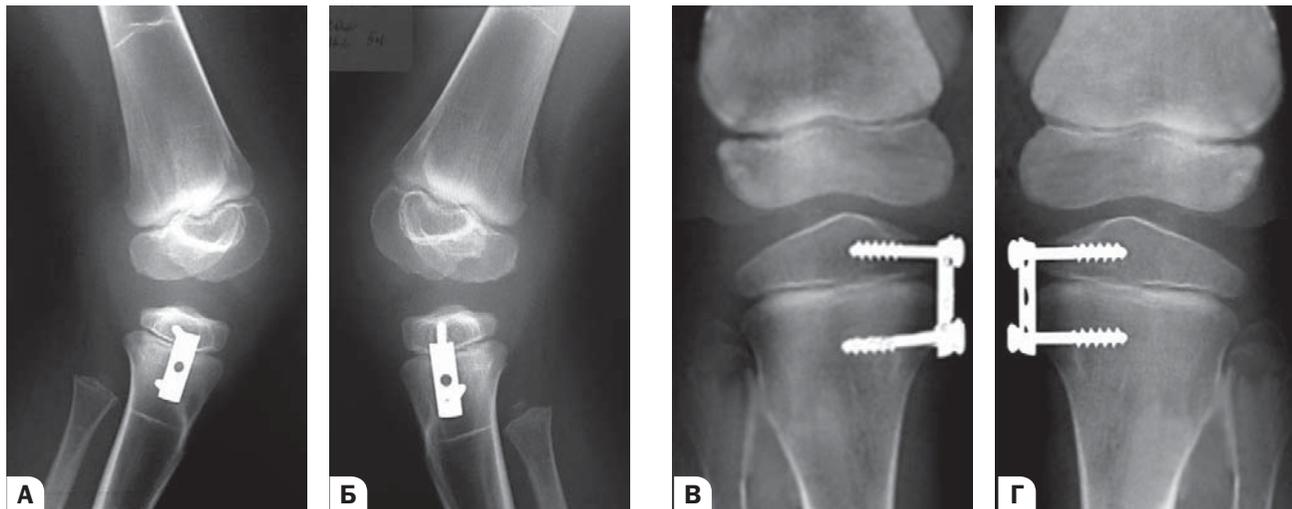


Рис. 12. Пациентка с мукополисахаридозом I типа: вальгусная деформация нижних конечностей. Ребенку 07.06.2013 г. проведена операция: медиальный гемиепифизиодез большеберцовых костей (с целью «ареста» зон роста и постепенной коррекции деформации нижних конечностей). В последующие 7 мес происходила постепенная коррекция деформации. До операции (А, Б) угол деформации составил справа и слева соответственно 24° и 28°. Через 7 мес (В, Г) деформация уменьшилась до 14° и 16° соответственно

Fig. 12. A female patient with mucopolysaccharidosis, type I: valgus deformation of the lower limbs. The surgery was performed on June 7, 2013: medial tibia hemi-epiphysiodesis (to "arrest" growth areas and perform gradual correction of the lower limb deformity). In the next 7 months, a gradual correction of the deformity was performed. Before the surgery, the angle of deformation to the right and to the left was 24° and 28°, respectively. After 7 months, the deformation decreased to 14° and 16°, respectively



дислокации головки бедренной кости и потере способности к самостоятельной ходьбе [22].

Прогрессирующие контрактуры в суставах нижних конечностей препятствуют развитию моторных навыков почти у всех детей с МПС IV типа и 50% детей с МПС I типа. Развиваются вальгусная деформация в коленных суставах, а также тугоподвижность и контрактуры (рис. 11, 12). Показанием для хирургического вмешательства является большеберцово-бедренный угол более 15° [17].

Важно отметить, что при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания нарушение функционирования стволовых отделов головного мозга и ограничение подвижности нижней челюсти негативно сказывается на функции глотания, у пациентов развиваются признаки псевдобульбарного или бульбарного паралича [23]. Поперхивание твердой пищей, гиперсаливация в начале заболевания позже сменяются грубыми нарушениями функции глотания или полным ее исчезновением. Дыхательные нарушения как следствие отложения мукополисахаридов в верхних и нижних дыхательных путях усугубляются забросом пищи или слюны в трахею и бронхиальное дерево, что приводит к развитию вторичной инфекции в виде рецидивирующих аспирационных бронхитов и пневмоний [23].

Инструментальная диагностика

Выбор метода исследования в каждом конкретном случае остается за врачом, который учитывает жалобы пациента, его состояние, а также необходимость детализации исследуемой зоны.

Метод ультразвукового исследования суставов широко используется при обследовании пациентов с МПС для выявления характера патологических изменений.

Лучевые методы. Методы лучевой диагностики, не требуя предварительной подготовки, позволяют детально изучить состояние суставов и их структуру. Показанием для рентгенологического исследования является ограничение подвижности либо деформация костно-суставного аппарата [11, 12, 18]. Обычная рентгенография шейного и пояснично-грудного отдела позвоночника, по нашему мнению, должна выполняться каждые 1–3 года в зависимости от клинической картины [12, 18].

Компьютерные методы. Информативный метод компьютерной томографии позволяет оценить структуру суставных тканей, показывает их изменения, наличие остеофитов и хрящевых разрастаний. МРТ позвоночника следует выполнять 1 раз в 1–2 года с акцентом на участки потенциального сдавления спинного мозга — затылочно-шейный, шейно-грудной и пояснично-грудной отделы [12, 18]. В зависимости от признаков, симптомов и рентгенологических данных о нестабильности шейного отдела позвоночника рекомендуется проводить МРТ с функциональными пробами 1 раз каждые 1–3 года [11, 12, 18]. Такая частота обследования суставов является безопасной, поскольку магнитное поле в заданном диапазоне не представляет угрозы организму человека. Ограничением к проведению МРТ служат вживленные кардиостимуляторы, кровоостанавливающие клипсы сосудов, электронные или ферромагнитные имплантаты среднего уха [18].

Функциональные тесты. Каждому пациенту необходима регулярная оценка функции верхних конечностей, особенно мелкой моторики. К ценным стандартизированным тестам функций верхних конечностей относится оценка силы хвата и силы щипка, функциональный тест двигательных возможностей рук.

Тест 6-минутной ходьбы. В качестве испытания на выносливость лучше всего подходит 6-минутный тест ходьбы [2]. Этот стандартизованный метод предполагает измерение расстояния, которое человек может пройти по твердой ровной поверхности за 6 мин. Тест должен проводиться всегда в одном и том же месте. Ходунки или опоры, используемые для выполнения задания, следует задокументировать, они должны использоваться постоянно от одного теста к другому (не следует изменять тип опоры!).

Лечение

До недавнего времени симптоматическая терапия и трансплантация костного мозга были единственными видами лечения для пациентов с МПС I типа. Трансплантация костного мозга проводится пациентам с синдромом Гурлер до двухлетнего возраста с учетом нормальных или субнормальных показателей развития ($IQ > 70$). Лучшие результаты получены при использовании стволовых клеток костного мозга HLA-совместимых родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров [24]. После трансплантации костного мозга уменьшаются размеры печени и селезенки, улучшается функция дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Сформировавшиеся изменения скелета, особенно позвоночного столба, в полном объеме не купируются [21].

В настоящее время для пациентов с МПС I типа используется ферментозаместительная терапия ларонидазой. Препарат представляет собой рекомбинантную форму человеческой альфа-L-идуридазы, производимую при помощи технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре яичников китайских хомячков. Ферментозаместительная терапия обеспечивает восстановление уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и предотвращения их дальнейшего накопления [24–26]. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками [24–26].

Симптоматическая терапия костно-суставных нарушений включает коррекцию нарушения осанки, тугоподвижности суставов с использованием нехирургических методов, ортопедических устройств, физиопроцедур (лазерная пунктура, воздействие лазера, электрофорез с лидазой на область пораженного сустава, магнитотерапия, парафиновые аппликации, ударно-волновая терапия). Широко используется кинезитерапия [23, 27].

По показаниям проводятся хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава с целью исправления оси нижней конечности. При появлении первых симптомов сдавления спинного мозга необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений. Пациентам, у которых по результатам электронейромиографии выявлено нарушение скорости распространения электрического импульса в нервной и мышечной ткани, а также у детей с нарушением функций кистей показана декомпрессия нервных стволов. Нейрохирургическая операция обеспечивает быстрое стойкое улучшение функции кисти. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС не изучалась. В связи с допустимой повторной компрессией медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующие артралгии и контрактуры суставов без признаков воспаления должны всегда вызывать подозрение на наличие лизосомных болезней накопления, в частности мукополисахаридоза. Таким пациентам в первую очередь требуется выполнить анализ мочи на гликозаминогликаны, при их повышенном уровне — провести анализ специфических ферментов для определения типа МПС. Если у ребенка имеются грыжи, наблюдаются помутнение роговицы, частые респираторные заболевания верхних и/или нижних дыхательных путей, шум в сердце или в анамнезе есть указания на герниопластику, следует провести анализ ферментов и направить пациента к генетику. На схеме в качестве отправной точки алгоритма выбраны контрактуры в суставах, т.к. именно они являются ранним симптомом мягких форм МПС. Ранняя постановка диагноза МПС I типа необходима для оптимизации результатов лечения пациентов ввиду прогрессирующей

природы заболевания. Разработанная терапия может улучшить качество жизни ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Д. Вашакмадзе, А. К. Геворкян, Л. М. Кузенкова читают лекции для компаний «Санофи Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

Л. С. Намазова-Баранова — конфликт интересов см. на сайте <http://pf.spr-journal.ru/jour/pages/view/Editorial> Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by: C Scriver, et al. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3421–3452.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004; 144(5 Suppl):27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.
3. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):26–33. doi: 10.1093/rheumatology/ker393.
4. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):872–877. doi:10.1080/08035250510031584.
5. Pastores GM, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):37–47. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.01.011.
6. ashg.org [Internet]. Bodamer OA. Clinical characteristics of MPS I patients in the MPS I Registry. Presented at The American Society of Human Genetics October 2007. San Diego, California [cited 2016 Aug 9]. Available from: <http://www.ashg.org/genetics/ashg07s/index.shtml>.
7. Murphy AM, Lambert DM, Treacy EP, et al. Incidence and prevalence of mucopolysaccharidosis type I in the Irish Republic. *Arch Dis Child*. 2009;94(1):52–54. doi: 10.1136/adc.2007.135772.
8. Field RE, Buchanan JA, Copplemans MG, Aichroth PM. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(6):975–981.
9. Breider MA, Shull RM, Constantopoulos G. Long-term effects of bone marrow transplantation in dogs with mucopolysaccharidosis I. *Am J Pathol*. 1989;134(3):677–692.
10. Russell C, Hendson G, Jevon G, et al. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet*. 1998;53(5): 349–361. doi: 10.1111/j.1399-0004.1998.tb02745.x.
11. Chen SJ, Li YW, Wang TR, Hsu JC. Bony changes in common mucopolysaccharidoses. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1996;37(3):178–184.
12. Lachman RS. *Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2007. 1408 p.
13. Polgreen LE, Miller BS. Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):25–38. doi: 10.3233/PRM-2010-0106.
14. Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, Schuchman EH. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr Res*. 2005;57(5 Pt 1):701–707. doi: 10.1203/01.PDR.0000156510.96253.5A.
15. White K, Kim T, Neufeld JA. Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):57–62. doi: 10.3233/PRM-2010-0103.
16. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах разных типов // *Гении ортопедии*. — 2014. — № 2 — С. 81–90. [Buchinskaia NV, Kostik MM, Chikova IA, et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types. *Genij ortopedii*. 2014;(2): 81–90. (In Russ).]
17. Cimaz R, Coppa GV, Kon -Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7:18. doi: 10.1186/1546-0096-7-18.
18. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(6):938–944. doi: 10.1302/0301-620x78b6.1279.
19. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, et al. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(1):97–101. doi: 10.1097/01241398-200401000-00019.
20. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144(5):581–588. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.046.
21. White KK, Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):47–56. doi: 10.3233/PRM-2010-0102.
22. Taylor C, Brady P, O'Meara A, et al. Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(2):163–168. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181649e25.
23. *Атлас редких болезней* / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: Педиатр; 2013. 304 с. [Atlas redkikh boleznei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Pediatr; 2013. 304 p. (In Russ).]
24. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3): 182–188. doi: 10.1056/NEJM200101183440304.
25. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007.
26. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–40. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Experience of implementing new technology treatment of children with MPS in the Russian pediatric practice. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):6–12. (In Russ).]

Е.Г. Кондюрина, В.В. Зеленская

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Терапия острых респираторных инфекций у детей с позиции доказательной медицины

Контактная информация:

Зеленская Вера Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии ФПКПВ Новосибирского государственного медицинского университета

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: +7 (3832) 229-10-83, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Статья поступила: 17.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Терапия острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей остается важной задачей практического здравоохранения. В настоящее время проблема выбора лекарственных средств и полипрагмазия при ОРИ является весьма актуальной. В статье рассматриваются вопросы применения лекарственных средств при этиотропной и симптоматической терапии ОРИ у детей, особенности назначения муколитической терапии с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, муколитические препараты.

(Для цитирования: Кондюрина Е. Г., Зеленская В. В. Терапия острых респираторных инфекций у детей с позиции доказательной медицины. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 568–575. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1653)

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно описывая респираторные инфекции, мы представляем заболевания с характерной высокой контагиозностью, сходными клиническими симптомами с поражением различных отделов респираторного тракта (ринит, риносинусит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, бронхит, конъюнктивит и др.). В англоязычных странах часто используют термин *common cold* — острый катаральный синдром различной этиологии легкой степени тяжести [1].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ**Эпидемиология**

На долю острых респираторных инфекций (ОРИ) ежегодно приходится более 80% случаев инфекционных болезней у взрослых и детей [2]. В 2015 г. ОРИ переболело 20,49% населения страны, зарегистрировано более 29,9 млн случаев, показатель заболеваемости составил 20 496,59 на 100 тыс. населения, что в целом соответствует показателям заболеваемости за последние 3 года. В возрастной структуре заболеваемости по-прежнему преобладают дети и подростки до 17 лет: в 2015 г. их доля составила 73,1%. Заболеваемость

детского населения (по отдельным возрастным группам) в 2015 г. была в 4–5,7 раз выше показателя для населения в целом [2].

Этиология

В настоящее время описано более 300 инфекционных агентов, вызывающих поражение респираторного тракта, однако преобладают среди них вирусы, относящиеся различным семействам — ортомиксо-, парамиксо-, пикорна-, рео-, адено-, коронавирусы и др. [3]. Наиболее часто в детской популяции причинными факторами ОРИ являются риновирусы, респираторно-синцициальный вирус, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы; установлена роль бока-, метапневмо- и коронавирусов в этиологической структуре ОРИ [3]. На долю бактериальных возбудителей приходится около 10% заболеваний [3]. В последнее время врачам достаточно часто приходится сталкиваться с микст-инфекциями [3, 4]. Но вопрос о том, действительно ли это микст-инфекции, остается открытым. В настоящее время известно, что дыхательные пути и легкие в том числе не являются стерильными. Представлены данные о микробиоме легких в норме и при развитии некоторых

Elena G. Kondiurina, Vera V. Zelenskaia

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Evidence-Based Treatment of Acute Respiratory Infections in Children

Treatment of acute respiratory infections (ARI) in children is an important task of practical healthcare. Currently, the problem of choosing medicines and polypharmacy at ARI is very relevant. This article considers the issues of using medicines during a causal and symptomatic treatment of ARI in children, and peculiarities of the mucolytic evidence-based therapy order.

Key words: children, acute respiratory infections, mucolytic agents.

(For citation: Kondiurina Elena G., Zelenskaia Vera V. Evidence-Based Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 568–575. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1653)

заболеваний [5]. Микробиом любых локусов определяется поступлением, элиминацией разнообразных патогенов и способностью их к размножению. Поступающий при дыхании воздух содержит колоссальное количество разнообразных бактерий, вирусов, грибов [5], бактерии попадают в дыхательные пути при микроаспирации [6–8]. Удаление возбудителей из дыхательных путей обеспечивается мукоцилиарным транспортом при участии иммунной системы [9]. В состоянии здоровья условия в дыхательных путях не способствуют размножению патогенных возбудителей, но при развитии заболевания они изменяются [9–11].

Клиническая картина

Клиническая картина респираторных инфекций определяется не только этиологическим фактором, но и возрастом пациента, преморбидным фоном, состоянием эпителиальных барьеров. Частота ОРИ в течение года варьирует в зависимости от возраста: от 10–12 раз у детей до 2–4 раз у взрослых [12, 13]. Социализация ребенка увеличивает частоту респираторных инфекций: дети, посещающие дошкольные и школьные учреждения переносят от 6 до 10 заболеваний в год [13]. В России традиционно выделяется группа часто и длительно болеющих детей, которые переносят 4–6 и более ОРИ в течение года [13]. Наибольшая восприимчивость к ОРИ отмечается у детей в возрасте от 6 мес до 3–4 лет жизни [13].

Высокая распространенность патологии в детской популяции обусловлена рядом факторов — анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта и иммунной системы. Существенный вклад в частоту респираторных заболеваний вносят социальные условия: особенности проживания, посещение образовательных учреждений, число детей в семье, экономический статус. С возрастом, в силу расширения контактов и возрастания числа заболеваний, происходит формирование иммунологической памяти, и частота респираторных инфекций снижается.

Симптоматика ОРИ во многом сходна (катар — воспалительные изменения различных отделов респираторного тракта): повышение температуры тела преимущественно в первые 2–3-е сут заболевания, снижение аппетита, головная боль, боль в мышцах, астения. Их выраженность зависит от степени тяжести заболевания. ОРИ могут сопровождаться бактериальными осложнениями в форме отита, синусита, пневмонии, лимфаденита. При этом клиническая картина не имеет ярких отличий от вирусной инфекции, также может сопровождаться головной болью, катаральными явлениями, болью в животе, отказом от еды, рвотой, артралгиями [14–16].

Патогенез

Развитие заболевания связано с взаимодействием возбудителя и макроорганизма. При попадании на слизистую оболочку патоген сталкивается с комплексом филогенетически древних защитных механизмов, обеспечивающих устойчивость организма к чужеродным агентам и относящихся к системе неспецифического иммунитета. Врожденный иммунитет является одним из основных и быстро реагирующих механизмов защиты макроорганизма. Неспецифические механизмы защиты включают барьерные системы (кожа и слизистые оболочки), клеточные агенты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и натуральные киллеры) и гуморальные факторы (комplement, антимикробные пептиды и др.). К ведущим факторам врожденного иммунитета относят фагоцитоз; амплификационные системы (система ком-

племента, фибронектин, образраспознающие рецепторы, система цитокинов).

Дыхательные пути обеспечивают фильтрацию и очищение вдыхаемого воздуха от значительной части взвешенных в нем частиц — более крупных в системе носовых ходов и более мелких в трахее и мелких бронхах. Частицы, осевшие на слизистой оболочке дыхательных путей, элиминируются системой мукоцилиарного клиренса (от англ. *clearance* — очищение). Бронхиальный секрет является постоянно обновляющимся многослойным защитным барьером, состоящим на 95% из воды. Верхний плотный слой формируют муцины (высокогликозилированные протеины), в нем присутствуют секреторные иммуноглобулины А и G, лизоцим, лактоферрин, фибронектин и интерфероны. Нижний жидкий растворимый слой (золь) состоит из межклеточной жидкости, секрета желез, капиллярного транссудата. Золь является продуктом бронхиальных и альвеолярных желез и содержит биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины, формируя защитную функцию слизи. Основной задачей золя является обеспечение работы ресничек мерцательного эпителия. У здорового человека реснички находятся в непрерывном движении, совершая до 1500 колебаний/мин.

Образующийся бронхиальный секрет продвигается от альвеол к крупным бронхам и далее к глотке, откуда он откашливается или заглатывается. При движении патогенных агентов время контакта микроорганизма с каждой из эпителиальных клеток становится настолько коротким, что развитие воспаления невозможно. Плотность бронхиального секрета определяется соотношением геля и золя. При воспалении происходит нарушение мукоцилиарного транспорта, снижение местных защитных механизмов, уменьшение функциональной активности реснитчатого эпителия, развивается гиперсекреция, нарушается дренажная функция дыхательных путей и появляется кашель.

Очищение альвеол происходит при помощи альвеолярных макрофагов и сурфактанта, состоящего из фосфолипидов (80%) и протеинов (10%): SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Сурфактантные протеины являются поверхностно-активными веществами и не только осуществляют метаболизм сурфактанта, регулируют его секрецию, но и участвуют в формировании ответа системы врожденного иммунитета, защищают от бактериальных эндотоксинов, вирусов, способствуют опсонизации бактерий. Альвеолярные макрофаги, захватывая патогенные частицы, транспортируют их на поверхность бронхов, откуда они элиминируются вместе со слизью.

Нарушение мукоцилиарного клиренса приводит к формированию кашля — защитного механизма, направленного на очищение дыхательных путей. В раннем возрасте кашлевой рефлекс несовершенен, и у детей первых месяцев жизни кашель может отсутствовать.

Кашель — один из наиболее частых симптомов ОРИ — может быть продуктивным (влажным, с выделением мокроты) и непродуктивным (сухим), что зависит от фазы заболевания. При влажном кашле у детей в возрасте первых 4–5 лет жизни наличие мокроты не всегда удается обнаружить, так как она в основном проглатывается ребенком.

Основной причиной острого кашля в детском возрасте являются респираторно-вирусные инфекции с поражением верхних и нижних дыхательных путей. Кашель сопровождается ринитом, обусловленные стеканием слизи по задней стенке глотки, синуситы, фарингиты, аденоидиты, ларингиты. Кашель развивается при трахеитах,

бронхитах, пневмониях, заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. Кашель является спутником некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, трахеопищеводный свищ).

Лечение

Выбор терапии ОРВИ до настоящего момента продолжает оставаться актуальной проблемой ввиду колоссального арсенала лекарственных препаратов, применяемых в качестве этиотропных, иммунокорректирующих, патогенетических и симптоматических средств. Применение многих лекарственных препаратов уменьшает симптоматику, но не влияет на исход. ОРВИ часто являются поводом для полипрагмазии и нерационального использования лекарственных средств [15–17].

Большинство ОРВИ имеют вирусную этиологию и не требуют назначения системной антибактериальной терапии. Это относится к большинству заболеваний верхних отделов респираторного тракта, а также к острым бронхитам и трахеобронхитам. По опубликованным данным, увеличивается частота назначений антибактериальных препаратов при ОРВИ [18, 19]. При этом сокращается частота назначений препаратов первого выбора — пенициллинов и цефалоспоринов — с увеличением роли альтернативных — макролидов и фторхинолонов. При этом известно, что применение антибиотиков не влияет на длительность симптомов ОРВИ, но способствует увеличению частоты нежелательных явлений преимущественно среди взрослой популяции [19, 20]. В настоящее время не рекомендуется рутинного применения антибиотиков для лечения ОРВИ. Данные Кокрейновских систематических обзоров и клинических руководств говорят о том, что антибиотики, часто применяемые при ОРВИ, не только не улучшают исходы заболевания, но и могут привести к таким неблагоприятным последствиям, как удлинение сроков выздоровления, повышение частоты нежелательных лекарственных реакций и рост антибиотикорезистентности [17, 20].

Противовирусные лекарственные средства

В качестве этиотропного лечения вирусных инфекций более 30 лет используются различные противовирусные препараты. Противовирусных препаратов с клинически доказанной эффективностью гораздо меньше, чем антибактериальных. Они подразделяются по преимущественному использованию на противогерпетические, противогриппозные, противовирусные, противовирусные с расширенным спектром действия, часть из которых применяется при ОРВИ. Традиционно в лечении ОРВИ используются интерфероны и индукторы интерферонов, иммуномодуляторы. Противогриппозными химиопрепаратами являются блокаторы M₂-каналов (амантадин и ремантадин) и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир).

Ингибиторы нейраминидазы являются единственной рекомендованной группой препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании международных рандомизированных контролируемых клинических исследований. Максимальный эффект от их назначения отмечается при начале лечения в течение первых 2 сут болезни, но в реальной клинической практике пациенты крайне редко обращаются за медицинской помощью именно в эти сроки. Дополнительной проблемой является и невозможность верифицировать возбудителя ОРВИ «у постели больного». Обобщение результатов клинических исследований позволило Управлению по санитарно-

му надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США) одобрить утверждение об эффективности данных препаратов для профилактики и лечения гриппа, но не в отношении развития пневмонии и блокировки передачи вируса от человека к человеку [21]. Осельтамивир и занамивир не оказывают влияния на респираторные инфекции негриппозной этиологии [21]. Применение блокаторов M₂-каналов является нерациональным в силу резистентности подавляющего количества циркулирующих штаммов вируса гриппа А к этой группе препаратов [21].

В нашей стране существенное распространение для лечения ОРВИ получили интерфероны и их индукторы. Интерфероны представляют собой белки со сходными свойствами, вырабатываемые организмом в ответ на вирусную инфекцию. Препараты интерферона показали свою эффективность в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций и имеют хороший профиль безопасности. Индукторы интерферона — вещества природного или синтетического происхождения, стимулирующие синтез собственного интерферона в клетках организма. Иммуномодуляторами могут выступать природные и синтетические вещества, способные оказывать регулирующее действие на иммунную систему, наиболее часто влияя на фагоцитирующие клетки [22–24]. Однако однозначного мнения по поводу данной группы препаратов не существует.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия призвана улучшить ежедневную активность пациента при ОРВИ. Для купирования наиболее частых симптомов ОРВИ (лихорадка, кашель, насморк) используются жаропонижающие препараты, деконгестанты, а также лекарственные средства от кашля.

Вопрос о назначении антигистаминных препаратов (АГП) в лечении ОРВИ обсуждается давно и с противоречивыми результатами. Применение АГП в комплексной терапии ОРВИ и гриппа на большом контингенте с участием детей различного возраста показало небольшой эффект — улучшение носового дыхания, уменьшение ринореи, чихания [25]. У детей в возрасте до 6 лет и взрослых назначение АГП 1-го поколения совместно с жаропонижающими обеспечивает более быстрое и стойкое купирование лихорадки по сравнению с монотерапией парацетамолом или ибупрофеном, что позволяет сократить курсовую дозу жаропонижающих препаратов в лечении эпизода ОРВИ [25]. Существенным фактом является наличие инъекционной формы хлоропирамина, что позволяет использовать его в составе литической смеси при развитии гипертермического синдрома. Тем не менее при простудных заболеваниях монотерапия АГП считается неэффективной: метаанализ не выявил значительного превосходства этих препаратов в уменьшении общей симптоматики ОРВИ (относительный риск 0,97; 95% доверительный интервал 0,85–1,12) [26].

Большинство ОРВИ сопровождается кратковременным (от 1 до 3 сут) повышением температуры тела, что является адаптивной реакцией организма. Прием жаропонижающих средств не влияет на причину лихорадки и не сокращает ее длительность [27]. Большинство острых респираторных инфекций приводит к подъему температуры тела не выше 39,5°C. Традиционно для купирования лихорадочных реакций используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако интерес представляет влияние НПВС и на другие симптомы ОРВИ. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что назначение НПВС не влияет на сум-

марную интенсивность клинических проявлений, длительность заболевания и интенсивность кашля, однако снижает интенсивность чихания [27]. Бесспорным является применение НПВС для уменьшения симптомов общего дискомфорта, обусловленного ОРВИ, и за счет анальгетического действия при болевых синдромах (цефалгиях, миалгиях, оталгиях и т.д.) [27]. При этом парацетамол при назначении пациентам с ОРВИ может уменьшать назальную обструкцию и ринорею, не оказывая воздействия на другие симптомы заболевания [28]. Наиболее эффективной представляется фиксированная комбинация парацетамола, хлорфенамина и фенилэфрина для симптоматического лечения простудных заболеваний [29].

Назальная обструкция и ринорея — одни из наиболее частых нарушающих каждодневную активность заболеваний симптомов респираторных инфекций. Применение пероральных деконгестантов уменьшает субъективную оценку назальных симптомов, но существенные сомнения в целесообразности их применения в качестве монотерапии остаются [26, 30].

Ослабление болевых ощущений при тонзиллите и фарингите достигается при приеме парацетамола или ибупрофена. Могут быть использованы местные препараты, содержащие анестетики или анальгетики в виде спреев, полосканий, таблеток для рассасывания. Облегчают симптоматику щадящая легкая пища и густое холодное питье [26].

Возможность применения глюкокортикостероидов (ГКС) при ОРВИ была оценена при их интраназальном введении. Влияние ГКС на длительность и выраженность симптомов не была подтверждена, при этом совместное назначение интраназальных ГКС с пероральными антибактериальными препаратами у детей способствовало уменьшению выраженности симптомов ОРВИ при отсутствии влияния на длительность заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в данном направлении, особенно в детской популяции [31].

Витамин С был предложен для профилактики и лечения простуды в 30-х гг. прошлого столетия. В настоящее время на основании рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показано, что у здоровых в целом людей регулярное употребление витамина С не оказывает влияния на заболеваемость ОРВИ. При этом регулярное профилактическое употребление витамина С приводило к уменьшению продолжительности симптомов заболевания в случае его возникновения. В исследованиях со взрослыми участниками витамин С снижал риск простудных заболеваний вдвое у лиц, подвергшихся воздействию коротких периодов экстремальной физической нагрузки (включая лыжников и марафонцев), а также наполовину снизил риск простуды. Испытания высоких доз витамина С (1–2 г/сут), которые назначали терапевтически после начала проявлений симптомов, показали более выраженное сокращение продолжительности заболевания у детей нежели у взрослых (14 и 8% соответственно). В одном клиническом испытании у взрослых отмечена польза 8-граммовой терапевтической дозы в начале появления признаков заболевания; еще в двух клинических испытаниях сообщалось о благоприятном воздействии при употреблении витамина С в течение 5 дней. Однако было проведено всего несколько клинических испытаний. Несмотря на то, что отмечается более выраженный профилактический эффект у детей, чем у взрослых, ни одно из исследований не было направлено на изучение эффективности препарата именно у детей [32, 33].

Противокашлевые лекарственные средства

Наиболее частым симптомом поражения респираторного тракта, с которым обращаются за медицинской помощью, является кашель. При выявлении кашля необходима его характеристика с указанием частоты, интенсивности, тембра, периодичности, времени появления, наличия и свойств мокроты и прочих клинических особенностей, что может помочь в диагностике и определить тактику лечения.

Активно обсуждаемые подходы к терапии кашля при ОРВИ и ее принципиальной необходимости по-прежнему остаются довольно спорными [34]. Так, в опубликованном в 2013 г. обзоре, посвященном изучению закономерностей течения кашля при ОРВИ у детей, отмечено, что при естественном течении ОРВИ продолжительность кашля может составлять до 4 нед у 10% пациентов, при том что у 1/4 кашель сохраняется более 2 нед и у половины — до 2 нед, нарушая не только самочувствие ребенка, но и влияя на качество жизни и сна его родителей [34, 35].

Немедикаментозные средства. Традиционно в терапии кашля использовались немедикаментозные — домашние — средства. Считается, что уменьшению частоты и выраженности кашля по сравнению с отсутствием лечения (но не с плацебо) способствует применение мазей и бальзамов, содержащих *камфору, ментоловое и эвкалиптовое масла*. По сравнению с плацебо использование этих мазей достоверно улучшает лишь качество сна как у больных детей, так и у их родителей. При этом нанесение указанных препаратов сопровождается значительным количеством побочных эффектов — раздражением кожных покровов (28%), слизистой оболочки носа (14%) и глаз (16%) [26]. На сегодняшний день нет достаточных и убедительных доказательств эффективности использования паровых ингаляций при ОРВИ у детей. В некоторых исследованиях паровая ингаляция облегчала кашель, в других — не оказывала никакого влияния, при этом ни одно из исследований не включало детей [36].

Одним из наиболее давних домашних средств, применяемых при простуде, является *мед*. Принято считать, что мед предотвращает рост бактерий, вирусов и дрожжевых грибов, уменьшает воспаление. Тем не менее в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях, выполненных в педиатрической популяции (1 год – 18 лет), продемонстрировано, что, возможно, использование меда для облегчения кашля лучше, чем применение плацебо или вовсе отсутствие какого-либо лечения, а для снижения беспокойства, связанного с кашлем, возможно, лучше, чем прием плацебо, но при этом нет различий с отсутствием лечения. Хотя отмечено, что включение в рацион меда позволило детям и родителям немного лучше спать ночью, чем если бы лечение отсутствовало совсем. Эффекты меда в отношении всех симптомов кашля не отличались от таковых декстрометорфана — популярного компонента противокашлевых сиропов, но в отношении сна наблюдался его лучший результат, чем при назначении дифенгидрамина [37].

Нельзя не отметить риск аллергических реакций при использовании меда, а также ограничение его применения у детей до одного года из-за недостаточного иммунитета против возбудителя ботулизма (*Clostridium botulinum*), который может присутствовать в продукте [35, 37].

Меньше всего доказательная база по *физическим методам* лечения кашля, однако неоспоримым фактом является позитивный результат от использования приемов дренажа, элементов лечебной физкультуры, при этом чем младше ребенок, тем лучше он может откашляться при использовании данных манипуляций.

На современном этапе, несмотря на большой выбор препаратов для лечения кашля, открытыми остаются вопросы по соотношению эффективности и безопасности их применения в педиатрии. В Кокрейновском систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности препаратов первой линии в терапии кашля — противокашлевых, отхаркивающих, антигистаминных, муколитиков и пр. (2014 г.), на основе 29 рандомизированных контролируемых исследований, 10 из которых проведены с участием детей ($n = 1039$), сообщается о недостаточном количестве подобных исследований, что ограничивает объективность выводов по эффективности и безопасности лекарственных средств, активно применяемых для лечения кашля при ОРВИ у детей [38], и отдельно указывается на риски нежелательных реакций при применении препаратов, в частности центрального действия.

Медикаментозное лечение. Назначение лекарственных препаратов, влияющих на кашель, не всегда является простой задачей. Препараты, регулирующие продукцию и выведение мокроты, значительно различаются между собой по фармакологическим свойствам, показаниям к применению и широте использования. Следует помнить, что применение *противокашлевых препаратов центрального действия* при воспалительных заболеваниях дыхательных путей нерационально: подавляя кашлевой рефлекс и замедляя мукоцилиарный транспорт, они повышают вязкость бронхиального секрета, усиливают бронхообструкцию и увеличивают риск развития бактериального воспаления.

Мукоактивные средства разжижают мокроту и способствуют ее выведению из дыхательных путей при различных воспалительных заболеваниях [24, 39, 40]. В международной анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ) лекарственных средств среди муколитиков выделяют ацетилцистеин, бромгексин, карбоцистеин, амброксол, комбинированные препараты и дорназу альфа. По механизму действия они могут быть разделены на следующие группы.

- *Отхаркивающие средства (корень солодки, термопсис и другие растительные средства):* рефлекторно стимулируют отхаркивание за счет содержания в составе алкалоидов и сапонинов, которые запускают каскад реакций: раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудка вызывает раздражение кашлевого центра, происходит повышение его активности, что приводит к усилению синтеза жидкого бронхиального секрета и выраженности кашлевого рефлекса. За счет короткого времени действия растительных препаратов требуется частый повторный прием, что обуславливает такой побочный эффект, как сильная тошнота (возможна рвота).
- *Отхаркивающие средства резорбтивного действия (натрия йодид, калия йодид, гипертонический раствор):* вызывают усиление секреции жидкой части бронхиального секрета, тем самым разжижая мокроту и облегчая ее выведение.
- *Муколитики (ацетилцистеин; карбоцистеин, регулирующий выработку секрета бокаловидными клетками):* изменяют вязкость секрета, влияя на его физико-химические свойства, за счет чего нормализуется мукоцилиарный транспорт.
- *Мукоурегуляторы (бромгексин и его метаболит амброксол):* за счет стимуляции синтеза гликопротеидов выравнивают содержание слизистой и жидкой части мокроты. Мукоурегуляторы увеличивают секрецию в дыхательных путях, стимулируя синтез сурфактанта.

Деление на муколитики и мукоурегуляторы довольно условное, т.к. препараты обеих групп в разной степени обладают всеми перечисленными для них свойствами, и их действие направлено на разжижение мокроты и ее выведение из дыхательных путей.

Ацетилцистеин разрушает дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, снижает вязкость слизи, облегчает ее выведение из дыхательных путей, при этом не происходит значимого увеличения количества мокроты. Следует отметить, что за счет такого механизма действия ацетилцистеин разжижает не только бронхиальный секрет, но и вязкий назальный секрет, поэтому может применяться не только при заболеваниях нижних, но и верхних дыхательных путей, например при риносинуситах и кашле, вызванном постназальным затеком. Очищение дыхательных путей и нормализация мукоцилиарного клиренса приводит к снижению уровня воспаления в слизистой оболочке. Ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием из-за наличия нуклеотидной тиоловой сульфгидрильной группы, которая участвует в процессах нейтрализации свободных радикалов. Кроме того, ацетилцистеин участвует в синтезе глутатиона. Влияние на антиоксидантные системы способствует защите клеток от свободнорадикального повреждения, что приводит к снижению воспаления на слизистых оболочках дыхательных путей и улучшению клинической симптоматики [41]. Ацетилцистеин уменьшает адгезию патогенных бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей и тем самым снижает колонизацию дыхательных путей патогенными микробами [11, 42]. Препарат приводит к уменьшению образования биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами; уменьшает продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [43–45]. Видимо, ацетилцистеин может разрушать дисульфидные связи бактериальных энзимов, воздействуя на главный компонент матрикса биопленки — экзополисахариды, участвующие в их образовании или экскреции, и благодаря антиоксидантным свойствам, влиянию на метаболизм бактериальных клеток может нарушать функционирование адгезивных протеинов бактерий [44], что подтверждено культуральным методом и электронной микроскопией [45].

Сочетанное применение ацетилцистеина с антибиотиками разных классов приводит к усилению их бактерицидной активности. В опытах *in vitro* и в небольших клинических исследованиях это показано для фосфомицина [46], ципрофлоксацина [47], тиамфеникола [48], рифампицина [49], линезолида [50], гентамицина, карбенициллина, тикарциллина, тигециклина, амфотерицина В, антихеликобактерных режимов терапии [45, 51]. При этом ацетилцистеин не только сам хорошо переносится взрослыми и детьми, но и может способствовать снижению частоты серьезных нежелательных реакций антибактериальных средств, в частности гепатотоксичности, а также ототоксичности аминогликозидов [45, 51].

Нельзя не сказать о безопасности применения ацетилцистеина у детей, учитывая, что этот вопрос часто задается практикующими педиатрами и активно обсуждается в научных публикациях, зачастую не вполне объективно. Препарат был изучен в 20 контролируемых исследованиях (общее число участников — 1080, возраст участников — от 2 мес до 13 лет, лечение получали 831). Во всех исследованиях продемонстрирована клиническую безопасность ацетилцистеина: снижение эпизодов кашля к 6–7-м сут; уменьшение частоты, интенсивности и продолжительности симптомов у детей с острыми

заболеваниями как нижних, так и верхних дыхательных путей. Однако фактическая эффективность препарата и в целом хорошая безопасность продемонстрированы у детей в возрасте старше 2 лет. Оценка безопасности ацетилцистеина у детей в возрасте младше 2 лет затруднена вследствие небольшого объема доступных научных данных [52].

Амброксол является активным метаболитом бромгексина и оказывает более выраженный отхаркивающий эффект. Амброксол не увеличивает объем мокроты, разжижая при этом секрет путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот и улучшая его выведение. Особенностью амброксола является его способность блокировать распад и увеличивать синтез и секрецию сурфактанта в альвеолах. Препарат тормозит активность фосфолипазы А2 — одного из основных ферментов воспалительного процесса. Амброксол активирует тканевые макрофаги и повышает продукцию секреторного иммуноглобулина А, активируя тем самым систему местного иммунитета. *In vitro* амброксол стимулировал цилиарную активность и увеличивал частоту биения ресничек.

При лечении кашля перед врачом встает трудная задача, поскольку не существует единого алгоритма выбора препарата, влияющего на кашель: в каждом конкретном случае надо учитывать массу факторов — причину, особенности механизма действия отдельных групп препаратов, ограничения при использовании различных лекарственных средств, в т.ч. наличие у них побочных эффектов, а также возникновение у пациента осложнений или обострений сопутствующих заболеваний.

ОРИ — разнородная группа заболеваний даже по своему этиологическому фактору, и назначение препаратов, в том числе влияющих на кашель, должно проводиться с позиций персонализированной медицины. Так, при поражении верхних и нижних дыхательных путей, наличии симптомов риносинусита целесообразным будет назначение ацетилцистеина, т.к. он разжижает не только бронхиальный, но и вязкий назальный секрет. При необходимости назначения антибактериальных препаратов в группе часто и длительно болеющих детей, которые неоднократно получали антибактериальную терапию и склонны к образованию биопленки, также оптимальным будет применение ацетилцистеина, т.к. он оказывает влияние на биопленки и благодаря этому может усиливать действие антибиотиков. При наличии, помимо кашля, высокой температуры и симптомов интоксикации на фоне ОРИ опять же предпочтителен ацетилцистеин, т.к. благодаря своему тройному действию (муколитическое, антиоксидантное, противовоспалительное) он уменьшает выраженность и этих симптомов. Показанием

к назначению амброксола являются острые и хронические болезни органов дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных [41].

Отдельного внимания заслуживает способ доставки препаратов, влияющих на кашель. В последнее время достаточно активно используется небулайзерная терапия, когда лекарственный препарат доставляется непосредственно к месту воспаления, что имеет ряд преимуществ и показаний. Однако следует отметить, что в амбулаторной практике в большинстве случаев достаточным является обычный пероральный способ введения препарата. Для симптоматического лечения острых респираторных инфекций нецелесообразно применять препараты, рекомендованные для лечения только бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких. При респираторных инфекциях встречаются симптоматические назначения без учета основного диагноза и возраста ребенка [53, 54]. Нецелевое использование медикаментов при лечении заболеваний дыхательной системы является фактором риска неблагоприятных реакций на лекарства [53, 55, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, анализируя и осмысливая многочисленные аспекты острой респираторной патологии, мы понимаем, что в педиатрической практике крайне сложно планировать и проводить исследования с позиций доказательной медицины, в первую очередь из-за возникающих этических проблем. Интерпретация полученных на настоящий момент результатов клинических исследований с позиций педиатра должна быть осторожной, так же как осторожным должен быть перенос данных, полученных во взрослой популяции, на детей, и особенно на детей раннего возраста. Но это не значит, что ОРИ не нужно лечить. Назначение этиотропной, симптоматической терапии при респираторных инфекциях у детей должно способствовать улучшению состояния пациента, уменьшению выраженности симптомов, чему во многом могут способствовать муколитические препараты, обладающие патогенетическим действием.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ЗАО «Сандоз».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи получали гонорары за выступление в качестве спикеров от ЗАО «Сандоз».

ORCID

В. В. Зеленская <http://orcid.org/0000-0003-0344-9412>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 27th ed. Philadelphia, Pa.: W. B. Saunders Co.; 1988.
2. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. — 200 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2015 godu. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. (In Russ).]
3. Бокова Т.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей с отягощенным аллергологическим фоном: современные аспекты терапии // *Лечащий врач*. — 2016. — № 4 — С. 10–71.

- [Bokova TA. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u detei s otyagoshchennym allergologicheskim fonom: sovremennyye aspekty terapii. *Practitioner*. 2016;(4):10–71. (In Russ).]
4. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С. и др. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2 — С. 43–50. [Yatsyshina SB, Spichak TV, Kim SS, et al. Revealing of respiratory viruses and atypical bacteria in children with pneumonia and healthy children for ten years of observation. *Pediatrics*. 2016;95(2):43–50. (In Russ).]
 5. Liu YC, Post JC. Biofilms in pediatric respiratory and related infections. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(6):449–455. doi: 10.1007/s11882-009-0066-6.

6. Sanchez C, Mende K, Beckius M, et al. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. *BMC Infect Dis*. 2013;13:47. doi: 10.1186/1471-2334-13-47.
7. Tikhomirova A, Kidd S. Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae: living together in a biofilm. *Pathog Dis*. 2013; 69(2):114–126. doi: 10.1111/2049-632X.12073.
8. Dalton T, Dowd S, Wolcott R, et al. An in vivo polymicrobial biofilm wound infection model to study interspecies interactions. *PLoS One*. 2011;6(11):e27317. doi: 10.1371/journal.pone.0027317.
9. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013;(136 Suppl):1–51. doi: 10.1111/apm.12099.
10. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care*. 2013;58(6):990–1007. doi: 10.4187/respcare.02380.
11. Aslam S, Darouiche R. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011; 34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
12. Самсыгина Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92. — № 3 — С. 38–42. [Samsygina GA. Sovremennoe lechenie ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detei. *Pediatriia*. 2013;92(3):38–42. (In Russ).]
13. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Лечащий врач*. — 2008. — № 8 — С. 53–57. [Zaitseva OV, Zaitseva SV. Lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh infektsii u chasto boleyushchikh detei. *Practitioner*. 2008;(8):53–57. (In Russ).]
14. Kobayashi H. Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. *Treat Respir Med*. 2005;4(4):241–253. doi: 10.2165/00151829-200504040-00003.
15. Таточенко В.К. ОРВИ и грипп у детей. Основные трудности диагностики и возможности рациональной терапии // *Лечащий врач*. — 2015. — № 9 — С. 32–36. [Tatochenko VK. ORVI i gripp u detei. Osnovnyye trudnosti diagnostiki i vozmozhnosti ratsional'noi terapii. *Practitioner*. 2015;(9):32–36. (In Russ).]
16. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. *Инфекционные болезни у детей*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. — 688 с. [Uchaikin VF, Nisevich NI, Shamsheva OV. *Infektsionnye bolezni u detei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 688 p. (In Russ).]
17. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub2.
18. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998;279(11):875–877. doi: 10.1001/jama.279.11.875.
19. Pennie R. Prospective study of antibiotic prescribing for children. *Can Fam Physician*. 1998;44:1850–1856.
20. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub3.
21. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
22. Геппе Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2 — С. 96–103. [Geppe NA, Teplyakova ED, Shuldjakov AA, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatriia*. 2016;95(2):96–103. (In Russ).]
23. *Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению* / Под общей ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 228 с. [Likhoradochnye sindromy u detei: rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. Ed by Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 228 p. (In Russ).]
24. Мелехина Е.В., Чугунова О.Я., Горелов А.В. и др. Тактика ведения детей с затяжным кашлем // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — № 1 — С. 110–120. [Melekhina EV, Chugunova OL, Gorelov AV, et al. Management tactics for children with persistent cough. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(1):110–120. (In Russ).]
25. De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009345. doi: 10.1002/14651858.CD009345.pub2.
26. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014;186(3):190–199. doi: 10.1503/cmaj.121442.
27. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4.
28. Li S, Yue J, Dong BR, et al. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD008800. doi: 10.1002/14651858.CD008800.pub2.
29. Picon PD, Costa MB, da Veiga Picon R, et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556. doi: 10.1186/1471-2334-13-556.
30. Deckx L, De Sutter AIM, Guo L, et al. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
31. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD008116. doi: 10.1002/14651858.CD008116.pub3.
32. Hemila H. Thomas Chalmers, vitamin C and the common cold. *J R Soc Med*. 2016;109(2):46. doi: 10.1177/0141076815606279.
33. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
34. Goldman RD. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth. *Paediatr Child Health*. 2011;16(9):564–566.
35. Shields MD, Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough*. 2013;9:11. doi: 10.1186/1745-9974-9-11.
36. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001728. doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub5.
37. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udo EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub4.
38. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
39. Краснова Е.И., Проворова В.В., Гайнц О.В., Панасенко Л.М. Кашель у детей с острой респираторной инфекцией: когда назначать муколитики? // *Лечащий врач*. — 2015. — № 9 — С. 42–46. [Krasnova EI, Provorova VV, Gaints OV, Panasenko LM. Kashed' u detei s ostroi respiratornoi infektsiei: kogda naznachat' mukolitiki? *Practitioner*. 2015;(9):42–46. (In Russ).]
40. Зайцева О.В., Зайцева С.В., Локшина Э.Э. Особенности терапии кашля у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2015. — № 1 — С. 68–74. [Zaitseva OV, Zaitseva SV, Lokshina EE. Specificities of cough therapy in children. *Problems of practical pediatrics*. 2015;10(1):68–74. (In Russ).]
41. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Пенкина М.В. Алгоритм лечения кашля у детей // *Фарматека*. — 2014. — № 1 — С. 71–75. [Geppe NA, Snegotskaya MN, Penkina MV. Algoritm lecheniya kashlya u detei. *Farmateka*. 2014;(1):71–75. (In Russ).]
42. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*. 2000;67(5):552–558. doi: 10.1159/000067473.
43. Schwandt LQ, Van Weissenbruch R, Stokroos I, et al. Prevention of biofilm formation by dairy products and N-acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat. *Acta Otolaryngol*. 2004; 124(6):726–731. doi: 10.1080/00016480410022516.
44. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa. *BMC Microbiol*. 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
45. Pintucci JP, Corno S, Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(8):683–690.
46. Marchese A, Bozzolascio M, Gualco L, et al. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on E. coli biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:95–100. doi: 10.1016/S0924-8579(03)00232-2.

47. El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, et al. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol J Microbiol.* 2009;58(3):261–267.

48. Macchi A, Ardito F, Marchese A, et al. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even if sustained by bacterial biofilms. *J Chemother.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.

49. Leite B, Gomes F, Teixeira P, et al. Staphylococcus epidermidis biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am J Ther.* 2013;20(4):322–328. doi: 10.1097/MJT.0b013e318209e17b.

50. Leite B, Gomes F, Teixeira P, et al. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against Staphylococcus epidermidis biofilms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(10):655–659. doi: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.

51. Choe WT, Murray MT, Stidham KR, Roberson JB. N-Acetylcysteine as an adjunct for refractory ear infections. *Otol Neurotol.* 2007;28(8):1022–1025. doi: 10.1097/MAO.0b013e318155a4d3.

52. Chalumeau M, Duijvestijn YCM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD003124. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.

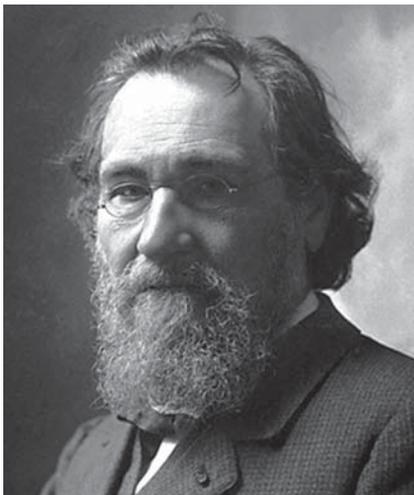
53. Baiardi P, Ceci A, Felisi M, et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatr.* 2010;99(4):544–549. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01668.x.

54. Zuidgeest MG, van Dijk L, Smit HA, et al. Prescription of respiratory medication without an asthma diagnosis in children: a population based study. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:16. doi: 10.1186/1472-6963-8-16.

55. Bianchi M, Clavenna A, Sequi M, et al. Spirometry testing in a population of Italian children: age and gender differences. *Respir Med.* 2012;106(10):1383–1388. doi: 10.1016/j.rmed.2012.06.005.

56. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child.* 2011;96(3):305–306. doi: 10.1136/adc.2010.191940.

Из истории медицины



И. И. Мечников — автор концепции ортобиоза (к 100-летию со дня смерти)

15 июля 1916 г. над зданием Пастеровского института (Париж) был приспущен и повязан траурным крепом национальный флаг — так отдали дань памяти человеку, который даже свое тело завещал науке.

В России великий ученый и «благодетель человечества» не был удостоен спускания флага. Возможно, по причине того, что спускать его было не над чем: детище Мечникова — первая в России и вторая в мире бактериологическая лаборатория — было уничтожено. Вышел лишь газетный некролог: «Помолимся за упокой души великого труженика и попросим Бога, чтобы такие люди, как Илья Мечников, не переводились на Руси».

Характер, деятельность и привычки, как это часто бывает, весьма полно могут обрисовать данные человеку прозвища. У Ильи Ильича их было по меньшей мере четыре. Прозвище «Бога нет» он заработал в школьные годы, когда в написанном им сочинении отрицалось существование Бога. «Господином Ртуть» его называла

мама, поскольку ее младший сын был чрезвычайно увлекающейся натурой — хватался за все подряд и почти везде добивался успехов. В 7-летнем возрасте полюбил музыку и безошибочно мог воспроизводить по памяти целые оперы и симфонии. Годом позже увлекся природой и, надев на нос собственноручно сделанные из проволоки очки, читал сверстникам лекции, демонстрируя живых лягушек, рыбок и мышей, что приводило аудиторию в восторг. Знаменитый ученый Иван Сеченов, высоко оценив научные подвиги юного Мечникова, дал ему прозвище «Вундеркинд». Еще бы не оценить — первую работу по физиологии инфузорий Илья опубликовал в 15 лет. Прозвище «Лебединая Песня» Илья Ильич заслужил от своих коллег за упорную борьбу в деле продления жизни.

Чиновникам от науки не дано было признать достижений перспективного ученого, поэтому на ходатайство студента Мечникова о стипендии для обучения за границей была наложена резолюция: «За неимением средств отказать».

Учиться за границу он все же поехал. За свои деньги. И отчаянно экономил: «Милая мама... Я питаюсь, чем бог пошлет, издерживая 30 копеек на еду». Это студенческие годы. Но вот Мечников уже доктор Петербургского университета, преподает зоологию и анатомию: «Лаборатории нет, приходится ютиться между шкафов в музее... Занимаюсь, не снимая пальто, музей не отапливается». А вот он уже величина мирового уровня, но претендует всего лишь на звание ординарного профессора с жалованьем 3 тыс. рублей в год. На выборах его проваливают с уникальной формулировкой: «По научным заслугам г-на Мечникова надо признать достойным звания и профессора, и даже академика, но его нам не нужно».

Еще удивительнее история его бактериологической станции, первой в России приступившей к вакцинации скота от бешенства и сибирской язвы, снизив смертность животных в 5 раз. Проводились опы-

ты и по противостоянию холере. Через два года все работы были прекращены под смехотворным предлогом: «Данная станция может быть опасной как распространитель болезней».

Однако Мечникова можно «обвинить» лишь в том, что ту же самую холеру он привил себе, чтобы проверить собственные гипотезы о распространении бактерий. Это не единственный эксперимент, поставленный над собой. Илья Ильич намеренно заразил себя сифилисом, доказывая действенность разработанной им мази. Привил он себе и такую болезнь, как возвратный тиф. Болел 3 недели с температурой, доходившей до 41,2°C. После выздоровления обнаружил, что у него улучшилось зрение. И ко всему прочему пропали депрессия и нервность. По воспоминаниям близких, после этого опыта он стал «самым жизнерадостным оптимистом, учившим любить жизнь».

И в этой науке он преуспел. Трижды избавившись от неминуемой смерти, он решил избавить от нее все человечество. А если не избавить, то хотя бы отодвинуть и обеспечить здоровую старость лет до ста. Его статья «Несколько слов о кислом молоке» до сих пор является классикой, а мечниковскую простоквашу справедливо называют эликсиром долголетия.

Свою собственную старость он воспринимал радостно, утверждая, что это самый плодотворный период жизни.

Что еще? Рассеянный — нередко садился на свою шляпу и ходил в разных ботинках, как и запечатлен на французской карикатуре, где потчует всю планету простоквашей. Бессребреник — патент на свою простоквашу отдал швейцару Пастеровского института, чтобы помочь ему в старости. И, главное, патологически добрый. Его мама говорила: «Не занимайся медициной. У тебя слишком мягкое сердце — ты не будешь в состоянии постоянно видеть страдания людей».

Хорошо, что он всю жизнь был таким непослушным...

(по материалам интернет-ресурсов)

М.М. Костик

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

Применение анакинры у пациентов с криопиринассоциированными периодическими синдромами и другими аутовоспалительными заболеваниями

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 15.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Представлено описание основных аутовоспалительных синдромов, а также ключевой роли интерлейкина (IL) 1 в патогенезе этих заболеваний. Приведены данные по опыту применения анакинры — растворимого антагониста рецептора IL1, а также результаты рандомизированных клинических исследований и описания серии случаев применения анакинры при аутовоспалительных и ряде других неревматических заболеваний. Приводятся данные об эффективности и безопасности растворимого антагониста рецептора IL1.

Ключевые слова: аутовоспаление, криопиринассоциированные периодические синдромы, интерлейкин 1, растворимый антагонист рецептора IL1, анакинра.

(Для цитирования: Костик М. М. Применение анакинры у пациентов с криопиринассоциированными периодическими синдромами и другими аутовоспалительными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 576–583. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1654)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания — группа гетерогенных наследственных болезней иммунной системы, характеризующихся эпизодами спонтанного неконтролируемого воспаления при отсутствии выработки аутоантител и антигенспецифических Т лимфоцитов [1]. Аутовоспалительные заболевания отличаются от аутоиммунных неконтролируемой гиперпродукцией моноцитами и макрофагами интерлейкина (Interleukin, IL) 1 β , а не фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , как при многих других ревматических болезнях [2]. Другие отличия аутовоспалительных и аутоиммунных

заболеваний заключаются в ответе на применение блокаторов IL1: блокирование других цитокинов, весьма эффективное при аутоиммунных заболеваниях, малоэффективно у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями [3]. IL1 представляет собой суперсемейство, состоящее из 11 цитокинов, к которым относятся IL1 α , 1 β , растворимые антагонисты рецептора IL1, 18, 36 α , 36 β , 36 γ , растворимые антагонисты рецептора IL36 α , 33, 37, 38, большая часть которых является провоспалительными цитокинами [4].

IL1 α постоянно синтезируется мезенхимальными клетками [5]. Он обнаруживается в клетках кишеч-

Mikhail M. Kostik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Use of Anakinra in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes and Other Autoinflammatory Diseases

The article describes the main autoinflammatory syndromes as well as the key role of interleukin (IL) 1 in the pathogenesis of these diseases. It also presents the data on the experience of anakinra using (soluble IL-1 receptor antagonist) as well as the results of randomized clinical trials and descriptions of anakinra use case series in autoinflammatory and a number of other non-rheumatic diseases. The data on the efficacy and safety of a soluble IL-1 receptor antagonist is given.

Key words: autoinflammation, cryopyrin-associated periodic syndromes, interleukin 1, soluble IL-1 receptor antagonist, anakinra.

(For citation: Kostik Mikhail M. Use of Anakinra in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes and Other Autoinflammatory Diseases. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 576–583. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1654)

ника, печени, почек, легких, в тромбоцитах, а также в эпителиальных клетках, таких как кератиноциты, эпителиоциты и эндотелиоциты [6]. Молекула IL1 α участвует в процессах апоптоза, стимулирует нейтрофильную инфильтрацию тканей и воспалительную реакцию в сосудах [7–9]. IL1 β экспрессируется исключительно гемопоэтическими клетками, а синтезируется главным образом моноцитами, тканевыми макрофагами и дендритными клетками и у здоровых индивидуумов в тканях не определяется [5]. Образование IL1 β контролируется на этапах транскрипции и синтеза мРНК под влиянием пептидов микробной стенки, а также цитокинов, таких как TNF α , IL18, IL1 α и сам IL1 β [10]. Аутоиндукция синтеза IL1 β является ключевым звеном аутовоспаления. IL1 β синтезируется в неактивной форме в виде молекулы-предшественника про-IL1 β , которая активируется путем протеолитической реакции — отщепления аминокислоты со стороны N-концевого участка при помощи фермента каспазы-1 (конвертаза IL1). Бесконтрольная активация фермента каспазы-1 у пациентов с мутацией в гене *NLRP3* приводит к образованию большого количества активного IL1 β , который также стимулирует собственную избыточную продукцию, приводит к развитию криопиринассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), описанных ниже, и характеризуется полиорганным асептическим воспалением [2, 4].

КРИПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Фенотипы CAPS

CAPS представляют собой группу наследственных заболеваний, представленную тремя фенотипами, отличающимися друг от друга клиническими проявлениями и степенью тяжести [11]. Среди них выделяют семейную холодовую крапивницу (Familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle-Wells syndrome) и неонатальный дебют мультисистемного воспалительного заболевания (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID), также известного как хронический младенческий кожно-неврологический и суставной синдром (Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome, CINCA) [12]. Все три фенотипа связаны с наличием активирующих мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*), который кодирует белок криопирин, являющийся ключевым компонентом инфламмосомы, которая активирует каспазу-1 и определяет скорость продукции IL1 β [13–15]. Для всех трех форм заболевания характерно наличие эпизодов повышения температуры тела, сопровождающихся появлением уртикарноподобной сыпи, болью в суставах и повышением острофазовых показателей.

Клинические формы CAPS

Наиболее легкая форма — семейная холодовая крапивница — характеризуется эпизодами лихорадки и уртикарноподобных высыпаний, сопровождающихся суставной болью и общим недомоганием [13]. Как правило, заболевание оказывает влияние на качество жизни, не оказывая существенного влияния на продолжительность жизни и развитие органной дисфункции. При синдроме Макла–Уэллса, помимо вышеописанных проявлений, происходит поражение органа слуха (сенсоневральная тугоухость), органа зрения (uveит, конъюнк-

тивит); повышается риск развития амилоидоза (до 25%), задержки физического и полового развития, что в целом уже сказывается и на качестве, и на продолжительности жизни [16]. Эпизоды повышения температуры тела, в отличие от семейной холодовой крапивницы, зачастую носят спонтанный характер и не связаны напрямую с переохлаждением; острофазовые показатели остаются, как правило, повышенными даже в дни, когда отсутствуют лихорадка и экзантема [16].

Синдром CINCA/NOMID — наиболее тяжелая форма CAPS — проявляется практически с момента рождения либо в грудном возрасте и сопровождается полиорганным поражением, высоким риском развития амилоидоза, значимым отставанием физического и полового развития; существенным снижением качества и продолжительности жизни [17–19]. В клинической картине практически постоянно присутствуют лихорадка, уртикарноподобные высыпания, повышенный уровень острофазовых показателей воспаления. Пациенты с синдромом CINCA/NOMID имеют типичные дисморфические изменения лица в виде выступающего лба и гипоплазии средней части лица, локальную опухолеподобную гипертрофию костей [20]. Среди органических поражений следует отметить наличие хронического менингита, проявляющегося повышением внутричерепного давления (головная боль, утрення рвота, изменение формы черепа, вентрикуломегалия), а также интеллектуальными нарушениями разной степени выраженности, связанными с атрофией вещества головного мозга [18, 21]. Также значимым следует считать поражение слуха (сенсоневральная тугоухость), нарушение зрения — увеит, конъюнктивит, папиллоэдема (может привести к потере зрения, если заболевание не диагностировано вовремя, и ребенок не получил адекватной терапии) [18].

Тип наследования и этиопатогенез

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, соответственно, аналогичные симптомы или часть из них могут присутствовать у родственников по вертикали (родители, бабушки, дедушки, дети пробанда) и горизонтали (братья, сестры пробанда, двоюродные братья и сестры и т.д.) [1, 13]. В большинстве случаев у пациентов с типичными признаками CAPS мутации локализованы в экзоне 3 гена *NLRP3*, ответственного за синтез фрагмента белка, необходимого для процесса олигомеризации молекулы криопирина [22]. Примерно у 16% детей с CAPS мутации носят спорадический характер (возникают *de novo*), а до 60% детей с CAPS вообще не имеют классических мутаций [23, 24]. У пациентов с неклассическим течением CAPS, например без экзантемы, мутации могут локализоваться в экзоне 4 или 6 гена *NLRP3* [23, 24]. При синдроме CINCA/NOMID отмечаются более выраженное органическое поражение и более ранний возраст дебюта, нежели при синдромах Макла–Уэллса и семейной холодовой крапивнице [1, 12], однако молекулярные механизмы формирования разных фенотипов при мутациях в одном и том же гене не до конца понятны. Исследования по изучению корреляций генотип-фенотип показывают, что определенным формам свойственны конкретные генотипы. Вместе с тем имеются и противоположные данные, когда генотипы, ассоциированные с легкими формами, встречаются у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями, и наоборот [25, 26].

Диагностика CAPS

Как уже было отмечено выше, до 60% пациентов с классическими фенотипами CAPS не имеют мутаций, которые можно идентифицировать при помощи секвенирования по Sanger [27]. В настоящее время этот феномен может быть объяснен наличием соматического мозаицизма, когда не все клетки организма имеют мутацию [28]. Метод секвенирования по Sanger позволяет идентифицировать мутацию при уровне соматического мозаицизма примерно в 20–35% случаев [29]. Применение современных генетических тестов, таких как полногеномное секвенирование, массивный параллельный сиквенс и секвенирование нового поколения (Next generation sequencing), позволяет идентифицировать мутации при более низком уровне соматического мозаицизма [30]. Интересно, что пациенты с соматическим мозаицизмом имеют более легкую и редуцированную клиническую картину, которая характеризуется более высокой частотой поражения суставов, поздним возрастом дебюта, меньшей частотой и степенью выраженности поражения центральной нервной системы, органов зрения и слуха, меньшим риском развития амилоидоза [31]. В когорте 56 пациентов с CAPS с соматическим мозаицизмом у 57% детей исходно был диагностирован ювенильный идиопатический артрит [31]. До появления таргетной терапии, направленной на блокирование эффектов IL1, у пациентов с тяжелыми вариантами CAPS развивались необратимые изменения в виде потери зрения, слуха, задержки полового, физического и интеллектуального развития; отмечались повышенная восприимчивость к инфекциям, высокий риск развития амилоидоза. До 20% пациентов не доживали до взрослого периода жизни [32]. Существенное снижение качества жизни у пациентов с CAPS было показано в нескольких исследованиях. При анкетировании участники опроса указывали, что даже наличие легких форм CAPS ограничивало работу (78% респондентов), школьную и общественную жизнь (83%), возможность играть и заниматься спортом (95%) [33, 34].

Терапия CAPS

Изучение патогенеза CAPS и роли NLRP3-протеина в продукции IL1 позволило определить молекулу IL1 как мишень для таргетной терапии у этих больных [12, 14]. Ведущая роль IL1 в патогенезе CAPS была подтверждена в ряде исследований, в которых было показано, что блокада IL1 при помощи растворимого антагониста рецептора IL1 (анакинры) купировала клинические и лабораторные проявления заболевания, тогда как прекращение терапии вызывало обострение заболевания [18, 35, 36].

АНАКИНРА: ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Анакинра представляет собой рекомбинантный растворимый антагонист рецептора IL1, который в норме синтезируется в организме и необходим для блокирования сигнальной цепочки, опосредованной IL1, в случаях, когда воспалительная реакция должна быть прекращена [3]. В основе патогенеза CAPS лежит не только спонтанная и стимулированная гиперпродукция IL1, но и сопутствующий дефицит естественного противовоспалительного агента — растворимого антагониста рецептора IL1 [2]. Данная молекула, связываясь с рецептором IL1, пре-

пятствует взаимодействию молекул IL1 α и IL1 β со своим рецептором, тем самым прерывая сигнальную цепочку.

Первое указание на обнаружение ингибитора IL1 в моче пациентов с лихорадкой относится к 1984 г. [37]. В 1985 г. теми же авторами была представлена молекулярная характеристика ингибитора IL1 [38]. Еще через 2 года стало понятно, что ингибитор IL1, обнаруженный в моче лихорадящих пациентов, является антагонистом рецептора IL1 [39].

Молекула анакинры представляет собой рекомбинантную негликозилированную форму человеческого растворимого антагониста рецептора IL1, полученную из культуры генетически модифицированной *Escherichia coli* при помощи технологии рекомбинантной ДНК. Молекула состоит из 153 аминокислот, молекулярный вес молекул — примерно 17,3 кДа. Рекомбинантные молекулы отличаются от естественных наличием дополнительного метионинового остатка в N-терминальном фрагменте молекулы [3].

Применение в клинической практике Ревматоидный артрит взрослых

Анакинра была разработана для лечения ревматоидного артрита и применялась по этому показанию более 10 лет в США, Канаде, Австралии и странах Евросоюза [40]. Первое одобрение в Евросоюзе было получено в марте 2002 г. по показанию «Ревматоидный артрит взрослых». В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности анакинры показано умеренное, но статистически значимое превосходство над метотрексатом [41]. Среди пациентов, получавших терапию анакинрой в комбинации с метотрексатом, у 38% достигнуто как минимум 20% улучшение через 24 нед лечения в сравнении с больными, получавшими монотерапию метотрексатом, среди которых аналогичное 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов было получено в 22% случаев, 50% улучшение — у 17 и 8%, а 70% улучшение — у 6 и 2% соответственно [41]. Прямого сравнения эффективности анакинры с другими генно-инженерными препаратами не проводилось, однако по имеющимся результатам можно предположить, что по своей эффективности она уступает ингибиторам TNF α , в связи с чем в настоящее время редко применяется по показанию «Ревматоидный артрит взрослых» [40, 42]. Чаще всего анакинру назначают пациентам с ревматоидным артритом взрослых при неэффективности блокаторов TNF α , а также при наличии противопоказаний к их применению, таких как онкологические заболевания в анамнезе, рецидивирующие инфекции и туберкулез [43]. Применение анакинры у пациентов с такими сопутствующими ревматоидному артриту коморбидными состояниями, как сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (в патогенезе которых определенная роль принадлежит IL1) [44–46], доказало не только патогенетическое значение IL1 β , но и позволило улучшить состояние пациентов с ишемической болезнью сердца [47–49] и сахарным диабетом 2-го типа [50, 51].

Аутовоспалительные заболевания

Первые сообщения об успешном применении анакинры у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями приходятся на 2003/2004 гг., когда она была с успехом применена для лечения первых пациентов с CAPS

[16, 35, 36]. Интерес к препарату существенно возрос после публикации в 2005 г. статьи V. Pascual и соавт., в которой был описан драматический эффект анакинры у двух пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом — заболеванием, в патогенезе которого ключевая роль принадлежит избыточной продукции IL1 [52]. Позже появились сообщения об эффективном использовании анакинры при других аутовоспалительных заболеваниях, сопровождающихся гиперпродукцией IL1, таких как синдром TRAPS, синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS) и ряда других [53].

С 2012 г. анакинра была официально разрешена для лечения синдрома CINCA/NOMID в США и для всех типов CAPS в Евросоюзе (с 2013 г.) [53] и в Австралии (с 2014 г.) [53]. Стартовая доза препарата составляет 1 мг/кг в сут, однако при тяжелом течении CAPS возможно применение более высоких доз — 5 мг/кг и более; также описано применение препарата от 2 до 4 раз/сут [54]. Препарат обладает коротким (всего 6 ч) периодом полувыведения, что создает неудобства из-за частого его введения, тем не менее это дает возможность оперативного реагирования путем увеличения текущей дозы [19]. При развитии нежелательных явлений либо интеркуррентной инфекции при необходимости прекращения терапии препарат очень быстро элиминируется из организма [53].

CAPS

Несмотря на то, что CAPS является орфанным заболеванием с распространенностью примерно 1:1 000 000 [15], уже накоплен опыт лечения данной группы пациентов. В исследовании T. Kullenberg и соавт. описан не менее чем 5-летний опыт применения анакинры у 43 пациентов преимущественно до 12-летнего возраста с тяжелыми формами CAPS (36 пациентов с синдромом CINCA/NOMID и 7 пациентов с промежуточной формой CINCA/NOMID и Макла–Уэллса) [54]. Стартовые дозы препарата 0,5–1,5 мг/кг подвергались корректровке, и через 5 лет лечения средняя доза составляла уже 3,1 мг/кг (2–5 мг/кг) с максимальной индивидуальной дозой 8 мг/кг. Отмеченные нежелательные явления были легкими (боль, покраснение, кожный зуд и др.), а среди ассоциированных с CAPS наиболее частыми были головные боли (чаще при превышении дозы $\geq 3,5$ мг/кг) и артралгии. Наибольшая частота инфекционных процессов (преобладали инфекции дыхательных путей) была зафиксирована в первый год от начала терапии, затем она снижалась и оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. Применение анакинры позволило не только купировать либо уменьшить симптомы CAPS, но и улучшить качество жизни пациентов [19]. Среднетерапевтические дозы анакинры (1–2 мг/кг в сут) лучше всего корректировали лихорадку, сыпь, артрит, головную боль, тогда как для контроля воспаления в центральной нервной системе (устранение головной боли и отека диска зрительного нерва) требовались более высокие дозы (6–10 мг/кг в сут) [55]. В исследовании Sibley оценивалась эффективность анакинры у 26 пациентов с синдромом CINCA/NOMID, получавших терапию не менее 36 мес. К концу 5-летнего терапевтического периода отмечено снижение показателей активности болезни, измеренной при помощи опросников ВАШ (визуально-аналоговая шкала) и CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), параметров

лабораторной активности [СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А], улучшение МР-картины вещества головного мозга, показателей спинномозговой жидкости, аудиограммы, изменений со стороны органа зрения и скелета, показателей физического развития. Показано, что, несмотря на нормализацию концентрации СРБ и сывороточного амилоида А, у пациентов с CAPS может сохраняться активное воспаление в спинномозговой жидкости [56].

Семейная средиземноморская лихорадка

Анакинру часто используют в терапии тяжелых форм других аутовоспалительных заболеваний, в патогенезе которых лежит гиперпродукция IL1 β . Семейная средиземноморская лихорадка является самым частым моногенным аутовоспалительным заболеванием из всех известных в мире [1]. Семейная средиземноморская лихорадка — это заболевание, связанное с мутациями в гене *MEFV*, который кодирует регуляторный белок пирин [57]. Пирин — компонент инфламмосомы, который участвует в активации каспазы-1, что приводит к гиперпродукции IL1 β [57]. В основе клинической картины лежат стереотипные эпизоды лихорадок, продолжительностью 3–5 сут, сопровождаемые серозитом, нейтрофильным лейкоцитозом, повышением СОЭ, концентрации СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А. Основным способом лечения семейной средиземноморской лихорадки является терапия колхицином, предложенная еще в 1972 г. S. E. Goldfinger [58]. В целом колхицин является достаточно эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности [58], способным делать более редкими или вовсе предотвращать появление приступов, а также предупреждать развитие системного амилоидоза — главного жизнеугрожающего осложнения семейной средиземноморской лихорадки [58]. Однако у отдельных пациентов с высокопенетрантными мутациями эффекта колхицина бывает недостаточно, поэтому требуются более высокие его дозы, вследствие которых наблюдаются диспептические симптомы, диарея. Суммарно до 15% пациентов с семейной периодической болезнью могут нуждаться в блокаторах IL1 как терапии следующей линии в связи с непереносимостью или недостаточной эффективностью колхицина [59, 60]. Гиперпродукция IL1, имеющая место при аутовоспалительных заболеваниях, стимулирует выработку сывороточного амилоида А, который способен к полимеризации и отложению в тканях, вызывая необратимое органное поражение. Терапия анакинрой у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой позволяет, подобно колхицину, не только предотвратить развитие приступов, но также препятствовать развитию системного амилоидоза и органного поражения [61, 62].

Синдром гипериммуноглобулинемии D

Это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией в гене мевалоновой киназы — фермента, участвующего в биосинтезе холестерина [63]. Это, пожалуй, единственное аутовоспалительное заболевание, при котором мутации не затрагивают гены, оперирующие в работе иммунной системы. Синдром гипериммуноглобулинемии D относится к наследственным болезням обмена, однако накопление мевалоновой кислоты вызывает активацию каспазы-1 и, как следствие,

гиперпродукцию IL1, за что заболевание отнесено к разряду аутовоспалительных [63]. В клинической картине — циклические эпизоды лихорадки, сопровождаемые экзантемой, болями в животе, суставах, мышцах; лимфаденопатией диспепсическими расстройствами, афтозным поражением слизистой оболочки полости рта и высокой лабораторной активностью. Продолжительность приступов — от 3 до 7 сут. Применение блокаторов IL1 способствует купированию приступов заболевания [64].

Синдром TRAPS

Синдром TRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome) — аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с мутацией в гене рецептора TNF α I типа [65]. Характеризуется эпизодами фебрильной лихорадки продолжительностью до 7–28 сут, которая может быть как единственным проявлением заболевания, так и в комплексном составе симптомов, таких как экзантема, серозит, лимфаденопатия, миозит, фасцит, периорбитальный отек [65, 66]. В основе заболевания лежит нехватка растворимых рецепторов, которые должны нейтрализовывать TNF α , однако применение рекомбинантного рецептора TNF α этанерцепта не влияет на клиническую картину [67]. Блокаторы IL1 оказываются эффективными в тяжелых случаях течения TRAPS-синдрома, что указывает на ведущую роль IL1 в патогенезе этого заболевания [68, 69].

Синдром DIRA

Синдром DIRA (Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist) — аутовоспалительное заболевание, характеризующееся дефицитом эндогенного антагониста рецептора IL1 [69]. Связано с гомозиготной мутацией в гене *IL1RN*, что приводит к дефициту эндогенного растворимого антагониста рецептора IL1 и дисбалансу между про- и противовоспалительными цитокинами. В клинической картине присутствуют стерильное воспаление с поражением кожи по типу гиперемии, пустулезного псориаза, явления кожной патергии и деформация ногтей. Вторым компонентом заболевания является поражение костей по типу небактериального остеомиелита с выраженным периоститом. Характерна крайне высокая выраженность болевого синдрома, что отличает заболевание от других моногенных форм небактериального остеомиелита, при которых степень выраженности болевого синдрома, как правило, менее выражена. Болезнь обычно дебютирует с рождения, хотя возможны более легкие формы, манифестирующие в грудном возрасте. Эффект анакинры очевиден, поскольку у пациентов с синдромом DIRA снижен именно уровень растворимого антагониста рецептора IL1 [70].

Синдром DITRA (Deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist) имеет сходный с синдромом DIRA патогенез. Это недавно описанное аутовоспалительное заболевание, связанное с дефицитом антагониста рецептора IL36 (IL36Ra) [71]. Антагонист рецептора IL36 относится к суперсемейству IL1 и блокирует взаимодействие рецептора IL36 с IL36 α , 36 β , 36 γ , подобно анакинре, блокирующей эффекты IL1 α и IL1 β . Заболевание связано с мутацией в гене *IL36RN*. Проявляется тяжелым генерализованным пустулезным псориазом [71]. DITRA-синдром, подобно другим аутовоспалительным заболеваниям, успешно лечится анакинрой [72].

Системная форма ювенильного идиопатического артрита

Системная форма ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — наиболее тяжелая форма ЮИА, в основе которой лежит избыточная продукция провоспалительных цитокинов — IL1 и IL6 [73, 74]. Большинство пациентов с этой формой артрита не отвечают на терапию болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, а терапия глюкокортикостероидами сопряжена с большим числом серьезных нежелательных явлений, таких стероидный диабет, остеопороз, задержка физического и полового развития, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям [74]. Антицитокиновая терапия системной формы ЮИА развивается по двум направлениям: применение блокаторов IL1 (анакинра, канакинумаб) и блокатора IL6 (тоцилизумаб) [73–75]. Применение анакинры, равно как и других антицитокиновых препаратов, позволяет многим пациентам надежно контролировать заболевание, поддерживая состояние лекарственной ремиссии [73].

У 20 пациентов с впервые диагностированной системной формой ЮИА в качестве терапии первой линии была выбрана анакинра в дозе 2 мг/кг в сут [76]. Выраженный и стойкий противовоспалительный эффект препарата был продемонстрирован уже в первые 3 мес лечения, а также в последующем на протяжении 32 мес наблюдения. У большинства пациентов удалось полностью отменить терапию анакинрой в связи с продолжительной ремиссией заболевания [76]. В 2013 г. Американская коллегия ревматологов опубликовала обновленные рекомендации по лечению пациентов с системной формой ЮИА [77], в которых анакинра указывается как препарат первой линии в подгруппах пациентов с преобладанием системных проявлений и разной степени выраженности синовита. Как препарат второй линии анакинра рекомендована тем, кто начинал терапию с нестероидных противовоспалительных препаратов или системных глюкокортикостероидов. В группе пациентов без активных системных проявлений с синовитом разной степени выраженности анакинра рассматривается как препарат второй линии наряду с другими биологическими и небологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами [77]. Однако эффект анакинры у разных пациентов может быть неодинаковым: лучше на терапию отвечают пациенты с меньшим числом активных суставов и нейтрофилезом [78].

В международном многоцентровом наблюдении за 46 пациентами, получавшими анакинру, оценивали ее эффективность и безопасность как болезньюмодифицирующего препарата первой линии у больных системной формой ЮИА [79]. Лихорадка и сыпь купировались в течение первого месяца терапии более чем у 95%, СРБ и ферритин нормализовались более чем у 80% пациентов за этот же период. Активный артрит после 6 мес лечения сохранился только у 11% пациентов. Приблизительно 60% пациентов достигли ремиссии без эскалации терапии. У пациентов, достигших полной и частичной ремиссии, не выявлено различий в характеристиках заболевания и проводимой терапии, за исключением возраста дебюта системного артрита, который был меньше у пациентов с частичной ремиссией. Среди нежелательных явлений за 14,5 мес наблюдения зафиксированы 2 случая бактериальной инфекции и 1 случай гепатита [79].

Синдром Стилла у взрослых

Это ближайший аналог системной формы ЮИА, характеризуется лихорадкой, экзантемой, артритом, нейтрофильным лейкоцитозом, системной воспалительной реакцией, гиперферритинемией. Монотерапия анакинрой продемонстрировала свою эффективность в резистентных случаях синдрома Стилла у взрослых [80].

Синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, осложняющим течение системной формы ЮИА и других ревматических болезней. Заболевание характеризуется гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и центральной нервной системы [81]. Описаны моногенные формы синдрома активации макрофагов, связанные с мутацией в гене *NLRP4*, который кодирует белок, являющийся компонентом инфламмосомы, участвует в активации каспазы-1, что приводит к гиперпродукции IL1 β и IL18. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением [82]. Несмотря на то, что синдром активации макрофагов наиболее часто осложняет течение системной формы ЮИА, в настоящее время только блокаторы IL1 способны купировать проявления этого синдрома в случаях отсутствия эффекта от применения системных глюкокортикостероидов, циклоспорина А, внутривенного иммуноглобулина [83]. Блокаторы IL6 способны надежно контролировать течение самого системного артрита, но не синдрома активации макрофагов. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2013 г.) [77] анакинра заявлена как единственный антицитокиновый препарат, который может применяться в терапии синдрома активации макрофагов (уровень доказательности С) наравне с системными глюкокортикостероидами (уровень доказательства С) и ингибиторами

кальциневрина (уровень доказательности С). Показан дозозависимый эффект анакинры в лечении синдрома активации макрофагов, особенно в случаях, когда он развивается у пациентов с системным ЮИА, уже получающих терапию анакинрой [83, 84].

Идиопатический экссудативный перикардит

Идиопатический экссудативный перикардит — заболевание, относящееся к разряду аутовоспалительных; в резистентных случаях, при неэффективности системных глюкокортикостероидов или стероидзависимости, неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов TNF α применение анакинры, по результатам систематического обзора I. Scott и соавт., было эффективно во всех опубликованных в литературе случаях [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анакинра, по данным клинических исследований, а также описаний серии случаев, является достаточно эффективным средством в терапии множества заболеваний, в патогенезе которых лежит избыточная продукция IL1. Изучение патогенеза различных болезней открывает новые перспективы в отношении блокады сигнальной цепочки, связанной с IL1.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик получал гонорары за чтение лекций для компаний Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–790. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
- Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1b secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3138–3148. doi: 10.1002/art.22842.
- Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell*. 2010;140(6):935–950. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.043.
- Dinarello C, Arend W, Sims J, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol*. 2010;11(11):973. doi: 10.1038/ni1110-973.
- Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(4):3720–3732. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417.
- Berda-Haddad Y, Robert S, Salers P, et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(51):20684–20689. doi: 10.1073/pnas.1116848108.
- Rider P, Carmi Y, Guttman O, et al. IL-1a and IL-1b recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol*. 2011;187(9):4835–4843. doi: 10.4049/jimmunol.1102048.
- Cohen I, Rider P, Carmi Y, et al. Differential release of chromatin-bound IL-1a discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(6):2574–2579. doi: 10.1073/pnas.0915018107.
- Beyer C, Pisetsky DS. The role of microparticles in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(1):21–29. doi: 10.1038/nrrheum.2009.229.
- Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. 1987;139(6):1902–1910.
- Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1203–1217. doi: 10.1002/eji.201141550.
- Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002;46(12):3340–3348. doi: 10.1002/art.10688.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):615–620. doi: 10.1067/mai.2001.118790.
- Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1b-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20(3):319–325. doi: 10.1016/S1074-7613(04)00046-9.
- Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):123–131. doi: 10.1007/s11926-011-0165-y.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):607–612. doi: 10.1002/art.20033.

17. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99(1):79–83. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80961-4.
18. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355(6):581–592. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
19. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010;157(2):310–315.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040.
20. De Cunto CL, Liberatore DI, San Roman JL, et al. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: a differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1997;130(4):551–556. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70238-5.
21. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, et al. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010;74(16):1267–1270. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
22. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803–808. doi: 10.1002/humu.20720.
23. Jesus AA, Silva C, Segundo G, et al. Phenotype–genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008;28(2):134–138. doi: 10.1007/s10875-007-9150-7.
24. Jeru I, Marlin S, Le Borgne G, et al. Functional consequences of a germline mutation in the leucine-rich repeat domain of NLRP3 identified in an atypical autoinflammatory disorder. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1176–1185. doi: 10.1002/art.27326.
25. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*. 2004;103(7):2809–2815. doi: 10.1182/blood-2003-07-2531.
26. Aksentijevich I, Putnam D, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1273–1285. doi: 10.1002/art.22491.
27. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):198–203. doi: 10.1086/341357.
28. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3625–3632. doi: 10.1002/art.30512.
29. Danielson PB, Kristinsson R, Shelton RJ, Laberge GS. Separating human DNA mixtures using denaturing high-performance liquid chromatography. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5(1):53–63. doi: 10.1586/14737159.5.1.53.
30. Omoyinmi E, Melo Gomes S, Standing A, et al. Brief Report: whole-exome sequencing revealing somatic NLRP3 mosaicism in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):197–202. doi: 10.1002/art.38217.
31. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):603–610. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204361.
32. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome: a specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol*. 1987; 16 Suppl 66:57–68. doi: 10.3109/03009748709102523.
33. Stych B, Dobrowolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1577–1582. doi: 10.1185/03007990802081543.
34. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535.
35. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(25):2583–2584. doi: 10.1056/NEJM200306193482523.
36. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004;364(9447):1779–1785. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17401-1.
37. Liao Z, Grimshaw RS, Rosenstreich DL. Identification of a specific interleukin 1 inhibitor in the urine of febrile patients. *J Exp Med*. 1984;159(1):126–136. doi: 10.1084/jem.159.1.126.
38. Liao Z, Haimovitz A, Chen Y, et al. Characterization of a human interleukin 1 inhibitor. *J Immunol*. 1985;134(6):3882–3886.
39. Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, et al. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol*. 1987;139(5):1546–1549.
40. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(5):309–310.
41. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062–1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014.
42. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. *Biologics*. 2009;3:485–498. doi: 10.2147/BTT.S3579
43. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. [Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice. Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis. (In Italian).] *Reumatismo*. 2007;59(1):32–37.
44. Primdahl J, Clausen J, Horslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1771–1776. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203682.
45. Dwevel P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357–1361. doi: 10.1038/nature08938.
46. Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, et al. Differential role and tissue specificity of interleukin-1a gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):31–38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.026.
47. Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai GG. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events. *BioDrugs*. 2012;26(4):217–233. doi: 10.2165/11631570-000000000-00000.
48. Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394–1400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
49. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009;95(18):1502–1507. doi: 10.1136/hrt.2009.168971.
50. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007; 356(15):1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
51. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1663–1668. doi: 10.2337/dc09-0533.
52. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201(9): 1479–1486. doi: 10.1084/jem.20050473.
53. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633–652. doi: 10.1038/nrd3800.

54. Kullenberg T, Lofqvist M, Leinonen M, et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1499–1506. doi: 10.1093/rheumatology/kew208.
55. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):258–267. doi: 10.1002/art.25057.
56. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2375–2386. doi: 10.1002/art.34409.
57. Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
58. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
59. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011;38(3):516–518. doi: 10.3899/jrheum.100718.
60. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265–271. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003.
61. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1898–1901. doi: 10.1093/ndt/gfr528.
62. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):209–210. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8.
63. Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):419–423. doi: 10.1097/bor.0b013e328349c3b1.
64. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2155–2158. doi: 10.1136/ard.2011.149922.
65. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
66. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(4):479–486. doi: 10.1016/S0952-7915(00)00124-2.
67. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):908–913. doi: 10.1002/art.33416.
68. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516–1520. doi: 10.1002/art.23475.
69. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JCH, et al. Beneficial response to interleukin-1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med*. 2004;117(3):208–210. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.039.
70. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2426–2437. doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
71. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620–628. doi: 10.1056/NEJMoa1013068.
72. Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, et al. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra. *Pediatrics*. 2013;132(4):e1043–1047. doi: 10.1542/peds.2012-3935.
73. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):747–754. doi: 10.1136/ard.2010.134254.
74. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
75. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–2406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099.
76. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(4):1034–1043. doi: 10.1002/art.38296.
77. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
78. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1505–1515. doi: 10.1002/art.23437.
79. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):545–555. doi: 10.1002/art.30128.
80. Naumann L, Feist E, Natusch A, et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):466–467. doi: 10.1136/ard.2009.108068.
81. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146(5):598–604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016.
82. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46(10):1140–1146. doi: 10.1038/ng.3089.
83. Miettinen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):417–419. doi: 10.1093/rheumatology/keq218.
84. Kahn PJ, Cron RQ. Higher-dose Anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40(5):743–744. doi: 10.3899/jrheum.121098.
85. Scott IC, Hajela V, Hawkins PN, et al. A case series and systematic literature review of anakinra and immunosuppression in idiopathic recurrent pericarditis. *J Cardiol Cases*. 2011;4(2):e93–97. doi: 10.1016/j.jccase.2011.07.003.

Н.Н. Мурашкин^{1, 2}, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.В. Епишев¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НЦЗД, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии 1 МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 14.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

В статье анализируются современные данные о патогенезе атопического дерматита. Обсуждается роль нарушения структуры дермального барьера в развитии пищевой аллергии, приводятся результаты, подтверждающие теорию чрескожной сенсibilизации к аллергенам наряду с наследственными и экзогенными факторами. Современная локальная терапия атопического дерматита с использованием топических глюкокортикостероидов (тГКС), направленная на уменьшение выраженности симптомов заболевания, зачастую сопряжена с риском развития осложнений. Приводятся данные об эффективном использовании топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в качестве средств, нивелирующих побочные эффекты тГКС. Продемонстрированы результаты возможного применения пимекролимуса в виде 1% крема с целью постепенной отмены тГКС при долгосрочном использовании. Представлены данные обзоров и метаанализов за последнее десятилетие, демонстрирующие, что не существует никаких доказательств того, что использование ТИК связано с повышенным риском развития лимфомы. Авторами сделан вывод, что пимекролимус в виде 1% крема является оптимальным средством топической терапии у детей с легкой и среднетяжелой формой заболевания, а также препаратом для проактивной терапии атопического дерматита в течение длительного периода времени с целью предотвращения обострений.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, пимекролимус.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии атопического дерматита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 584–589. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1655)

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Распространенность

Атопический дерматит (АтД) — мультифакториальное воспалительно-иммунопатологическое заболевание — характеризуется рецидивирующим течением, сопровождается интенсивным зудом, чаще возникает в младенчестве и раннем детском возрасте [1–3]. В настоящее

время атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и, по некоторым данным, охватывает 1/5 детской популяции развитых стран [4, 5].

В течение многих лет считалось, что первые проявления атопии, такие как наследственная предрасположенность к IgE-ассоциированным аллергенам окружающей

Nikolay N. Murashkin^{1, 2}, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchyan¹, Roman V. Epishev¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Current Views on the Pathogenesis and Principles of External Treatment of Atopic Dermatitis in Children

The article analyzes the current data on the pathogenesis of atopic dermatitis. It discusses the role of the damaged dermal barrier structure in the development of food allergies and presents the results confirming the theory of transdermal sensibilisation to allergens in addition to hereditary and exogenous factors. Current local treatment of atopic dermatitis using topical glucocorticosteroids (tGCs) aimed at reducing the severity of symptoms is often associated with the risk of complications. The data on the effective use of topical calcineurin inhibitors (TCI) to eliminate the side effects of tGCs are presented. The results of the possible use of pimecrolimus in the form of 1% cream for gradual withdrawal of tGCs in the long-term use are shown. The data of reviews and meta-analyses for the last decade are given showing that there is no evidence that the use of TIC is associated with an increased risk of lymphoma. The authors conclude that pimecrolimus in the form of 1% cream is the best medication for topical therapy in children with mild and moderate form of the disease. It is also considered the best preparation for the proactive treatment of atopic dermatitis in the long period of time in order to prevent recurrences.

Key words: atopic dermatitis, children, pimecrolimus.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Epishev Roman V. Current Views on the Pathogenesis and Principles of External Treatment of Atopic Dermatitis in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (6): 584–589. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1655)

среды и атопический марш, приводят в итоге к развитию астмы и аллергического ринита. В подтверждение этого все исследования прошлых лет были сфокусированы на изучении гуморального и Т-клеточного иммунного ответа, а полученные результаты поставили под сомнение основную роль аллергических механизмов в развитии атопии, хотя и не уменьшили значения иммунных реакций. Современные молекулярные исследования все больше указывают на важную роль эпидермиса и его барьерной функции как основного звена в развитии атопических процессов [5, 6].

Факторы риска развития

Одним из самых важных факторов риска на сегодняшний день считается наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям, в частности к атопическому дерматиту. Различные исследования показывают, что при имеющемся атопическом заболевании у членов семьи вероятность проявления атопического состояния в следующем поколении превышает 80% [7–9]. Наследственная предрасположенность к АТД реализуется под воздействием факторов окружающей среды и образа жизни индивидуума [10–12]. Среди них выделяют так называемую западную диету с повышенным содержанием сахара и полиненасыщенных жирных кислот; к другим факторам относят проживание в городских условиях и регионах со слабым воздействием ультрафиолетового излучения и низкой влажностью, а также малочисленный состав семьи с высоким уровнем образования ее членов [13–15].

Одним из основополагающих генетических факторов риска развития атопического дерматита считается нулевая мутация в гене филаггрина [16–18]. Данный белок формируется из профилаггрина посредством протеолиза в кератогиалиновых гранулах и играет роль в агрегации кератиновых филаментов в верхних слоях эпидермиса, удерживая вместе липиды и белки между кератиноцитами рогового слоя. Кроме того, филаггрин влияет на дифференцировку клеток и способствует образованию компонентов натурального увлажняющего фактора, которые имеют большое значение для гидратации кожи. В последнее время было также установлено, что, ингибируя образование антигена клещей домашней пыли, филаггрин может непосредственно воздействовать на аллергены [19]. Существует доказательство того, что отсутствие продуктов распада филаггрина способствует трансэпидермальной потере воды, проникновению аллергенов и колонизации кожи *Staphylococcus aureus*. Это объясняет, почему с мутацией филаггрина и потерей его функции связаны более высокий уровень общего IgE, более выраженная сенсibilизация, более тяжелое течение АТД, а также развитие астмы [16].

В течение долгого времени эти особенности рассматривались как вторичные эффекты иммунологических механизмов [6]. Тем не менее проникновение в суть генетически обусловленных эпидермальных дефектов, которые способствуют развитию АТД, сместили фокус проблемы в сторону нарушения эпидермального барьера [20]. Важно отметить, что нарушенный эпидермальный барьер не ограничивается дефектами структурных белков кожи и встречается не только у носителей мутации гена белка филаггрина. Другие наследственные факторы, факторы окружающей среды, такие как использование мыла, моющих средств, воздействие экзогенных протеаз (например, клещей домашней пыли), а также многократные повреждения целостности эпидермиса (эксфолиации) ухудшают состояние кожи [21]. Таким образом, различ-

ные комбинации наследственных и экзогенных факторов участвуют в нарушениях эпидермального барьера.

Важные данные, представленные Т. Werfel и соавт. [22], указывают, что дисфункция барьерных свойств кожи новорожденных является также и прогностическим фактором пищевой аллергии, что подтверждает теорию чрескожной сенсibilизации к аллергенам. Обнаруженные изменения, влияющие на ухудшение состояния кожи, главным образом на открытых участках, подвергшихся воздействию аэроаллергенов, усиливают сенсibilизацию у больных АТД и свидетельствуют о том, что из-за дисфункции эпидермального барьера длительное воздействие агента сопровождается непосредственным проникновением аллергенов в кожу [22].

Отличительным признаком в развитии атопического дерматита является воспаление в коже, которое характеризуется последовательными и прогрессивными моделями инфильтрации воспалительных клеток, в частности клетками CD4+. На визуально непораженной коже у детей с атопическим дерматитом уже обнаруживаются признаки субклинического воспаления с увеличением числа Т-хелперов (Th2 и Th22 и в меньшей степени Th17) и провоспалительным цитокиновым окружением [23]. Усиление инфильтрации Т-клеток экспрессирует различные кожные молекулы адгезии, такие как кожный лимфоцитарный антиген, хемокины и липидные хемотактические рецепторы, проникающие в различные слои кожи. Кроме того, увеличение числа Th2-цитокинпродуцирующих лимфоцитов на пораженных участках при атопическом дерматите приводит к усилению воспаления в коже [24–26].

В систематическом обзоре 113 исследований [27] не найдено четких доказательств связи роли специфических инфекций или вакцинации на проявление АТД, но обнаружена зависимость развития АТД от применения антибиотиков широкого спектра действия во время беременности и в послеродовом периоде [9, 27].

Лечение

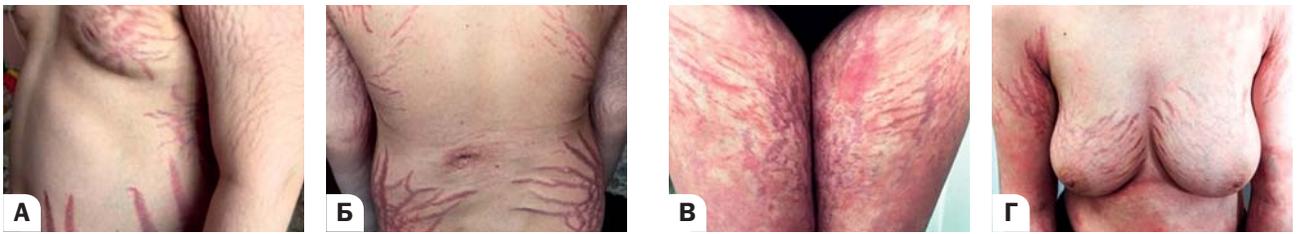
В настоящее время не найдено методов излечения АТД, между тем терапия направлена на уменьшение проявлений симптомов и достижение длительной ремиссии, где важное место отводится наружным топическим средствам [2]. К основным принципам наружной терапии относятся длительное сохранение и восстановление эпидермальной барьерной функции, предотвращение влияния триггерных факторов, а также противовоспалительная терапия с применением местных топических глюкокортикостероидов (тГКС) и ингибиторов кальциневрина (ТИК).

Топические глюкокортикостероиды

Введение местных тГКС в дерматологическую практику можно рассматривать как величайший прогресс в лечении многих кожных заболеваний во второй половине XX в., в том числе атопического дерматита [28, 29]. До сих пор, несмотря на скептическое отношение многих пациентов, тГКС занимают центральное место в лечении атопического дерматита [30, 31].

Глюкокортикостероиды имеют многочисленные эффекты при воздействии на кожу [32–34]. Молекула стероида после поглощения связывается с цитоплазматическим рецептором в кератиноцитах, который затем проникает в ядро, воздействуя на транскрипцию рибонуклеиновой кислоты. Стероиды имеют как стимулирующие, так и ингибирующие эффекты. Так, в жировой ткани глюкокортикостероиды активируют липолиз, в различных

Рис. 1, А–Г. Стрии
Fig. 1, A–G. Striae



тканях они вызывают инволюцию в направлении атрофии, особенно в лимфатических клетках, костях и коже. Эти эффекты осуществляются в основном за счет ингибирования синтеза ДНК [35–37].

Пациентам с АтД в основном требуется длительная терапия в течение многих лет. И, несмотря на наличие разных форм выпуска тГКС (в виде крема или мази), их регулярное нанесение провоцирует развитие побочных эффектов, что вызывает беспокойство у пациентов и, соответственно, низкую комплаентность терапии [38].

Важно помнить о возможных побочных эффектах применения тГКС на кожу. Кроме редких случаев аллергии на кортизон, все побочные эффекты так или иначе связаны с фармакологическим действием этого гормона. Нарушение остеофолликулярной кератинизации приводит к образованию комедонов и стероидного акне. Ингибирование пролиферации и регенерации эпидермиса вызывает атрофию, дегенерация коллагена и эластичной ткани приводит к старческому эластозу, формированию телеангиэктазий, появлению пурпуры, синяков, стрий (*striae distensae*) (рис. 1, А–Г).

Особым побочным эффектом тГКС является так называемый периоральный розацеаподобный дерматит (периоральный дерматит). Он возникает после применения галогенизированных тГКС, главным образом у детей с атопичной кожей, проявляется милиарными папулами, пустулами и сопровождается эритематозной реакцией, жжением, зудом (рис. 2, А, Б).

Изучен риск глазных осложнений, особенно глаукомы и катаракты, при лечении тГКС у 88 пациентов, больных атопическим дерматитом с вовлечением лица и век [39]. Другие авторы в обзоре за последние 10 лет [40] сообщили, что местное применение тГКС не приводило к развитию глаукомы и катаракты. Тем не менее стоит опасаться длительного нанесения тГКС на тонкую и нежную кожу лица, век, а также в крупных естественных складках [40].

Современные методы лечения АтД должны обеспечивать не только должную эффективность, но также высокую приверженность пациента лечению при ежедневном и длительном использовании лекарственного средства, комфортного в применении [38]. Лекарственная форма препаратов для лечения АтД должна обладать хорошей местной и системной переносимостью и в идеале — смяг-

чающими свойствами, необходимыми для коррекции сухости кожи. Препаратами, отвечающими этим требованиям, являются топические ингибиторы кальциневрина, разработанные в начале 1990-х, что стало значительным прогрессом в лечении атопического дерматита.

Топические ингибиторы кальциневрина

На данный момент доступны два вида ТИК — пимекролимус и такролимус. Пимекролимус выпускается в виде 1% крема и подходит для длительного использования, стоит подчеркнуть, что разрешено применение Пимекролимуса в особых зонах кожного покрова — на лице, в естественных складках, в периорбитальной области.

Механизм действия ТИК заключается в угнетении Т клеток путем связывания с цитозольным иммунофилином (FK506 протеин связывания) и ингибирования кальциневринфосфатазы. При этом сигнальная трансдукция и транскрипция нескольких провоспалительных цитокинов в лимфоцитах подавляется [41], а другие воспалительные клетки (тучные или базофилы) блокируются. В отличие от тГКС, ТИК не ингибируют пролиферацию кератиноцитов или фибробластов, поэтому не вызывают атрофии кожи [42]. В дополнение к противовоспалительному действию ТИК оказывают непосредственное воздействие на нервные окончания кожи, обладают выраженным противозудным действием [43, 44].

Многочисленные исследования показали эффективность и безопасность пимекролимуса при атопическом дерматите [45–47]. Так, в исследовании S. L. Chen и соавт. [48] пимекролимус был значительно эффективнее базисной терапии в целом, а его результативность была сопоставима с тГКС I и II классов [48].

Пимекролимус в виде 1% крема имеет преимущества по сравнению с тГКС, т.к. не вызывает побочных эффектов и может быть использован даже при лечении периорального розацеаподобного дерматита [49, 50]. Также при использовании пимекролимуса отсутствует риск развития атрофии кожи, всасывания через кожу и системного влияния; не наблюдается синдрома отмены, характерного для тГКС. В ряде исследований было продемонстрировано, что пимекролимус в виде 1% крема применяется с целью постепенной отмены тГКС при долгосрочном их использовании (метод степ-терапии, *step-down*) [49, 51, 52]. Таким образом, пимекролимус является препаратом выбора как стероидсберегающее средство наружного применения, он также может использоваться в качестве местного противовоспалительного средства первой линии на коже лица и в крупных складках кожи [49, 51, 52]. Пимекролимус может использоваться как в случае обострений, так и для снижения риска рецидивов в области ранее пораженной кожи в качестве средства проактивной поддерживающей интермиттирующей терапии [53–55]: так, исследования с участием детей и подростков показали, что длительная проактивная терапия с использованием пимекролимуса снижает риск рецидивов заболевания [56–58].

Рис. 2, А, Б. Периоральный розацеаподобный дерматит
Fig. 2, A, B. Perioral rosacea-like dermatitis



Одним из самых крупных исследований эффективности и безопасности пимекролимуса является исследование Petite, в котором принимали участие около 2500 детей, начиная с 3-месячного возраста (дети получали лечение и наблюдались в течение первых 5–6 лет жизни). За время исследования было отмечено, что более чем у половины (53%) пациентов с легкой и среднетяжелой формой АТД, пролеченных пимекролимусом в течение 3 нед, глобальная оценка исследователя (шкала Investigator's global assessment, IGA) составила 0 или 1, что означало практически полную ремиссию, а средний показатель площади пораженной поверхности снизился с 16 до 4%. Таким образом, наблюдался быстрый, по сравнению с ТГКС, ответ на местную терапию пимекролимусом, при этом большинству пациентов вообще не пришлось использовать местные глюкокортикостероиды [59]. Спустя 5 лет после лечения пимекролимусом 89% детей раннего возраста получили оценку 0 или 1 по шкале IGA, а медиана площади пораженной поверхности тела спустя 1,5 года уменьшилась до 0% [59]. Более того, лечение АТД пимекролимусом у детей раннего возраста было ассоциировано с существенным стероидсберегающим эффектом: за 5 лет наблюдения в этой группе пациентов медиана продолжительности применения ТГКС составила 7 дней, а в группе лечившихся топическими глюкокортикостероидами — 178. Следует заметить, что пимекролимус наносили на чувствительные участки кожи головы и шеи — места типичной локализации атопического дерматита у детей раннего возраста [59].

В ряде других исследований также были продемонстрированы регресс всех проявлений АТД на фоне терапии пимекролимусом по сравнению с плацебо, снижение индекса распространенности и тяжести экземы для кожи головы и шеи (EASI), а также уменьшение зуда [51, 60, 61].

Согласно клиническим данным R. Kaufmann и соавт. [61], максимальный терапевтический эффект пимекролимуса развивался в первые 3 нед терапии и стойко сохранялся на протяжении длительного срока, при этом с течением времени эффективность препарата прогрессивно возрастала, снижение зуда наступало уже через 2 дня [61].

О быстром улучшении состояния пациентов свидетельствуют результаты исследования J. Lubbe и соавт. и J. Ring и соавт. по применению пимекролимуса у детей раннего возраста в стандартной клинической практике [62, 63]. Стероидсберегающий эффект пимекролимуса отмечен в краткосрочных исследованиях препарата [51, 64]. А ряд ученых указал на наблюдаемое улучшение качества жизни при лечении пимекролимусом не только самих пациентов, но и членов их семей [65–67].

Важно отметить, что, в отличие от ТГКС, пимекролимус не разрушает клетки Лангерганса в эпидермисе и, таким образом, не влияет на местный иммунный ответ. Риск вторичного инфицирования кожи после применения ТИК также не повышается [47, 59, 68].

В 2006 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) сделало «особое» предупреждение, что ТИК имеет теоретический риск развития злокачественных новообразований (в т.ч. лимфом), что вызвало дебаты по поводу их безопасности и надлежащего использования [69]. Однако ни клинические и эпидемиологические исследования, ни постмаркетинговые наблюдения, ни мониторинг системы отчетов о нежелательных явлениях, поддерживаемые FDA, не выявили за это время четкой связи между использованием ТИК и риском

развития лимфомы. Единичные случаи новообразований, зарегистрированные у пациентов, получавших ТИК, в действительности могли означать факт наличия у ребенка ранней формы кожной Т-клеточной лимфомы, которая ошибочно была диагностирована как АТД [70]. К слову, в долгосрочном исследовании с числом участников около 2500 детей [59] не диагностировано ни одного случая лимфомы среди пациентов детского возраста, получавших пимекролимус.

Данные обзоров и метаанализов последнего десятилетия по оценке риска развития новообразований, в том числе лимфом, при применении ТИК более чем у 6,5 млн пациентов с АТД позволяют сделать вывод, что не найдено никаких доказательств влияния топических ингибиторов кальциневрина на риск развития лимфомы [71–73]. Также отсутствуют эпидемиологические данные, указывающие на связь использования ТИК и развития злокачественных новообразований кожи (меланомы и др.) [74–76]. А в некоторых исследованиях даже отмечено уменьшение распространенности рака кожи у пациентов при лечении ТИК, хотя и нет достоверной связи, поскольку все пациенты использовали фотозащитные средства [77–78].

Особый практический интерес также имеют данные J. Mandelin и соавт.: в проведенном ими исследовании не обнаружено влияния местного пимекролимуса на развитие иммунного ответа после стандартных программ вакцинации; таким образом, не отмечено клинически значимых системных иммуносупрессивных эффектов [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение специфических противовоспалительных методов лечения с использованием ТИК, в частности пимекролимуса, можно рассматривать как значительный прогресс, поскольку препараты не вызывают атрофии кожи по сравнению с ТГКС. Кроме того, топические ингибиторы кальциневрина имеют специфический противозудный эффект; они особенно ценны при лечении АТД в проблемных областях, таких как лицо или аногенитальная область. Учитывая, что эффективность ТИК сравнима с местными ТГКС, их предпочтительнее использовать у пациентов с легкой и среднетяжелой формой АТД, а также в качестве метода ухода от стероидов после снятия остроты клинических проявлений АТД. Пимекролимус также может быть использован в проактивном режиме в течение длительного периода времени с целью предотвращения обострений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Meda.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Р. В. Епишев, А. И. Материкин, Э. Т. Амбарчян — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

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

Р. В. Епишев <http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bos JD, Kapsenberg ML, Smitt JH. Pathogenesis of atopic eczema. *Lancet*. 1994;343(8909):1338–1341. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92473-2.
2. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003; 361(9352):151–160. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12193-9.
3. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):24–34. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.037.
4. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
5. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043.
6. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1067–1070. doi: 10.1038/jid.2008.88.
7. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*. 2011;66(2):206–213. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x.
8. Thomsen SF, Ulrik KS, Kyvik KO, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):535–539. doi: 10.2500/aap2007.28.3041.
9. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45(7):808–812. doi: 10.1038/ng.2642.
10. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2009;41(5):596–601. doi: 10.1038/ng.347.
11. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2012;44(2):187–192. doi: 10.1038/ng.1017.
12. Sun LD, Xiao FL, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet*. 2011;43(7):690–694. doi: 10.1038/ng.851.
13. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012;44(11):1222–1226. doi: 10.1038/ng.2438.
14. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ethnic genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449–1456. doi: 10.1038/ng.3424.
15. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):3–16. doi: 10.1111/all.12270.
16. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
17. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1406–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.067.
18. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol*. 2009;129(3):682–689. doi: 10.1038/jid.2008.280.
19. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Sci Transl Med*. 2016;8(325):325ra318. doi: 10.1126/scitranslmed.aad6833.
20. Samuelov L, Sprecher E. Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4):808–815. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.061.
21. Kezic S, Novak N, Jakasa I, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19:542–556. doi: 10.2741/4225.
22. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015.
23. Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):954–964.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1124.
24. Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5):705–715. doi: 10.1038/nm.2760.
25. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(34):13921–13926. doi: 10.1073/pnas.1307321110.
26. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013;210(13):2939–2950. doi: 10.1084/jem.20130351.
27. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. In: Shiohara T, editor. Pathogenesis and management of atopic dermatitis. Current Problems in Dermatology, Vol. 41. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 2011. p. 1–34. doi: 10.1159/000323290.
28. Sulzberger MB, Witten VH. Allergic dermatoses due to drugs. *Postgrad Med*. 1952;11(6):549–557.
29. Sulzberger MB, Witten VH, Zimmerman EH. The effects of oral cortisone acetate on patch test reactions to eczematogenous contact allergens. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1952;32(29):343–352.
30. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61(8):969–987. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
31. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x.
32. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1–191. doi: 10.3310/hta4370.
33. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
34. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1176–1193. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x.
35. Werfel T, Wittmann M. Regulatory role of T lymphocytes in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:101–111. doi: 10.1159/000154935.
36. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, et al. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the Task Force on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(3):265–271. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06901.x.
37. Harvey PW, Healing G, Rees SJ, et al. Glucocorticosteroid interactions with natural toxins: a mini review. *Nat Toxins*. 1994; 2(6):341–346. doi: 10.1002/nt.2620020601.
38. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000; 142(5):931–936. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x.
39. Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, et al. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):275–281. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.035.
40. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9.
41. Wollenberg A, Bieber T. Topical immunomodulatory agents and their targets in inflammatory skin diseases. *Transplant Proc*. 2001; 33(3):2212–2216. doi: 10.1016/S0041-1345(01)01944-3.
42. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. 1998;111(3):396–398. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00323.x.
43. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol*. 1997;137(4): 568–576. doi: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb03788.x.

44. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) — preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(4):233–241. doi: 10.1053/sder.2001.29066.
45. Siegfried E, Korman N, Molina C, et al. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):143–150. doi: 10.1080/09546630600647297.
46. Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, et al. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1290–1301. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02785.x.
47. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2.
48. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):144–156. doi: 10.3109/09546630903401470.
49. Zuberbier T, Brautigam M. Long-term management of facial atopic eczema with pimecrolimus cream 1% in paediatric patients with mild to moderate disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(6):718–721. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02586.x.
50. Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: update on the safety and efficacy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(9):739–742. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07141.x.
51. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):277–284. doi: 10.1067/mai.2002.126500.
52. Zuberbier T, Heinzerling L, Bieber T, et al. Steroid-sparing effect of pimecrolimus cream 1% in children with severe atopic dermatitis. *Dermatology.* 2007;215(4):325–330. doi: 10.1159/000107627.
53. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1615–1625.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079.
54. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):528–537. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05006.x.
55. Peserico A, Stadler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):801–807. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x.
56. Paller AS, Eichenfeld LF, Kirsner RS, et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics.* 2008;122(6):e1210–1218. doi: 10.1542/peds.2008.1343.
57. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1348–1356. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08813.x.
58. Ruer-Mulard M, Aberer U, Gunstone A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):551–558. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00981.x.
59. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;135(4):597–606. doi: 10.1542/peds.2014.1990.
60. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142(2):155–162. doi: 10.1067/mpd.2003.65.
61. Kaufmann R, Folster-Holst R, Hoyer P, et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1183–1188. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.015.
62. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(2):121–131. doi: 10.2165/00128071-200607020-00005.
63. Ring J, Abraham A, de Cuyper C, et al. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% under daily practice conditions: results of a >2000 patient study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(2):195–203. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02368.x.
64. Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:240–246. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.016.
65. McKenna SP, Whalley D, de Prost Y, et al. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(3):248–254. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01383.x.
66. Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2002;110(6):1133–1136. doi: 10.1542/peds.110.6.1133.
67. Staab D, Kaufmann R, Brautigam M, Wahn U. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16(6):527–533. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00306.x.
68. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004; 151 Suppl 70:3–27. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06269.x.
69. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(3):163–178. doi: 10.1007/s40257-013-0020-1.
70. Haapasaari KM, Risteli J, Karvonen J, Oikarinen A. Effect of hydrocortisone, methylprednisolone aceponate and mometasone furoate on collagen synthesis in human skin in vivo. *Skin Pharmacol.* 1997;10(5–6):261–264. doi: 10.1159/000211513.
71. Langley RG, Luger TA, Cork MJ, et al. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology.* 2007;215 Suppl 1:27–44. doi: 10.1159/000102118.
72. Lebwohl M, Gower T. A safety assessment of topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *Med Gen Med.* 2006;8(4):8.
73. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116.
74. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):465–473. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10363.x.
75. Thaci D, Salgo R. The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2007;16(2):58, 60–62.
76. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):52–56. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
77. Luger TA, et al. [Therapy of atopic eczema with calcineurin inhibitors. (In German).] *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(5):385–391.
78. Ring J, Barker J, Behrendt H, et al. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Nov;19(6):663–671. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01315.x.
79. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. Recall antigen reactions in patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment for 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):777–779. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1179.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, О.В. Гинтер¹, Т.А. Полунина¹, И.В. Давыдова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Н.В. Журкова¹, Т.Я. Мосьпан¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

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

Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НЦЗД по научной работе, директор НИИ педиатрии

Адрес: 119991, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 783-27-93, e-mail: namazova@nczd.ru

Статья поступила: 13.09.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Статья посвящена анализу последствий хромосомной аномалии в результате делеции участка длинного плеча хромосомы 22. Это приводит к многообразным клиническим проявлениям: врожденным порокам сердца, аномалиям развития крупных сосудов, врожденным порокам челюстно-лицевой области, а также эндокринным и иммунным нарушениям. Синдром делеции 22q11.2 — del 22q11.2 (22q11DS) — может проявляться более чем 180 различными физическими, функциональными и психическими ассоциациями, что оказывает влияние на здоровье и качество жизни пациента уже с рождения. Постановка клинического диагноза и ранняя диагностика играют существенную роль в оптимизации лечения, а осведомленность и понимание патологических процессов при del 22q11.2 однозначно предполагают использование принципов мультидисциплинарного лечения. В данной статье описано современное научное понимание синдрома делеции 22q11.2, основанное на опыте зарубежных и отечественных авторов. Описаны основные клинические симптомы, диагностика и рекомендации по обследованию и лечению данной категории больных.

Ключевые слова: делеция 22q11.2, дети, синдром, хромосома, хромосомные болезни.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л. С., Гинтер О. В., Полунина Т. А., Давыдова И. В., Савостьянов К. В., Пушков А. А., Журкова Н. В., Мосьпан Т. Я. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром делеции хромосомы 22q11.2 (22q11DS) — это хромосомная аномалия, при которой в результате неаллельной рекомбинации в процессе мейоза во время сперматогенеза и/или овогенеза на длинном плече хромосомы 22 происходит делеция (от лат. *deletio* — уничтожение) от 1,5 до 3 мегабаз (Мб) [1, 2]. Это наи-

более распространенная аутосомальная делеция у человека после трисомии хромосомы 21 [1, 2]. В 85% случаев делеция возникает *de novo* спонтанно, но есть риск наследования и от родителей с del 22q11.2, который оценивается в 50% [1, 2]. Степень выраженности симптомов может быть различной даже среди членов одной семьи [1–3].

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Olga V. Ginter¹, Tatyana A. Polunina¹, Irina V. Davydova^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexandr A. Pushkov¹, Natalya V. Jourkova¹, Tatyana Y. Mospan¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

22q11.2 Deletion Syndrome: Symptoms, Diagnosis, Treatment

The article analyzes the consequences of chromosomal abnormalities caused by the deletion of a small piece of chromosome 22. This syndrome results in diverse clinical manifestations: congenital heart defects, abnormalities in the large vessels, congenital defects in the maxillofacial area, as well as the endocrine and immune disorders. 22q11.2 deletion syndrome — del 22q11.2 (22q11DS) may have more than 180 different physical, functional and mental associations that affect the patient's health and quality of life since very birth. Clinical diagnosis and early diagnostics are essential to optimize treatment, and awareness and understanding of the pathological processes in del 22q11.2 definitely involve the use of the multidisciplinary treatment principles. The article describes the modern scientific understanding of 22q11.2 deletion syndrome based on the experience of foreign and Russian authors. The basic clinical symptoms, diagnosis and recommendations for screening and treatment of this kind of patients are described.

Key words: 22q11.2 deletion, children, syndrome, chromosome, chromosomal disease.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Ginter Olga V., Polunina Tatyana A., Davydova Irina V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexandr A., Jourkova Natalya V., Mospan Tatyana Y. 22q11.2 Deletion Syndrome: Symptoms, Diagnosis, Treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656)

Частота встречаемости указанного синдрома составляет от 1:3000 до 1:6000 [1, 4]. Летальность на первом году жизни составляет около 4% и превышает показатели для детей с аналогичной мальформацией сердечно-сосудистой системы, но с отсутствием хромосомной микроделеции, усугубляясь аномалией крупных сосудов, гипокальциемией и трахеомалацией [5, 6].

Предположительный диагноз ставят на основании обнаружения характерных врожденных аномалий развития при клиническом осмотре и диагностических методах исследования. Диагноз del 22q11.2 подтверждается с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescent in situ hybridisation, FISH), который верифицирует диагноз в 95% случаев [1, 2]. Метод FISH может быть заменен методом сравнительной геномной гибридизации (Comparative genomic hybridisation, CGH) либо мультиплексной лигандзависимой амплификацией (Multiplex ligand-dependent probe amplification, MLPA) [3, 7].

История синдрома

Следует отметить, что синдром 22q11DS ранее классифицировали как отдельные клинические синдромы: синдром Ди Джорджи (Di George syndrome, DGS), велокардиофациальный синдром (Velocardiofacial syndrome, VCFS), синдром конотрункальных и лицевых аномалий (Conotruncal anomalies face syndrome, CTAf), синдром Кайлера (Cayler cardiofacial syndrome) [8, 9].

Рассматривая историю изучения синдрома делеции хромосомы 22, необходимо упомянуть прежде всего о синдроме Ди Джорджи. В 1965 г. американский исследователь А. Ди Джорджи сообщил о 3 пациентах с гипопаратиреозом, аплазией тимуса и паращитовидных желез, сопровождаемых нарушениями клеточного иммунитета [10]. Позднее к проявлениям синдрома был добавлен врожденный порок сердца, в частности с аномалией сосудов выводящего тракта сердца, наталкивая, таким образом, на мысль о нарушении развития 3-й и 4-й фарингеальных дуг в процессе эмбриогенеза [2].

В 1991 г. английский доктор P. Scambler благодаря использованию метода FISH идентифицировал наличие субмикроскопической делеции в зоне 22q11.2 как наиболее частую причину синдрома Ди Джорджи [11, 12].

Впоследствии были предприняты попытки обнаружения делеции 22q11.2 для синдромов, имеющих сходные фенотипические проявления. Так, была подтверждена делеция хромосомы 22 для велокардиофациального синдрома, или синдрома Шпринтцена, для которого характерны врожденный порок сердца, врожденная расщелина неба и лицевые аномалии [13]. Делеция в районе q11.2 хромосомы 22 также присутствует при синдроме конотрункальных и лицевых аномалий, описанном японским доктором А. Kinouchi в 1976 г. как синдром множественных врожденных пороков развития, включающий пороки конотрункуса и характерные лицевые аномалии [14].

Делеция 22q11.2 является причиной синдрома Кайлера, кардиофациального синдрома или синдрома кричащего лица, проявлением которого являются врожденный порок сердца и асимметрия лица вследствие односторонней гипоплазии лицевых мышц [4, 9].

Впоследствии все эти заболевания, учитывая одинаковую этиологическую причину, были объединены в общий синдром CATCH 22 по аббревиатуре латинских названий основных симптомов заболевания: Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, del 22 [8]. Однако термин CATCH 22 был заменен на «синдром делеции 22q11.2» в связи с негативным смысловым оттенком слова «catch» (с англ. — ловушка, захват) и в настоящее время практически не используется [15].

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ХРОМОСОМЕ 22

С появлением молекулярно-цитогенетических методов исследования стало возможным верифицировать синдромы на геномном уровне и объединить вышеперечисленные синдромы в 22q11DS [16]. Субмикроскопическая делеция при 22q11DS происходит в интервале от 1,5 до 3 Мб в районе q11.2 хромосомы 22, в котором кодируются более 35 генов. Ведущим механизмом возникновения микроделеции 22q11.2 является неаллельная гомологичная рекомбинация. Район 22q11.2 является одним из наиболее сложноструктурированных областей генома, прежде всего из-за нескольких крупных блоков LCR (locus control region), которые идентичны более чем на 96%. Эти блоки (LCR A, B, C, D), являясь нестабильным местом в хромосоме, делают локус наиболее уязвимым для «ошибки» в процессе мейоза [16, 17].

Одним из генов, почти неизменно затронутых при 22q11DS, является ген *TBX1*, который является фактором транскрипции и участвует в эмбриогенезе 3-й и 4-й глоточных дуг [18]. Мутация гена *TBX1* предложена в качестве основного определителя синдрома делеции хромосомы 22 [19–21]. Отсутствие экспрессии этого гена ведет, соответственно, к нарушению развития сердца и выводящего тракта (тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, прерванная дуга аорты), вилочковой железы (Т-клеточный иммунодефицит), паращитовидных желез (гипокальциемия) и неба (расщелина неба). *TBX1* — основной ген, определяющий фенотипические проявления при синдроме делеции хромосомы 22 [22–24].

Другие гены, которые попадают в зону повреждения и имеют недостаточную экспрессию, могут влиять в т.ч. и на когнитивные и поведенческие функции (*DGCR8*, *SNAP29*, *SCARF2*) [25–27]. Особо следует сказать о гене *COMT*, который также оказывается в удаленном локусе. *COMT* кодирует катехол-О-метилтрансферазу, один из энзимов, разрушающих катехоламины, в т.ч. и дофамин, что приводит к низкой ферментативной активности, изменению поведенческих реакций и в некоторых случаях к психиатрическим заболеваниям [19, 28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА

Кардиоваскулярные нарушения

Наиболее частыми проявлениями синдрома 22q11DS являются конотрункальные пороки сердца, которые составляют до 50% всех врожденных пороков сердца у новорожденных [29, 30]. Конотрункальные пороки относятся к критическим врожденным порокам сердца

периода новорожденности, т.е. таким порокам, при которых большинство пациентов умирают в течение первого года жизни. Сердечно-сосудистые нарушения становятся очевидными в пренатальном или неонатальном периоде и часто бывают начальным проявлением 22q11DS [31].

Конотрункальные аномалии характеризуются нарушением развития выносящих трактов сердца в процессе эмбриогенеза и проявляются в виде различных врожденных пороков сердца — тетрады Фалло, прерванной дуги аорты арочного типа В (между левой сонной и левой подключичной артерией, IAA; 30–45%), дефекта межжелудочковой перегородки (VSD), атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки (PA-VSD; 12,5%), общего артериального ствола (ТА; 14–25%) [31–33]. Также может быть изменен ход сонной артерии, что необходимо учитывать при вмешательстве в данной области [33].

В целом, врожденные пороки сердца являются основной причиной летального исхода болезни у 87% детей с 22q11.2DS [5, 30].

Рекомендации

- Обязательная фетальная эхокардиография при отягощенном наследственном анамнезе (наличие врожденных пороков сердца у родственников первой линии родства (мать, отец, брат, сестра); в случае наличия 22q11DS у одного из родителей — риск аутосомно-доминантного наследования делеции составляет 50%.
- Пренатальная диагностика на наличие делеции хромосомы 22 при выявлении конотрункальных пороков сердца (биопсия ворсин хориона или амниоцентез).
- Обследование ребенка, родившегося с конотрункальным пороком сердца, на наличие del 22q11.2 [4, 34, 35].

Эндокринные нарушения

При делеции хромосомы 22 аномальное развитие 3-й и 4-й глоточных дуг в период эмбриогенеза проявляется нарушением функции паращитовидных желез [36, 37]. Гипопаратиреоз с/без симптоматической гипокальциемии (50–65% пациентов с 22q11.2DS), заболевания щитовидной железы с гипо- или гиперфункцией, дефицит гормона роста, внутриутробная задержка роста (около 4% пациентов), невысокий рост — основные проявления при del 22q11.2 [37–39]. Гипопаратиреоз с гипокальциемией обнаруживается у 50–65% пациентов с 22q11.2DS [40, 41].

Диагноз гипопаратиреоза может быть пропущен в грудном возрасте, особенно если на первый план выступают нарушения сердечно-сосудистой деятельности из-за тяжелых врожденных пороков сердца.

Рекомендации

- Ребенок, у которого диагностирован гипопаратиреоз неясной этиологии, должен быть обследован на наличие 22q11DS, т.к. это является наиболее частой причиной изолированного гипопаратиреоза в детском возрасте.
- Если диагностирован 22q11DS, скрининг на гипопаратиреоз рекомендуется проводить 1 раз в год.

- Контроль уровня кальция при синдроме 22q11DS в неонатальном периоде (предотвращение судорог), периоды полового созревания, беременности, родов, периперационно.
- Рост и развитие всегда должны контролироваться у детей с 22q11DS, и, если темпы роста медленнее, чем обычно (в отличие от ребенка, имеющего низкий рост, но растущего с нормальной скоростью), оправданно проведение скрининга гормона роста [4, 34].

Иммунные нарушения

Иммунные нарушения вследствие недоразвития тимуса и нарушения образования Т-клеток выявляют у 75% больных с синдромом 22q11.2DS [42, 43].

При полной делеции 22q11.2 возникает Т-клеточный иммунодефицит тяжелой степени с очень низким содержанием или полным отсутствием Т-клеток. Это очень редкое проявление и встречается менее чем у 1% пациентов с синдромом 22q11DS [43, 44]. При частичной делеции 22q11.2 число Т-клеток ниже нормальных показателей либо в пределах допустимых значений с незначительным изменением уровня иммуноглобулинов [44, 45].

При измененном иммунном ответе нередко возникают хронические инфекции, нарушается образование антител, развиваются аллергия, бронхиальная астма. Могут проявляться такие аутоиммунные заболевания, как ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия и болезни щитовидной железы [45–47].

Рекомендации

- У детей раннего возраста с классическими проявлениями болезни (конотрункальные пороки сердца с гипокальциемией) необходимо исключить Т-клеточный иммунодефицит вследствие аплазии тимуса [4, 34].

Краниофациальные нарушения

Синдром 22q11 также может проявляться расщелиной неба и лицевым дисморфизмом. У 14% пациентов с 22q11DS выявляется врожденная расщелина неба, из них у 5% диагностируется скрытая расщелина неба. Некоторые пациенты, помимо врожденной расщелины неба, имеют расщелину губы [1, 48, 49].

Лицевой дисморфизм является достаточно характерным:

- монголоидный разрез глаз с узкими глазными щелями;
- широкое расстояние между внутренними углами глаз (телекант);
- плоская и выступающая переносица;
- узкие носовые ходы, широкий кончик носа;
- маленький приоткрытый рот и утонченные губы;
- выступающие, низко посаженные, с плохо сформированным завитком уши;
- аденоидное лицо (удлиненная средняя и нижняя части лица);
- иногда недоразвитие нижней челюсти.

Иногда отмечается односторонняя гипоплазия лицевых мышц с асимметрией лица при плаче. Дети с врожденной расщелиной неба относятся к группе риска развития нейросенсорной тугоухости. Сенсоневральная потеря

слуха происходит у 15% детей с 22q11DS и у 75% выявляется экссудативный средний отит [50–52].

Рекомендации

- Дети с врожденной расщелиной неба с сопутствующим пороком сердца должны быть обследованы на наличие делеции 22q11.2, а в течение первых месяцев жизни должна быть проведена диагностика сенсоневральной тугоухости [4, 34].

Психические расстройства

Дети с синдромом делеции 22q11.2 в любом возрасте имеют повышенный риск развития нескольких психических расстройств: синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств аутистического спектра, генерализованного тревожного расстройства, специфической фобии, депрессии, шизофрении [53, 54].

Распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с 22q11DS составляет от 30 до 46% [55, 56], расстройства аутистического спектра — от 14 до 50% [56, 57], генерализованного тревожного расстройства — от 11 до 29% [54, 57], специфической фобии — от 23 до 61% [55], депрессии — от 6 до 20% [54], шизофрении — около 25% [58, 59].

Следует иметь в виду, что отклонение в психическом состоянии ребенка может быть вызвано не педагогической некомпетентностью родителей и окружением ребенка, а этиологическим фактором заболевания [53, 54, 60].

Рекомендации

- Выявление на ранних этапах психических отклонений у детей с делецией 22q11.2 и оказание медикаментозной и социальной поддержки детям и их родителям [4, 35].

Психомоторное и речевое развитие

Психомоторное и речевое развитие детей с синдромом 22q11.2DS, как правило, задержано. У многих пациентов наблюдается снижение мышечного тонуса и отставание моторного развития. В дальнейшем отмечаются общая моторная неловкость при ходьбе, перешагивании, прыжках, удержании статической позы в положении стоя и сидя. Возникают трудности в выполнении задач, требующих навыков мелкой моторики: захвате игрушки, формировании жеста, застегивании, зашнуровывании. В школьном возрасте трудности могут отображаться при письме.

Также проявляется задержка доречевого и речевого развития: гуление непродолжительное или отсутствует, лепет маломодулированный, лепетные цепочки короткие, первые слова — в 2–3 года, большой временной интервал между появлением первых слов и фразовой речью. У ребенка с синдромом делеции 22q11.2 могут быть выражены нарушения поведенческих и когнитивных функций [61–63].

Рекомендации

- Комплексная медицинская, психологическая и педагогическая поддержка детей с делецией 22q11.2 с раннего возраста.

- Индивидуальный подход к ребенку с учетом выраженности нарушений общего состояния здоровья, поведенческих и когнитивных функций, возрастных и характерологических особенностей [4, 34].

Нарушения других органов и систем

У детей с делецией 22q11.2 трудности с кормлением могут быть вызваны дисфагией вследствие нарушения моторики желудка, наличием расщелины неба, одышки, связанной с сердечной и дыхательной недостаточностью. Часто наблюдается значительная потеря веса. У детей с делецией 22q11.2 могут быть диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мальротация кишечника, атрезия пищевода, атрезия ануса, трахеопищеводный свищ, болезнь Гиршпрунга.

У 1/3 пациентов встречаются аномалии мочеполовой системы: односторонняя или двусторонняя агенезия почки, поликистоз почек, гидронефроз, гипоспадия, крипторхизм, паховая грыжа. Отмечены случаи развития пупочной, диафрагмальной грыжи, полидактилии и косолапости, сколиоза и других нарушений органов и систем [64–66].

Рекомендации

- Проявление синдрома делеции 22q11.2 сложным клиническим полиморфизмом требует мультидисциплинарного комплексного подхода и взаимодействия специалистов различных специальностей [4, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром делеции 22q11.2 — это хромосомная болезнь, проявляющаяся многообразным нарушением функций систем и органов, изменениями в поведенческой и когнитивной сфере, влияющими на качество жизни ребенка уже с рождения. Вариабельность клинических проявлений с усугубляющим взаимным влиянием предполагают применение мультидисциплинарного подхода к лечению детей с данным заболеванием.

Ранняя диагностика и эффективное лечение, благодаря комплексному пониманию врачами различных особенностей и закономерностей патогенеза этого сложного синдрома, содействуют повышению качества жизни каждого пациента. Члены семьи и педагоги также должны быть информированы об основных проявлениях болезни, в т. ч. о возможности изменений в поведении, обучении, коммуникации. Использование современных молекулярно-цитогенетических методов исследования позволяет диагностировать синдром делеции 22q11.2 в пре- и постнатальном периоде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

О. В. Гинтер <http://orcid.org/0000-0002-8740-2728>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):101–107. doi: 10.1542/peds.112.1.101.
2. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):439–447. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.018.
3. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net. *Genet Med*. 2001;3(1):23–29. doi: 10.1097/00125817-200101000-00006.
4. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332.e331–339.e331. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039.
5. Repetto GM, Guzman ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e0050415. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005041.
6. McDonald-McGinn DM, Minugh-Purvis N, Kirschner RE, et al. The 22q11.2 deletion in African-American patients: an underdiagnosed population? *Am J Med Genet A*. 2005;134(3):242–246. doi: 10.1002/ajmg.a.30069.
7. Tenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, et al. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet*. 1996;33(8):719. doi: 10.1136/jmg.33.8.719.
8. sign.ac.uk [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. World Wide Web 2011 [cited 2016 Oct 19]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/>.
9. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334–336. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334.
10. DiGeorge AM. *Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism*. In: Bergma D, Good RA, editors. *Immunologic deficiency diseases in man*. New York: The National Foundation; 1968. p. 116–121.
11. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics*. 1991;10(1):201–206. doi: 10.1016/0888-7543(91)90501-5.
12. Demczuk S, Desmaze C, Aikem M, et al. Molecular cytogenetic analysis of a series of 23 DiGeorge syndrome patients by fluorescence in situ hybridization. *Ann Genet*. 1994;37(2):60–65.
13. Gong W, Emanuel BS, Collins J, et al. A transcription map of the DiGeorge and velo-cardio-facial syndrome minimal critical region on 22q11. *Hum Mol Genet*. 1996;5(6):789–800. doi: 10.1093/hmg/5.6.789.
14. Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takao A. Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Pediatr Jpn*. 1976;17(1):84–87.
15. Shprintzen RJ. The name game. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*. 1998;8:7–11. doi: 10.1044/ssod8.1.7.
16. Bailey JA, Yavor AM, Viggiano L, et al. Human-specific duplication and mosaic transcripts: the recent paralogous structure of chromosome 22. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):83–100. doi: 10.1086/338458.
17. Babcock M, Pavlicek A, Spiteri E, et al. Shuffling of genes within low-copy repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-mediated recombination events during evolution. *Genome Res*. 2003;13(12):2519–2532. doi: 10.1101/gr.1549503.
18. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362(9393):1366–1373. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14632-6.
19. Guna A, Butcher NJ, Bassett AS. Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1):18. doi: 10.1186/s11689-015-9113-x.
20. Zhang Z, Huynh T, Baldini A. Mesodermal expression of Tbx1 is necessary and sufficient for pharyngeal arch and cardiac outflow tract development. *Development*. 2006;133(18):3587–3595. doi: 10.1242/dev.02539.
21. Papangelis I, Scambler P. The 22q11 deletion: DiGeorge and velocardiofacial syndromes and the role of TBX1. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(3):393–403. doi: 10.1002/wdev.75.
22. Calmont A, Ivins S, Van Bueren KL, et al. Tbx1 controls cardiac neural crest cell migration during arch artery development by regulating Gbx2 expression in the pharyngeal ectoderm. *Development*. 2009;136(18):3173–3183. doi: 10.1242/dev.028902.
23. Cioffi S, Martucciello S, Fulcoli FG, et al. Tbx1 regulates brain vascularization. *Hum Mol Genet*. 2014;23(1):78–89. doi: 10.1093/hmg/ddt400.
24. Sellier C, Hwang VJ, Dandekar R, et al. Decreased DGCR8 expression and miRNA dysregulation in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e103884. doi: 10.1371/journal.pone.0103884.
25. Guris DL, Fantes J, Tara D, et al. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(3):293–298. doi: 10.1038/85855.
26. Racedo SE, McDonald-McGinn DM, Chung JH, et al. Mouse and human CRKL is dosage sensitive for cardiac outflow tract formation. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):235–244. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.025.
27. Bedeschi MF, Colombo L, Mari F, et al. Unmasking of a recessive SCARF2 mutation by a 22q11.2 de novo deletion in a patient with Van den Ende–Gupta syndrome. *Mol Syndromol*. 2010;1(5):239–245. doi: 10.1159/000328135.
28. Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, et al. Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007;61(10):1135–1140. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.038.
29. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(7):1687–1694. doi: 10.1007/s00246-013-0694-4.
30. Keyte AL, Alonzo-Johnsen M, Hutson MR. Evolutionary and developmental origins of the cardiac neural crest: building a divided outflow tract. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(3):309–323. doi: 10.1002/bdrc.21076.
31. McElhinney DB, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(6):E104. doi: 10.1542/peds.108.6.e104.
32. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):939–942. doi: 10.1002/ajmg.a.32770.
33. McElhinney DB, Clark BJ, III, Weinberg PM, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(8):2114–2119. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01286-4.
34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома делеции 22-й хромосомы. — М.: ФНKC ДГОИ им. Д. Рогачева; 2014. — 12 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma deletsii 22-i khromosomy. Moscow: FNKs DGOI im. D. Rogacheva; 2014. 12 p. (In Russ).]
35. Козлова Ю.О. Разработка технологии пре- и постнатальной диагностики группы синдромов, обусловленных микроделецией 22q11.2: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 26 с. [Kozlova Yu.O. Razrabotka tekhnologii pre- i postnatal'noi diagnostiki gruppy sindromov, obuslovlennykh mikrodetsiei 22q11.2. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 26 p. (In Russ).]

36. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001;3(1):19–22. doi: 10.1097/00125817-200101000-00005.
37. Garabedian M. Hypocalcemia and chromosome 22q11 microdeletion. *Genet Couns*. 1999;10(4):389–394.
38. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res*. 2005; 63(6):294–299. doi: 10.1159/000086745.
39. Cheung EN, et al. Prevalence of hypocalcemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):190–196. doi: 10.1111/cen.12466.
40. Taylor SC, Morris G, Wilson D, et al. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):520–522. doi: 10.1136/adsc.88.6.520.
41. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015;17(8):599–609. doi: 10.1038/gim.2014.
42. Piliro LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103(3):1020–11025. doi: 10.1182/blood-2003-08-2824.
43. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics*. 2009;123(5):e871–e877. doi: 10.1542/peds.2008-3400.
44. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(5):1129–1131. doi: 10.1128/CDLI.9.5.1129-1131.2002.
45. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, et al. Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol*. 2010;136(3):409–418. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.011.
46. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):430–436. doi: 10.1002/art.1780400307.
47. Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2003;143(2):277–278. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00248-8.
48. Becker DB, Pilgram T, Marty-Grames L, et al. Accuracy in identification of patients with 22q11.2 deletion by likely care providers using facial photographs. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6): 1367–1372. doi: 10.1097/01.prs.0000138591.20999.f1.
49. Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):523–524. doi: 10.1136/adsc.88.6.523.
50. Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, et al. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (di George/velocardiofacial syndrome). *Br J Audiol*. 1999;33(5):329–333. doi: 10.3109/03005369909090116.
51. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):362–367. doi: 10.1097/00005537-200003000-00006.
52. Stransky C, Basta M, McDonald-McGinn DM, et al. Perioperative risk factors in patients with 22q11.2 deletion syndrome requiring surgery for velopharyngeal dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J*. 2015;52(2):183–191. doi: 10.1597/13-206.
53. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):627–639. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
54. Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1060-1068. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76683.
55. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, et al. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):596–603. doi: 10.1097/01.chi.0000205703.25453.5a.
56. Campbell L, Swillen A. *The cognitive spectrum in velo-cardio-facial syndrome*. In: Murphy KC, Scramble PJ, editors. *Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005. pp. 147–164.
57. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(9): 1104–1113. doi: 10.1097/01.chi.0000228131.56956.c1.
58. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(9):1580–1586. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1580.
59. Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev Disord*. 2011;3(1):68–75. doi: 10.1007/s11689-010-9069-9.
60. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr*. 2002; 140(6):753–758. doi: 10.1067/mpd.2002.124774.
61. Gerdes M, Solot C, Wang PP, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1999;85(2):127–133. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990716)85:2<127::aid-ajmg6>3.3.co;2-6.
62. Mills L, Gosling A, Sell D. Extending the communication phenotype associated with 22q11.2 microdeletion syndrome. *Advances in Speech Language Pathology*. 2006;8(1):17–27. doi: 10.1080/14417040500459650.
63. Kiley-Brabeck K, Sobin C. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11 Deletion Syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2006;13(4):258–268. doi: 10.1207/s15324826an1304_7.
64. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1–18. doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469.
65. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, et al. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*. 2007; 11(2):179–182. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.08.006.
66. Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, et al. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol*. 2002;168(6):2564–2565. doi: 10.1097/01.ju.0000032176.07703.23.

В.А. Скворцова^{1, 2}, Т.Э. Боровик^{1, 3}, Н.Н. Семёнова¹, Т.В. Бушуева¹, Е.А. Рославцева¹, Т.Н. Степанова¹, И.М. Гусева¹, М.В. Ходжиева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Сахар и соль в питании ребенка раннего возраста: влияние на состояние здоровья

Контактная информация:

Скворцова Вера Алексеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: skvortsova@nczd.ru

Статья поступила: 22.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Соль и сахар традиционно являются компонентами ежедневного рациона питания как у взрослых, так и у детей. Эти вкусовые добавки используются человеком на протяжении многих веков. Сахар и соль не только повышают вкусовые качества пищи, но и играют важную роль в обменных процессах. Вместе с тем накоплены некоторые данные о долгосрочных неблагоприятных последствиях избыточного потребления соли и сахара. Однако оптимальная потребность в натрии и сахарозе до настоящего времени окончательно не установлена. Предполагается снижение норм потребления сахара. Оптимизация ежедневного потребления соли и сахара становится возможной при формировании правильных вкусовых привычек в раннем детском возрасте, при этом особая роль отводится продуктам прикорма, лишенным пищевых добавок, что необходимо для развития адекватного вкусового восприятия.

Ключевые слова: соль, сахар, продукты прикорма, дети раннего возраста.

(Для цитирования: Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Семёнова Н.Н., Бушуева Т.В., Рославцева Е.А., Степанова Т.Н., Гусева И.М., Ходжиева М.В. Сахар и соль в питании ребенка раннего возраста: влияние на состояние здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 596–603. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1657)

ВВЕДЕНИЕ

Сахар и соль относят к разряду вкусовых продуктов, поскольку воздействуя на специфические рецепторы (вкусовые сосочки, луковицы), расположенные в слизистой оболочке языка, они вызывают определенные вкусовые ощущения. Луковицы, воспринимающие сладкий вкус, сосредоточены на кончике языка, соленый — по краям языка. Специфический нервный

импульс с рецепторов вкусовых сосочков передается, в головной мозг, где дифференцируется с формированием вкусовых ощущений на сладкое и соленое [1, 2]. Научными исследованиями прошлых лет доказано наличие хорошо выраженной вкусовой рецепции у ребенка уже в периоде новорожденности [3]. В настоящее время установлено, что ребенок начинает воспринимать различные вкусы еще до рождения, после 15–20-й нед

Vera A. Skvortsova^{1, 2}, Tatiana E. Borovik^{1, 3}, Natalia N. Semenova¹, Tatiana V. Bushueva¹, Elena A. Roslavtseva¹, Tatiana N. Stepanova¹, Irina M. Guseva¹, Malohat V. Khodzhiyeva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation

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

Sugar and Salt in a Young Child's Diet: Effect on Health

Salt and sugar are traditional components of a daily diet for both adults and children. These flavor additives have been used by human for centuries. Sugar and salt not only enhance the taste of food, but also play an important role in metabolic processes. We have already accumulated some data on long-term adverse effects related to excessive consumption of salt and sugar. However, the need for sodium and sucrose has not been finally established yet. We anticipate the reduction in sugar consumption rates. Daily intake of salt and sugar can be optimized by forming proper eating habits in early childhood, with a particular focus on complementary foods free of nutritional supplements, which is necessary for an adequate development of taste.

Key words: salt, sugar, complementary food, young children.

(For citation: Skvortsova Vera A., Borovik Tatiana E., Semenova Natalia N., Bushueva Tatiana V., Roslavtseva Elena A., Stepanova Tatiana N., Guseva Irina M., Khodzhiyeva Malohat V. Sugar and Salt in a Young Child's Diet: Effect on Health. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 596–603. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1657)

внутриутробного развития. Плод отдает предпочтение сладкому, при этом у него повышается частота глотательных движений [4–6]. У новорожденного в первые часы жизни можно наблюдать реакцию на сладкое в виде усиления сосательных движений и адекватного расслабления [7]. В отличие от сладкого на соленый вкус ребенок начинает более отчетливо реагировать несколько позже — с 4-месячного возраста [7–10]. Причины этого не вполне ясны: предполагается связь степени выраженности ответа с пренатальными факторами. Восприятие соленого зависит от характера питания матери во время беременности с учетом ее течения, наличия ранних токсикозов. Выявлена обратная зависимость между предпочтениями соленой пищи и массой тела при рождении. Среди дошкольников к использованию соленой пищи достоверно чаще склонны дети, родившиеся с более низкой массой тела [11]. Важным представляется ранний опыт использования соли: в дальнейшем такие дети склонны к более соленой пище [12].

РОЛЬ САХАРА В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

Родиной сахара считается Индия, где его добывали их сахарного тростника еще до нашей эры. Во время похода Александра Македонского на Индию о нем узнали римляне, и сахар начали ввозить в Европу. Позднее его стали производить на Ближнем востоке и в Южной Америке. В 1741 г. в Германии сахар впервые был получен из сахарной свеклы, и со второй половины XVIII века налажено его промышленное производство [13]. Сахар использовался просто как сладость, в кулинарии — в качестве подсластителя блюд и напитков, а также для консервирования.

В Россию сахар начали импортировать в XI–XII вв. Долгое время он был крайне дорогим и доступным только для состоятельных князей и их приближенных; простые горожане и крестьяне для придания сладкого вкуса пище использовали мед, вяленые и сушеные фрукты, березовый и липовый сок. Распространенным продуктом в нашей стране сахар стал только в середине XVII в., после того как увеличился его ввоз в Россию. В 1718 г. по указу Петра I был построен первый сахарный завод, сырье для которого привозилось из-за границы. С начала XIX в. в России стало налаживаться производство свекловичного сахара из отечественного сырья [14].

Сахар является основным источником дисахарида сахарозы, содержание которой составляет 99,5%. Пищевая ценность сахара определяется высокой энергоемкостью, которая составляет 379 ккал на 100 г продукта.

Сахароза в тонкой кишке под действием фермента сахаразы расщепляется до глюкозы и фруктозы, которые быстро всасываются в кровь и играют роль важнейших источников энергии. Указанные моносахариды используются в организме для синтеза гликогена, триглицеридов, нейтрального жира, играют значимую роль в клеточном метаболизме, активной деятельности мозга [15, 16].

Основными природными источниками сахарозы являются корнеплоды, стебли растений, фрукты и ягоды. В зависимости от исходного сырья сахар подразделяют на тростниковый, свекловичный, кленовый, пальмовый,

сорговый (из стеблей сорго сахарного); по форме выпуска — сахарный песок, пудру или сироп, прессованный и кусковой, леденцовый; продукт может быть рафинированным или без дополнительной очистки [14].

Сахар добавляется в кондитерские и мучные изделия, творожную продукцию, молочные и фруктовые напитки. Содержание сахарозы в наиболее употребляемых продуктах питания представлено в табл. 1.

Тяга к сладкому в человеке заложена генетически. За восприятие сладкого вкуса отвечает ген *TAS1R3*, который кодирует соответствующие рецепторы [19]. Имея генетическую основу, чувствительность к сладкому может быть различной. Носители одного из вариантов гена *GLUT2* (Glucose transporter type 2), контролирующего доставку сахара в клетки, потребляют повышенное количество сахара [20].

Как показали научные исследования, на вкусовые предпочтения ребенка, наряду со сладостью, влияет энергетическая плотность пищи (ккал/г): насыщающее влияние высококалорийной еды производит приятные ощущения, ассоциирующиеся со вкусом, что обеспечивает пищевое предпочтение [21–23]. Было замечено, что из овощей и фруктов дети отдавали предпочтение более калорийным картофелю и бананам по сравнению с кабачком и дыней [24].

К сладковатому вкусу ребенок начинает привыкать уже с первых минут жизни, поскольку он характерен для материнского молока благодаря содержанию в нем молочного сахара — лактозы (6,8–7,2 г/100 мл) [25]. Сладость сахаров различна: за 100% принята сладость раствора сахарозы, относительно его сладость растворов других сахаров составляет 173% для фруктозы, 81% для глюкозы, 32% для мальтозы и галактозы и только 16% для лактозы [26].

Сахар и другие сладости могут стимулировать физическую и умственную активность человека, способствуют естественному повышению уровня эндорфинов в крови, что улучшает настроение, самочувствие и психофизиологический статус [27]. Существуют исследования, указывающие на успокаивающее действие сахарозы и снижение болевой чувствительности у детей в отличие от взрослых [28–30]. Есть основания полагать, что сладкие продукты могут усиливать восприятие образов и запоминание новых слов детьми раннего возраста [31, 32].

Установлено, что постоянное чрезмерное потребление сахара вызывает нарушение углеводного и липидного обмена, приводит к развитию избыточной массы тела и ожирения, формированию метаболического синдрома с развитием артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклероза, стеатогепатоза, сахарного диабета 2-го типа и др. [33–35]. Кроме того, известно, что широкое использование сахаросодержащих напитков и продуктов фастфуд сопровождается снижением потребления детьми молочных продуктов и овощей [36, 37].

Ученые считают, что профилактику сердечно-сосудистой патологии и метаболического синдрома необходимо начинать с внутриутробного периода, раннего детского возраста и продолжать на протяжении всей жизни человека [38–40]. С этой целью в питании детей необходимо ограничивать использование продуктов,

Таблица 1. Содержание сахарозы в основных продуктах питания [17, 18]

Продукты	Содержание сахарозы, г/100 г съедобной части	Продукты	Содержание сахарозы, г/100 г съедобной части
Крупы		Хлеб, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия	
Гречневая	0,69	Хлеб пшеничный/ржаной	0,04/0,02
Овсяная	0,40	Булочка сдобная	0,2
Толокно	0,48	Макароны в/с	0,09
Рисовая	0,39	Сухари сливочные	0,1
Пшено	1,13	Мед	1–3
Фрукты			
Яблоки	3,0	Малина	0,5
Груши	2,0	Земляника садовая	1,1
Смородина черная	1,0	Крыжовник	0,6
Виноград	0,5	Абрикосы	6,0
Вишня	0,3	Апельсин/мандарин	3,6/4,5
Слива	4,8	Дыня	5,9
Бананы	13,7	Арбуз	2,0
Овощи			
Морковь	3,5	Тыква	0,5
Свекла	8,6	Огурцы грунтовые	0,1
Картофель	0,6	Томаты	0,7
Капуста белокочанная	0,4	Перец болгарский	0,7

Таблица 2. Нормы физиологических потребностей детей раннего возраста в сахаре [47]

Сахара	Возраст детей				
	0–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	1–2 года	2–3 года
Углеводы	13 г/кг			174 г	203 г
Сахар, %*	-			< 10	

Примечание. * — в пересчете на ккал/сут.

богатых сахарозой, глюкозой и фруктозой, в том числе натуральных соков (объем последних не должен превышать 120 мл/сут) и сахаросодержащих напитков, а также уменьшать количество сахара, добавленного в продукты и блюда [41–43].

Помимо негативного влияния на метаболизм, злоупотребление сладкими продуктами способствует разрушению зубной эмали и развитию кариеса, которые в России диагностируются у каждого четвертого ребенка в возрасте 3 лет [33, 44, 45].

Рационально питание ребенка на первом году жизни не предусматривает добавление сахара к продуктам и блюдам прикорма: это может способствовать нарушению формирования правильных вкусовых привычек, а также отказу от необходимых детям несладких продуктов, главным образом овощей [46]. В этот период жизни ребенка сахароза поступает в организм с ее естественными источниками, преимущественно с фруктами и отдельными овощами.

В питании детей старше одного года количество добавленного сахара не должно превышать 10% суточной

калорийности рациона (табл. 2) [43, 47]. В соответствии с Национальной программой оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации [46], рационы могут содержать не более 25–30 г сахара в сут. При организации питания детям раннего возраста и расчете суточной калорийности рациона следует помнить, что сахар добавлен во многие специализированные продукты: каши, мюсли, кисломолочные напитки, творог, компоты, кисели, морсы, фруктово-злаковые батончики и др. Перекусы сладкими продуктами в перерывах между основными приемами пищи не только нарушают режим питания, снижают аппетит, приводят к перееданию, но и угрожают развитием кариеса. Результаты недавно проведенных исследований показывают, что для профилактики кариеса целесообразно более низкое содержание сахара в рационах питания — менее 5% от общей калорийности [45, 48]. На основании новых научных данных Всемирная организация здравоохранения предполагает к 2020 г. осуществить пересмотр действующих рекомендаций и принять решения об ограничении уровня потребления сахара [43].

РОЛЬ СОЛИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

Поваренная соль с незапамятных времен ценится людьми очень высоко: благодаря этой приправе можно изменять и улучшать вкусовые качества пищи, сохранять продукты в течение длительного срока. Добыча соли ведется уже более 10 тыс. лет в редких природных месторождениях. Чаще ее получали путем выпаривания или вымораживания из соленой воды или из золы, которую использовали в качестве приправы к еде. Соль была товаром, средством платежа, а ее производство и продажа — очень прибыльным делом. Из-за сложного процесса добычи, доставки и хранения соль была чрезвычайно дорогим и малодоступным товаром и ценилась наравне с золотом. Тысячелетиями человек употреблял поваренную соль в небольшом количестве. Когда поваренная соль стала дешевым продуктом, ее потребление быстро возросло и достигло своего пика в конце XIX в. В то время приправа широко использовалась для консервирования пищи [49], но с появлением холодильников постепенно утратила свою ценность в качестве консерванта. Тем не менее зависимость человечества от соли сохранилась: она обусловлена привычкой к определенному уровню потребления соли и популярностью среди современного населения продуктов промышленного выпуска, отличающихся высоким ее содержанием.

Поваренная соль (хлорид натрия) представляет собой пищевой источник натрия и хлора — незаменимых для организма микронутриентов [27, 50].

Натрий, являясь основным катионом внеклеточной жидкости, участвует во внутриклеточном и межклеточном водно-солевом обмене, регуляции кислотно-основного состояния и осмотического давления в клетках, тканях и крови; способствует задержке воды в организме, создает электролитную среду для передачи нервных импульсов; необходим для функций нервной системы и мышечного сокращения; активирует многие ферменты, усиливает действие адреналина и влияет на тонус сосудов; важен для поддержания уровня серотонина и меланина в организме [46, 51, 52]. Концентрация натрия в клетке и плазме крови поддерживается на постоянном уровне, являясь одной из констант организма. При соединении натрия с хлором в организме образуется натрий хлорид, который способствует набуханию белков, связыванию и задержке воды в организме.

Хлор, являясь основным внеклеточным анионом, принимает участие в регуляции осмотического равновесия и водного обмена, а также в образовании соляной кислоты в желудке [27, 52].

Предполагается, что соль является антидепрессантом: вкусовые рецепторы соли во рту связаны с зоной удовольствия в мозге; определенный эффект натрия заключается и в поддержании уровня серотонина в организме, поэтому потребление соли может влиять на настроение человека [52].

Ежедневно в организм человека с 1 г соли поступает около 400 мг натрия. Потребление натрия складывается из его естественного содержания в продуктах питания (не более 0,5–1 г/сут), а также поступления в составе соли с продуктами промышленного производства, добавления соли в пищу при ее приготовлении и досалива-

нии готовых блюд [16]. Как видно из табл. 3, лидерами по содержанию натрия являются продукты промышленного производства — гастрономические изделия, а также рыбные и овощные консервы. Значительное количество натрия поступает в организм с хлебом и сыром. В молочных продуктах (за исключением сыра), крупах, овощах, зелени (кроме сельдерея), фруктах и ягодах уровень натрия невелик [16].

Обильное подсаливание пищи является, скорее, семейной традицией, чем физиологической необходимостью, именно поэтому очень важно с раннего возраста приучать ребенка к умеренно подсоленным блюдам. Нежелательно частое использование в питании детей консервов на основе рыбы, мяса и овощей, соленой рыбы и икры, гастрономических изделий, острого сыра, чипсов и других продуктов, содержащих поваренную соль в большом количестве [53].

Доказано, что привычка к определенному уровню соли может меняться. Так, при уменьшении потребления соли через некоторое время чувствительность рецепторов усилится, и пища не будет казаться слишком пресной. Эта особенность организма учитывается при планировании мероприятий по снижению уровня потребления соли на 30% органами здравоохранения Канады (Health Canada's Sodium Working Group) [54, 55].

Чрезмерное потребление поваренной соли приводит к повышенному содержанию натрия в организме и увеличивает объем тканевой жидкости и крови, усиливает сократимость мышечных волокон, выделение гормонов (антидиуретического гормона, альдостерона, кортизона), что в свою очередь усиливает сердечный выброс, повышает тонус сосудистой стенки и увеличивает артериальное и внутриглазное давление [14]. Избыток натрия в рационе способствует задержке жидкости в организме и тем самым напряжению концентрационной способности почек, развитию мочекаменной болезни. В тяжелых случаях при недостаточном потреблении жидкости развивается так называемая солевая лихорадка с характерными симптомами: гипертермией, сухостью во рту и жаждой, рвотой, судорогами, повышением артериального давления [14].

Симптомами недостаточного поступления соли являются слабость, головокружение, сонливость, головная боль, тошнота, запоры, снижение артериального давления. В случаях выраженной гипонатриемии развивается олигурия, возможны судороги [51]. Предполагается, что снижение уровня сывороточного натрия может быть независимым фактором риска развития остеопороза [56]. Вопрос потребности организма в поступлении соли (натрия) остается открытым и нуждается в научном обосновании [57].

Проведенные среди взрослого населения исследования выявили прямую зависимость частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний от уровня потребления натрия с пищей [58, 59]. Взаимосвязей между содержанием натрия в рационах детей и развитием этой патологии в их дальнейшей жизни к настоящему времени не установлено [59].

Исследование, проведенное в Австралии, показало опосредованное влияние уровня потребления соли

Таблица 3. Содержание натрия в основных продуктах питания [16]

Продукты	Содержание натрия, мг/100 г съедобной части	Продукты	Содержание натрия, мг/100 г съедобной части
Крупы		Хлеб, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия	
Гречневая	3	Хлеб пшеничный/ржаной	427/610
Рисовая	12	Макароны в/с	3
Овсяная «Геркулес»	20	Печенье сдобное/галеты	98/550
Манная	3	Пряники	2
Ячневая	15	Вафли	49
Пшено	10	Мармелад жележный	91
Молоко и его производные		Фрукты	
Молоко коровье 3,2%	50	Яблоки	26
Кефир 3,2%	50	Груши	14
Творог 9%	41	Смородина черная/красная	32/21
Сыр «Российский»	810	Виноград	26
Сметана 10%	50	Земляника садовая	18
Масло сливочное	7	Абрикосы	3
Мясо, рыба, яйца		Киви	
Говядина 1-й кат.	65	Бананы	31
Свинина мясная	58	Овощи	
Баранина 1-й кат.	80	Картофель	5
Индейка 1-й кат.	90	Капуста цветная	10
Куры 1-й кат.	70	Капуста белокочанная	13
Яйцо куриное	134	Морковь	21
Треска	55	Свекла	46
Горбуша	70	Тыква	4
Сельдь	100	Сельдерей	200
Консервы		Гастрономические изделия	
Икра кабачковая/баклажанная	700/610	Колбаса докторская	828
Говядина тушеная	444	Колбаса телячья	883
Горбуша	694	Окорок тамбовский вареный	967
Икра зернистая кеты/осетровая	2284/1625	Сосиски/сардельки говяжьи	891/823

на развитие избыточной массы тела. При обследовании более 4000 детей в возрасте 2–16 лет была установлена прямая зависимость количества потребляемой жидкости от содержания соли в рационе: каждый дополнительный 1 г соли повышал объем выпитой жидкости на 46 г/сут ($p < 0,001$). Эти дети в качестве питья использовали преимущественно сахаросодержащие, в том числе газированные, напитки, при этом их потребление в объеме более 250 мл/сут чаще (на 26%) приводило к формированию избыточной массы тела и ожирения [36, 60].

Количество соли в рационе ребенка может оказать влияние не только на объем выпитой жидкости, но и на количество съеденной пищи. Детям в возрасте $30 \pm 0,5$ мес к блюдам в различных количествах добавляли соль (0–0,6% или 1–2%), сахар (0,5% или 10%) и сливочное масло (0,2–0,5% или 5%). Лишь дополнительное внесение соли, но не сахара и масла, увеличивало объем

съедаемой порции [61]. Эти данные целесообразно учитывать при составлении рациона детям с пониженным и повышенным аппетитом.

В большинстве стран потребление соли как взрослыми, так и детьми превышает рекомендуемые значения. Так, в Российской Федерации норма физиологической потребности в натрии для детей различного возраста колеблется от 200 до 1300 мг/сут, составляя 200–350 мг/сут на первом году жизни и 500 мг/сут — в возрасте от 1 года до 3 лет [47]. Многоцентровое исследование, проведенное в нашей стране, показало, что рационы детей в возрасте 1–2 лет содержали в среднем 1625 мг натрия, а у 2–3-летних — 1866 мг. Количество натрия в рационах детей в зависимости от региона проживания составило от 225 до 415% относительно рекомендуемой нормы потребления. Этот факт авторы объясняют избыточным потреблением творога и сыра, дополнительным подсаливанием пищи [37].

Высокий уровень потребления натрия характерен не только для России. Американскими учеными были изучены рационы 3022 детей в возрасте от 4 до 24 мес жизни: дети 6–11 мес получали 493 мг натрия в день, что на 33% выше рекомендуемых норм потребления (370 мг/сут); в возрасте от 1 года до 2 лет его потребление возросло до 1638 мг/сут при суточной норме 1000 мг/сут. Таким образом, избыток натрия в питании детей старше 1 года достиг 64% [62]. Показано, что основным источником натрия у детей в возрасте 6–11,9 мес служили отдельные продукты детского питания, а в возрасте 12–23,9 мес — также сосиски и колбасы [63].

Потребление натрия детьми в возрасте 1–3 лет в Канаде составило 1903 мг/сут, почти 77% детей получали его в большем количестве, чем предусмотрено рекомендуемой нормой потребления (1000 мг/сут). При этом только 5% натрия дети получали за счет подсаливания, а до 75% соли содержалось в используемых продуктах и блюдах промышленного производства, в том числе и выпущенных специально для детей раннего возраста: например, готовые детские обеды и ужины (овощи или крупы с мясом/птицей), производимые различными компаниями, содержали до 550 мг натрия [64].

В Национальной программе оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации (2015 г.) разработаны основные подходы к рациональному питанию детей раннего возраста [46]. Для детей данной возрастной группы разрешается дополнительное потребление поваренной соли, не превышающее 3 г/сут, что составляет 1200 мг натрия. Это согласуется с данными НИИ питания [16] и приближено к рекомендациям других стран (1000–1500 мг/сут) [65]. При этом следует отметить, что физиологическая потребность детей и взрослых в натрии окончательно не установлена. В зависимости от многих факторов (интенсивность пототделения, потери с калом, мочой и др.) она колеблется в широких пределах. Потребность в соли увеличивается при интенсивной мышечной нагрузке, в условиях высокой температуры окружающей среды, при гипертермии, рвоте, поносе, ожогах, а также при длительном применении мочегонных препаратов [51, 66].

Ограничения по уровню содержания соли и сахара в продуктах детского питания закреплены законодательно в технических регламентах Таможенного союза [67–69]. В продукции из фруктов/овощей для детского питания содержание добавленного сахара не должно превышать 10% от массы готового продукта (в готовом морсе — не более 12%). Введение сахара в соки из фруктов не допускается. Детские сухие растворимые каши могут содержать не более 30 г сахарозы на 100 г продукта. Количество поваренной соли в мясных и мясорастительных консервах для питания детей раннего возраста не должно превышать 0,4 г на 100 г продукта.

Производители продуктов прикорма, в частности, компания HEINZ (Питтсбург, США), выпускают большой

ассортимент пюре и каш для детей в возрасте от 4 мес до 3 лет. Вся линейка продуктов разработана с учетом возрастных особенностей детей на каждом этапе развития, с целью их оптимального обеспечения микро- и макронутриентами. Для начального этапа введения прикорма созданы специальные низкоаллергенные продукты: каши, овощные и фруктовые монокомпонентные пюре, которые клинически доказали свою гипоаллергенность [70]. Они не содержат соли и сахара, что соответствует всем требованиям к продуктам для детей грудного возраста [67–69]. Для плавного перехода детей к «общему столу» созданы каши с добавлением кусочков фруктов и хлопьев для развития жевательных навыков, а также мясо-овощные и рыбо-овощные пюре с высокой питательной ценностью, которые максимально приближены к домашней еде и потому являются не только вкусными, но и полезными [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многовековую практику использования соли и сахара в питании взрослых и детей, вопрос о целесообразности их включения в рационы продолжает обсуждаться. Результаты научных исследований свидетельствуют о негативном влиянии избыточного потребления указанных вкусовых продуктов, приводящего к развитию заболеваний в детском возрасте и отдаленным последствиям. Дефицит натрия, учитывая высокую активность детей и значимые потери данного элемента, также вреден. Адекватное питание с использованием современных продуктов прикорма без соли и сахара с последующим введением продуктов и блюд с пониженным их содержанием гарантирует оптимальную обеспеченность организма пищевыми веществами и формирование правильных вкусовых привычек.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании HEINZ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, Н. Н. Семёнова, Т. Н. Бушуева, Т. Н. Степанова сотрудничают с компанией HEINZ.

Е. А. Рославцева, И. М. Гусева подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

В. А. Скворцова <http://orcid.org/0000-0002-6521-0936>

Т. Э. Боровик <http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

Н. Н. Семёнова <http://orcid.org/0000-0002-1747-3096>

Т. В. Бушуева <http://orcid.org/0000-0001-9893-9291>

Е. А. Рославцева <http://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Т. Н. Степанова <http://orcid.org/0000-0002-7992-0410>

И. М. Гусева <http://orcid.org/0000-0002-7896-6361>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полтырев С.С., Курцин И.Т. *Физиология пищеварения. Учебное пособие*. — М.: Высшая школа; 1980. — 256 с. [Poltyrev SS, Kurtsin IT. *Fiziologiya pishchevareniya. Uchebnoe posobie*. Moscow: Vysshaya shkola; 1980. 256 p. (In Russ).]
2. Воробьева Е.А., Губарь А.В., Сафьянникова Е.Б. *Анатомия и физиология. Учебник*. — М.: Медицина; 1988. — 432 с. [Vorob'eva EA, Gubar' AV, Saf'yannikova EB. *Anatomiya i fiziologiya. Uchebnik*. Moscow: Meditsina; 1988. 432 p. (In Russ).]
3. Аршавский И.А. *Очерки по возрастной физиологии*. — М.: Медицина; 1967. — 474 с. [Arshavskii IA. *Ocherki po vozrastnoi fiziologii*. Moscow: Meditsina; 1967. 474 p. (In Russ).]
4. Liley AW. *Disorders of amniotic fluid*. In: Assali NS, editor. *Pathophysiology of gestation*. Vol. 2. New York: Academic Press; 1972. p. 157–206.
5. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*. 2001;107(6):E88. doi: 10.1542/peds.107.6.e88.
6. Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion*. 2011; 83 Suppl 1:1–6. doi: 10.1159/000323397.
7. Steiner JE, Glaser D, Hawio ME, Berridge KC. Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25(1): 53–74. doi: 10.1016/S0149-7634(00)00051-8.
8. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А., Свиницкая В.И. Вкусовые предпочтения у детей раннего возраста: что их определяет? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6 — С. 706–709. [Zakharova IN, Sugyan NG, Dmitrieva YA, Svintsitskaya VI. Taste preferences in infants: what defines them? *Current pediatrics*. 2015;14(6):706–709. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1480.
9. Beauchamp GK, Cowart BJ, Moran M. Developmental changes in salt acceptability in human infants. *Dev Psychobiol*. 1986;19(1): 17–25. doi: 10.1002/dev.420190103.
10. Schwartz C, Issanchou S, Nicklaus S. Developmental changes in the acceptance of the five basic tastes in the first year of life. *Br J Nutr*. 2009;102(9):1375–1385. doi: 10.1017/S0007114509990286.
11. Stein LJ, Cowart BG, Beauchamp GK. Salty taste acceptance by infants and young children is related to birth weight: longitudinal analysis of infants within the normal birth weight range. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(2):272–279. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602312.
12. Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp GK. The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):123–129. doi: 10.3945/ajcn.111.014282.
13. Сахароза. В кн.: *Большая советская энциклопедия*. — М.; 1976. — Т.23. — С. 14. [Sakharoza. In: *Bol'shaya sovetskaya entsiklopediya*. Vol. 23. Moscow; 1976. p. 14. (In Russ).]
14. Сахарная промышленность. В кн.: *Большая советская энциклопедия*. — М.; 1976. — Т.23. — С. 12. [Sakharnaya promyshlennost'. In: *Bol'shaya sovetskaya entsiklopediya*. Vol. 23. Moscow; 1976. p. 12. (In Russ).]
15. Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. *Биологическая химия*. — Л.: Медицина; 1972. — 582 с. [Zbarskii BI, Ivanov II, Mardashev SR. *Biologicheskaya khimiya*. Leningrad: Meditsina; 1972. 582 p. (In Russ).]
16. *Детское питание. Руководство для врачей, изд. 3 / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня*. — М.: МИА; 2013. — С. 75–82. [Detskoe pitanie. *Rukovodstvo dlya vrachei*. 3d edn. Ed by Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya. Moscow: MIA; 2013. p. 75–82. (In Russ).]
17. Скурихин И.М., Тутельян В.А. *Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник*. — М.: ДеЛи принт; 2008. — 276 с. [Skurikhin IM, Tutel'yan VA. *Tablitsy khimicheskogo sostava i kaloriinosti rossiiskikh produktov pitaniya*. Spravochnik. Moscow: DeLi print; 2008. 276 p. (In Russ).]
18. *Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов / Под ред. И.М. Скурихина и М.Н. Волгарева*. — М.: Агропромиздат; 1987. — 360 с. [Spravochnye tablitsy soderzhaniya aminokislot, zhirnykh kislot, vitaminov, makro- i mikroelementov, organicheskikh kislot i uglvodov. Ed by Skurikhin I.M., Volgarev M.N. Moscow: Agropromizdat; 1987. 360 p. (In Russ).]
19. Fushan AA, Simons CT, Slack JP, et al. Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Curr Biol*. 2009;19(15):1288–1293. doi: 10.1016/j.cub.2009.06.015.
20. Dias AG, Eny KM, Cockburn M, et al. Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2015;8(2):81–90. doi: 10.1159/000430886.
21. Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM. Variety is the spice of life: strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol Behav*. 2008;94(1):29–38. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.014.
22. Beauchamp GK, Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48 Suppl 1:S25–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819774a5.
23. Birch LL, Doub AE. Learning to eat: birth to age 2 y. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):723S–728S. doi: 10.3945/ajcn.113.069047.
24. Gibson E L, Wardle J. Energy density predicts preferences for fruit and vegetables in 4-year-old children. *Appetite*. 2003;41(1):97–98. doi: 10.1016/S0195-6663(03)00077-1.
25. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. — М.; 2011. — 68 с. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow; 2011. 68 p. (In Russ).]
26. *Детское питание. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня*. — М.: МИА; 2009. 945 с. [Detskoe pitanie. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya. Moscow: MIA; 2009. 945 p. (In Russ).]
27. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. *Питание человека (основы нутрициологии) / Под ред. А.Н. Мартинчика*. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2012. — 576 с. [Martinchik AN, Maev IV, Petukhov AB. *Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii)*. Ed by Martinchik A.N. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2012. 576 p. (In Russ).]
28. Blass EM, Watt LB. Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain*. 1999;83(3):611–623. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00166-9.
29. Harrison D, Stevens B, Bueno M, et al. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2010;95(6):406–413. doi: 10.1136/adc.2009.174227.
30. Pepino MY, Menella JA. Sucrose-induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. *Pain*. 2005; 119(1–3):210–218. doi: 10.1016/j.pain.2005.09.029.
31. Lucey P, Howlett J, Corn J, et al. Improving pain recognition through better utilisation of temporal information. *Int Conf Audit Vis Speech Process*. 2008;2008:167–172.
32. Howlett J, Ashwell M. Glycemic response and health: summary of a workshop. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):212S–216S.
33. Fomon SJ. Feeding normal infants: rationale for recommendations. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(9):1002–1005. doi: 10.1016/S0002-8223(01)00248-6.
34. Mattes RD, Shikany JM, Kaiser KA, Allison DB. Nutritively sweetened beverage consumption and body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized experiments. *Obes Rev*. 2011;12(5):346–365. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00755.x.
35. Stephen A, Alles M, de Graaf C, et al. The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(7):765–779. doi: 10.1038/ejcn.2012.27.
36. Grimes CA, Riddell LJ, Campbell KJ, Nowson CA. Dietary salt intake, sugar-sweetened beverage consumption, and obesity risk. *Pediatrics*. 2013;131(1):14–21. doi: 10.1542/peds.2012-1628.
37. Гусева И.М. *Особенности организации питания и физическое развитие детей от 1 до 3 лет (на примере городов Центрального федерального округа Российской Федерации)*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 24 с. [Guseva IM. *Osobennosti organizatsii pitaniya i fizicheskoe razvitie detei ot 1 do 3 let (na primere gorodov Tsentral'nogo federal'nogo okruga Rossiiskoi Federatsii)*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 24 p. (In Russ).]
38. Нетребенко О.К. *Метаболическое программирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2011. — Т. 11. — № 6 — С. 58–65. [Netrebenko OK.

- Metabolic programming in the antenatal period. *Problems of gynecology, obstetrics, and perinatology*. 2012;11(6):58–64. (In Russ.)]
39. Sarr O, Yang K, Regnault T. In utero programming of later adiposity: the role of fetal growth restriction. *J Pregnancy*. 2012; 2012:134758. doi: 10.1155/2012/134758.
40. Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э. и др. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5 — С. 67–71. [Khodzhiyeva MV, Skvortsova VA, Borovik TE, et al. Contemporary views on development of excess body weight and obesity in children. Part I. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):573–578. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i5.1460.
41. Gidding SS, Daniels SR, Kavey RE. Developing the 2011 Integrated Pediatric Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1311–1319. doi: 10.1542/peds.2011-2903.
42. Hojak I. *Digestible and non-digestible carbohydrates*. In: Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, et al, editors. *Pediatric nutrition in practice*. 2nd, revised edition. Basel: Karger AG; 2015. p. 46–50.
43. *Guideline: Sugars intake for adult and children*. Geneva: World Health Organization; 2015.
44. Karjalainen S, Soderling E, Sewon L, et al. A prospective study on sucrose consumption, visible plaque and caries in children from 3 to 6 years of age. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2001;29(2): 136–142. doi: 10.1111/j.1600-0528.2001.290208.x.
45. Moynihan PJ, Kelly SA. Effect on caries of sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines. *J Dent Res*. 2014; 93(1):8–18. doi: 10.1177/0022034513508954.
46. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 35 с. [Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detei v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Peditr; 2016. 35 p. (In Russ.)]
47. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. МР 2.3.1.2432-08. — М.; 2008. [Normy fiziologicheskikh potrebnoy v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. (In Russ.)]
48. Bernabe E, Sheiham A. Extent of differences in dental caries in permanent teeth between childhood and adulthood in 26 countries. *Int Dent J*. 2014;64(5):241–245. doi: 10.1111/idj.12113.
49. *Соляная промышленность*. В кн.: *Большая советская энциклопедия*. — М.; 1976. — Т. 24. — С. 166–167. [Solyanaya promyshlennost'. In: *Bol'shaya sovetskaya entsiklopediya*. Vol. 24. Moscow; 1976. p. 166–167. (In Russ.)]
50. *Соль поваренная*. В кн.: *Большая медицинская энциклопедия* / Под ред. К.С. Петровского. — М.; 1984. — Т. 20. — С. 29–30. [Sol' povarennaya. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya*. Ed by Petrovskii K.S. Vol. 20. Moscow; 1984. p. 29–30. (In Russ.)]
51. Prince EN, Fuchs GJ. *Fluid and electrolytes*. In: Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, et al, editors. *Pediatric nutrition in practice*. 2nd, revised edition. Basel: Karger AG; 2015. p. 56–61.
52. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины, макро- и микроэлементы*. — М: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 960 с. [Rebrov VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikroelementy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ.)]
53. Flegler K, Magner P. Get excess salt out of our diet. *CMAJ*. 2009;180(3):263–265. doi: 10.1503/cmaj.082050.
54. hc-sc.gc.ca [Internet]. Health Canada. Sodium targets for Canadian Foods — Information on upcoming meetings. 2009 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/index-eng.php>.
55. Barr S. Reducing dietary sodium intake: the Canadian context. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(1):1–8. doi: 10.1139/H09-126.
56. Kwak MK, Choi D, Lee J, et al. Relationship between decrease in serum sodium level and bone mineral density in osteoporotic fracture patients. *J Bone Metab*. 2015;22(1):9–15. doi: 10.11005/jbm.2015.22.1.9.
57. WHO. *Guideline: Sodium intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization; 2012. 56 p.
58. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567. doi: 10.1136/bmj.b4567.
59. WHO. *Effect reduced sodium intake on cardiovascular disease, coronary heart disease, and stroke*. Geneva: World Health Organization; 2012. 86 p.
60. Grimes CA, Campbell KJ, Riddell LJ, Nowson CA. Sources of sodium in Australian children's diets and the effect of the application of sodium targets to food products to reduce sodium intake. *Br J Nutr*. 2011;105(3):468–477. doi: 10.1017/S0007114510003673.
61. Bouhhal S, Issanchou S, Nicklaus S. The impact of salt, fat and sugar levels on toddler food intake. *Br J Nutr*. 2011;105(4): 645–653. doi: 10.1017/S0007114510003752.
62. Heird WC, Ziegler P, Reidy K, Briefel R. Current electrolyte intakes of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc*. 2006;106 (1 Suppl 1):S43–51. doi: 10.1016/j.jada.2005.09.043.
63. Maalouf J, Cogswell ME, Yuan K, et al. Top sources of dietary sodium from birth to age 24 mo, United States, 2003–2010. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(5):1021–1028. doi: 10.3945/ajcn.114.099770.
64. Elliott CD. Sweet and salty: nutritional content and analysis of baby and toddler foods. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(1):63-70. doi: 10.1093/pubmed/fdq037.
65. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate*. Washington, DC: National Academies Press; 2005. 640 p.
66. *Витамины и минералы. От А до Я*. — СПб: Нева; 2006. — 640 с. [Vitamins i mineraly. Ot A do Ya. St. Petersburg: Neva; 2006. 640 p. (In Russ.)]
67. *Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору от 28.10.2010 года № 299 с изменениями*. — М.; 2010. [Edinye sanitarno-epidemiologicheskie i gigienicheskie trebovaniya k tovaram, podlezhashchim sanitarno-epidemiologicheskomu nadzoru ot 28.10.2010 goda № 299 s izmeneniyami. Moscow; 2010. (In Russ.)]
68. *Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей (ТР ТС 021/2011) от 09.10.2011*. — М.; 2011. [Tekhnicheskii reglament na sokovuyu produktsiyu iz fruktov i ovoshchei (TR TS 021/2011) ot 09.10.2011. Moscow; 2011. (In Russ.)]
69. *Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» (ТР ТС 034/2013) 09.10.2013*. — М.; 2013. [Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza «O bezopasnosti myasa i myasnoi produktsii» (TR TS 034/2013) 09.10.2013. Moscow; 2013. (In Russ.)]
70. Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Лукьянова О.Л. и др. Возможности первичной профилактики аллергии у детей первого года жизни за счет введения гипоаллергенных продуктов прикорма промышленного выпуска // *Российский аллергологический журнал*. — 2015. — № 5 — С. 68–75. [Borovik TE, Zvonkova NG, Lukyanova OL, et al. Opportunities for primary prevention of allergy in infants due to the introduction of hypoallergenic complementary feeding products. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2015;(5): 68–75. (In Russ.)]

С.Е. Украинцев

Медицинский директор ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация

Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com

Статья поступила: 02.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Обоснованный интерес аллергологов вызывает продолжающееся увеличение числа случаев аллергических болезней в детской популяции. В статье рассмотрены основные механизмы формирования иммунологического ответа в свете модуляции риска развития аллергии у ребенка. Обсуждается новый подход к назначению гипоаллергенных диет здоровым беременным и кормящим женщинам с точки зрения профилактики аллергии у ребенка. Отдельный раздел посвящен влиянию режима вскармливания ребенка в первые месяцы жизни на риск формирования аллергии в старшем возрасте, а также ключевые механизмы формирования феномена оральной толерантности. Результаты исследований иммунологических процессов, лежащих в основе феномена оральной толерантности, подтверждают возможность снижения риска формирования аллергии к белкам коровьего молока у детей, находящихся на искусственном вскармливании, с помощью смесей на основе гидролизованного белка.

Ключевые слова: беременность, иммунитет, вскармливание, новорожденные, оральная толерантность, профилактика аллергии.

(Для цитирования: Украинцев С. Е. Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 604–609. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1658)

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающийся рост числа случаев аллергических заболеваний в детской популяции вызывает обоснованный интерес специалистов в области педиатрической аллергологии. Создаются и совершенствуются алгоритмы диетотерапии, рекомендуемые для лечения детей с симптомами пищевой аллергии, причем подходы к назначению специализированных продуктов для детей первого года жизни в них во многом схожи. Разработаны и активно внедряются и интерактивные инструменты для диагностики и оценки степени тяжести аллергических заболеваний у детей, что должно помочь

практикующим врачам в процессе диагностики и лечения пищевой аллергии [1]. Не умаляя актуальности совершенствования методов терапии пищевой аллергии у детей, следует отметить, что первичная профилактика формирования сенсibilизации к пищевым аллергенам является единственным, по-настоящему эффективным инструментом снижения распространенности этой патологии среди детей. В этой связи наиболее широко обсуждается возможность формирования у детей так называемой пищевой толерантности — физиологического феномена, основу которого составляет предположение «избыточного» иммунного ответа к пищевым

Sergey Y. Ukraintsev

Medical Director of Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation

Prevention of Allergy: From Immunology of Pregnancy To Infant Feeding in the First Months of Life

The continued increase in the incidence of allergic diseases in children population generates reasonable interest of allergists. The article describes the basic mechanisms of immunological response in light of the allergy risk modulation in children. It discusses a new approach to the prescription of hypoallergenic diets for healthy pregnant and lactating women to prevent allergies in children. A separate section examines the influence of the infant feeding mode in the first months of life on the risk of formation of allergies as a child grows, as well as key mechanisms for the formation of the oral tolerance phenomenon. The results from the study of immunological processes that underlie the phenomenon of oral tolerance confirm the ability to reduce the risk of formation of cow's milk protein allergy in formula-fed infants by using formulas based on hydrolysed protein.

Key words: pregnancy, immunity, feeding, newborns, oral tolerance, allergy prevention.

(For citation: Ukraintsev Sergey Y. Prevention of Allergy: From Immunology of Pregnancy To Infant Feeding in the First Months of Life. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 604–609. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1658)

аллергенам, выражающееся в появлении симптомов пищевой аллергии (кожных, респираторных) со стороны желудочно-кишечного тракта или их сочетания.

ИММУНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

Среди мероприятий, направленных на предупреждение формирования аллергии у ребенка, до сих пор используется назначение так называемых гипоаллергенных диет здоровым беременным и кормящим матерям. В соответствии с этой стратегией, ограничение контакта ребенка с «облигатными» аллергенами в ранние периоды жизни снижает риск развития сенсibilизации к ним, а следовательно, и риск развития пищевой аллергии. В последние годы целесообразность такого подхода подверглась значительному пересмотру, и существующие научные рекомендации говорят о нецелесообразности назначения ограничительных диет здоровым беременным и кормящим женщинам, в том числе при имеющемся риске развития аллергии у ребенка [2]. Понять возможные причины неэффективности гипоаллергенных диет у беременных женщин можно, рассмотрев особенности функционирования их иммунной системы в период вынашивания. Возможность роста и развития ребенка в организме матери в течение достаточно длительного промежутка времени — удивительный феномен с точки зрения иммунологии, поскольку ребенок иммунологически гомологичен матери лишь «наполовину», вторая часть набора антигенов происходит от отца и, по сути, является чужеродной для организма матери. Тем не менее в случаях успешного протекания беременности становятся возможными не только имплантация зиготы, но и питание и рост ребенка в организме матери в течение 9 мес. Ранее считалось, что плацента является своеобразным барьером, отделяющим иммунную систему матери от ребенка, препятствуя таким образом его отторжению. Кроме того, высказывались предположения об «антигенной инертности» организма ребенка, а также снижении уровня активности иммунного ответа у женщины во время беременности в качестве факторов, с помощью которых пытались объяснить феномен вынашивания беременности [3].

Сегодня понятно, что иммунологически непроницаемого барьера между организмом матери и развивающимся ребенком нет. Более того, происходит активный обмен антигенным материалом, позволяющим поддерживать иммунологический баланс в системе «мать–ребенок», при этом плацента, по-видимому, является основным регулятором этого процесса [4]. Адаптация иммунного ответа организма матери к потенциальной беременности наиболее активно начинается в момент контакта семенной жидкости и сперматозоидов отца со слизистой оболочкой половых путей женщины. В ответ на поступление этих биологических сред, несущих в себе большое количество не только антигенов отца ребенка, но и важных иммунорегуляторных факторов, происходит трансформация иммунного окружения в области имплантации плодного яйца в сторону увеличения количества Т-регуляторных клеток, играющих важнейшую роль в формировании феномена иммунологической толерантности, который лежит в основе успешного сохранения и вынашивания беременности. Местно Т-регуляторные клетки ограничивают избыточную активность Т-хелперов 1-го типа, препятствуя отторжению формирующегося пло-

да. Накапливаются они и в системном кровотоке матери, где осуществляют контроль за иммунным ответом в отношении антигенов ребенка, поступающих в организм матери. Большое количество Т-регуляторных клеток накапливается и на границе «мать–плод», где они, по-видимому, призваны осуществлять контроль за «трафиком» иммунологически активных веществ [5]. Безусловно, иммунное взаимодействие матери и ребенка гораздо сложнее, и в него вовлечены, помимо многочисленных типов иммунокомпетентных клеток и цитокинов, различные гормоны и другие факторы, но роль Т-регуляторных клеток в формировании иммунологического баланса, скорее всего, является одной из важнейших. Возможно, именно благодаря этому сложному и эффективному иммунологическому механизму ограничительные диеты с полным исключением высокоаллергенных продуктов из рациона здоровой беременной женщины из «группы риска» по развитию аллергии не оказывают значимого влияния на риск развития аллергии у ребенка: иммунный статус в системе «мать–ребенок» эффективно способствует становлению толерантности, препятствуя формированию избыточного иммунного ответа. Присутствие небольших количеств аллергенов в диете матери может способствовать раннему «знакомству» с ними ребенка еще внутриутробно, учитывая способность многих аллергенов, в том числе бета-лактоглобулина коровьего молока, преодолевать плацентарный барьер [6].

При этом важно помнить, что отсутствие эффективности гипоаллергенных диет у здоровых беременных и кормящих женщин в отношении снижения риска развития аллергии у их детей вовсе не означает отсутствия необходимости в диетологических рекомендациях для этих категорий женщин вообще. Потенциально аллергенные продукты могут присутствовать в рационе, но в ограниченных количествах, а в случаях уже имеющихся симптомов пищевой аллергии у матери и/или ее ребенка, безусловно, должна назначаться диетотерапия с исключением причинно-значимых аллергенов.

ВСКАРМЛИВАНИЕ РЕБЕНКА ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ И РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

Естественное вскармливание

После рождения ребенка вид вскармливания становится ведущим фактором, влияющим на риск развития пищевой аллергии. Исключительно грудное вскармливание ребенка как минимум в первые 4 мес жизни оказывает защитный эффект в отношении развития аллергии: это справедливо в отношении атопического дерматита и рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции [7]. Протективный эффект грудного молока в отношении риска развития аллергии у ребенка связан, по-видимому, с многочисленными факторами, входящими в его состав, в том числе с иммунокомпетентными клетками, цитокинами, иммуноглобулинами и др. Значимым фактором является и присутствие в грудном молоке небольших количеств аллергенов из диеты кормящей матери (небольшими эти количества будут только в случае отсутствия избыточного их количества в рационе женщины). Примерно у 50% кормящих женщин в грудном молоке обнаруживаются основные пищевые аллергены, такие как белки коровьего молока и яичного белка, аллергены злаковых и др., причем появляются они в грудном молоке уже через 1–6 ч после употребления кормящей

женщиной этих продуктов в пищу [8]. Подтверждением возможности участия следовых количеств аллергенов в грудном молоке в формировании толерантности к ним служат результаты исследования с полным исключением молочных продуктов из рациона кормящих женщин: это не только не приводило к снижению частоты аллергии у их детей, а, наоборот, риск развития молочной аллергии в более старшем возрасте у них только увеличивался. Авторы исследования отмечают, что в грудном молоке у матерей, получавших безмолочную диету, наблюдались статистически значимо более низкие уровни иммуноглобулина А, специфического к бета-лактоглобулину и казеинам, по сравнению с матерями, в рационе которых молочные продукты были сохранены. Схожие низкие уровни антител класса G в отношении бета-лактоглобулина и казеинов отмечались и в сыворотке крови у их детей, и эти низкие показатели имели положительную корреляцию с частотой развития аллергии к белкам коровьего молока [9]. Эти данные подтверждают отмеченные выше рекомендации о нецелесообразности назначения строгих ограничительных гипоаллергенных диет как здоровым беременным, так и здоровым кормящим женщинам. В то же время наличие аллергических заболеваний (не только пищевой аллергии) у матери требует эффективной терапии для установления контроля над симптомами заболевания, поскольку в этих ситуациях направленность иммунного ответа значимо сдвигается в сторону преобладания Th2 ответа [10].

Искусственное вскармливание

Учитывая значимость белков коровьего молока в появлении сенсибилизации или первых симптомов пищевой аллергии у детей раннего возраста, современные подходы диетопрофилактики пищевой аллергии у детей на искусственном вскармливании направлены именно на формирование толерантности в отношении этой группы белков. Существовавшая ранее стратегия исключения аллергенов из рациона ребенка на искусственном вскармливании с целью снижения риска развития аллергии к ним заслуживает отдельного обсуждения. Осуществление этой стратегии предполагало использование детских молочных смесей, в которых белковый компонент отличен от белков коровьего молока. В реальности существует не так много вариантов замены белков коровьего молока в детских молочных смесях: использование молока других животных (единственный «легальный» вариант — белки козьего молока) или изолята соевого белка.

Смеси на основе цельных белков козьего молока — альтернатива смесям на основе цельных белков коровьего молока, но лишь для вскармливания здоровых детей. Обсуждение декларируемых преимуществ смесей на основе козьего молока в сравнении со смесями на основе белков коровьего молока выходит за рамки темы данной статьи. Профилактический эффект этих продуктов в отношении риска развития аллергии не доказан, и смеси на основе козьего молока не фигурируют ни в одних современных международных рекомендациях как вариант вскармливания детей для профилактики или лечения аллергии.

Вторым наиболее часто обсуждаемым вариантом смесей, белковый компонент которых представлен альтернативой белкам коровьего молока, являются сме-

си на основе изолята белков сои. Профилактическая эффективность этой группы смесей не доказана [11], а возрастные ограничения по применению (у детей в возрасте старше 6 мес) не позволяют рассматривать и смеси на основе изолята соевого белка в стратегии первичной профилактики аллергии у детей на искусственном вскармливании.

Таким образом, стратегия полного исключения белков коровьего молока из рациона ребенка на искусственном вскармливании с целью снижения риска развития аллергии к ним является стратегией устаревшей и не доказавшей своей эффективности.

ФОРМИРОВАНИЕ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ: ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ МЕХАНИЗМА

Активное формирование пищевой толерантности на сегодняшний день выглядит научно обоснованным подходом к осуществлению первичной профилактики аллергии, доказавшим свою состоятельность и эффективность. Сам феномен пищевой (называемой иногда «оральной», т.е. по пути поступления аллергена в организм ребенка) толерантности — это условие выживания, поскольку без его существования любой прием пищи сопровождался бы потенциально фатальной аллергической реакцией на белки пищи. Успешность формирования оральной толерантности в отношении пищевых белков зависит от многих факторов:

- генетического и эпигенетического «пейзажа»;
- возраста ребенка;
- дозы поступающего в желудочно-кишечный тракт белка;
- антигенной структуры и состава этого белка;
- состояния кишечного барьера;
- состава кишечной микробиоты;
- состояния местного иммунитета.

Детальное понимание всех процессов, происходящих в ходе формирования оральной толерантности, пока недоступно. Однако существует достаточное количество научных данных, позволяющих идентифицировать основные события и основных «участников» этого процесса. Схематически (и упрощенно) формирование оральной толерантности проходит следующим образом.

1. Цельные молекулы белков пищи способны проникать через эпителиальный барьер кишки. Описано несколько путей, благодаря которым крупные молекулы способны в неизменном виде достигать подслизистого слоя: с помощью межэпителиальных дендритных клеток, осуществляющих сэмплинг содержимого просвета кишки; при участии лимфоидассоциированных М клеток; парацеллюлярно через межклеточные соединения; трансцеллюлярно путем образования экзосом.
2. Молекула белка представляется антигенпрезентирующим клеткам, роль которых выполняют дендритные клетки. Дальнейший ход событий зависит от так называемых костимулирующих факторов, которые оказывают влияние на то, в каком направлении будет происходить дифференцировка антигенпрезентирующих клеток после их встречи с молекулой белка.
3. При наличии таких костимулирующих факторов, как, например, интерлейкин 10 или трансформирующий фактор роста β , антигенпрезентирующая клетка становится толерогенной. Спектр костимулирующих фак-

торов во многом зависит от состояния кишечной микробиоты, поэтому ее важность в формировании оральной толерантности чрезвычайно велика (актуальность этой темы требует отдельного обсуждения на страницах журнала).

4. Толерогенные дендритные клетки способны управлять дифференцировкой наивных Т-клеток в направлении их «превращения» в Т-регуляторные клетки, которые являются еще одним ключевым звеном в формировании процесса оральной толерантности, поддерживая баланс между Т-хелперами 1-го и 2-го типов, предупреждая избыточную активацию последних.

Безусловно, процесс формирования оральной толерантности, описанный выше в виде весьма упрощенной схемы, гораздо сложнее и включает в себя гораздо большее число иммунокомпетентных клеток и цитокинов, способных оказывать влияние на течение этого процесса, а некоторые его звенья только предстоит расшифровать. В частности, сами энтероциты выполняют целый ряд функций, сопряженных с процессами формирования иммунологической толерантности к пищевым и бактериальным антигенам. В современной научной литературе описываются несколько механизмов участия энтероцитов в формировании пищевой толерантности [12].

- Благодаря наличию тесных соединений между клетками энтероциты препятствуют проникновению антигенов в подслизистое пространство. Однако представление о тесных соединениях, как о полностью непроницаемом барьере, выглядит чрезмерно упрощенно. Проницаемость этого барьера увеличивается в присутствии избыточного количества провоспалительных цитокинов [13]. В этой связи особую значимость приобретает поддержание оптимального состава кишечной микробиоты как фактора, определяющего баланс про- и провоспалительного ответа в окружении эпителиоцитов.
- Сами энтероциты способны оказывать влияние на процессы становления иммунологической толерантности благодаря экспрессии TLR и NOD-like рецепторов, играющих важную роль в поддержании иммунологического баланса.
- Энтероциты обладают способностью секретировать цитокины, например тимический стромальный липопротеин, наделенный способностью не только снижать уровень воспаления, но и стимулировать генерацию Т-регуляторных клеток — один из ключевых процессов в становлении толерантности [14].
- Особые клетки в составе монослоя эпителиоцитов, так называемые М-клетки, не принимают участия во всасывании нутриентов. Их роль состоит в презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам в пейеровых бляшках, с которыми М-клетки связаны анатомически. Этот процесс является важнейшим этапом становления толерантности [15].
- Аминокислотный профиль, размер и доза пептидов, по-видимому, играют решающую роль в успешности становления толерантности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Существование феномена оральной толерантности не вызывает сомнений, а наличие клинических доказа-

тельств возможности ее формирования у детей раннего возраста вселяет надежду на эффективность этого подхода к снижению риска развития аллергии у детей. Грудное вскармливание благодаря его способности не только обеспечивать адекватный рост и развитие ребенка в младенчестве, но и снижать риск самых разных заболеваний в более старшем возрасте остается оптимальным видом вскармливания для детей первого года жизни. Создание детских молочных смесей преследует ту же цель — максимально снизить риски развития заболеваний в старшем возрасте у детей, по различным причинам не получавших грудного молока.

Количество научных исследований, подтверждающих эффективность применения у детей на искусственном вскармливании смесей на основе частично гидролизованного белка для профилактики аллергии, продолжает увеличиваться. Свообразным «флагманом» этих работ служит исследование GINI (German Infant Nutrition Intervention study) — самое масштабное (более 2,5 тыс. детей на момент начала работы) независимое исследование, посвященное изучению эффективности различных смесей в профилактике аллергии у детей из группы риска. Промежуточные итоги наблюдения за детьми через 3, 6 и 10 лет от начала исследования последовательно подтверждали эффективность смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка в значимом снижении риска атопического дерматита [16–18]. В начале текущего года были опубликованы результаты 15-летнего наблюдения за детьми, участвовавшими в исследовании GINI [19]. Эффективность смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка в снижении риска развития атопического дерматита была подтверждена и в этом временном интервале: риск развития атопического дерматита в группе детей, получавших смесь 15 лет назад, снижалась на 38%. В этой возрастной группе впервые был получен эффект в отношении снижения частоты не только кожных, но и респираторных проявлений аллергии: в группе детей, получавших смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка, на 33% снижался риск развития аллергического ринита.

Помимо доказанной эффективности конкретной смеси на основе частично гидролизованного белка (NAN гипоаллергенный) в снижении риска развития атопического дерматита, исследование GINI дало неожиданный результат, позволивший полностью пересмотреть подходы к выбору смеси для профилактики аллергии. Изначально в исследование были включены четыре смеси: стандартная, на основе негидролизованного белка; смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка; смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка и смесь на основе высокогидролизованного казеина. Профилактическая эффективность, как отмечено выше, была продемонстрирована для частичного гидролизата, но не только для него. Второй смесью, показавшей не меньшую эффективность (как в отношении кожных, так и респираторных проявлений аллергии через 15 лет), неожиданно стал казеиновый гидролизат, причем его профилактическая эффективность также сохранялась на протяжении всего времени наблюдения за детьми, участвовавшими в исследовании. А вот смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка не показала значимой эффектив-

ности в снижении риска развития аллергии ни на одном из этапов проведения работы, как и смесь на основе интактного белка.

Эти неожиданные результаты становятся объяснимыми, учитывая описанные выше механизмы формирования оральной толерантности. Вид белка, степень гидролиза и технология его получения определяют «пептидный пейзаж» гидролизата и, соответственно, его эффективность (или неэффективность) в формировании оральной толерантности. Данные о различиях в эффективности разных гидролизатов легли в основу регуляторных документов, регламентирующих состав детских молочных смесей. Профилактическим гидролизатом в них отведено отдельное место, что лишним раз подтверждает значимость и необходимость дифференцированного подхода к выбору смесей для снижения риска развития аллергии у ребенка. Опубликованный в 2016 г. текст нового регуляторного документа Европейской комиссии [20] в разделе 2.3 «Детские молочные смеси, произведенные на основе гидролизованных белков», помимо минимального и максимального количества белка определяет и конкретные требования к белку, который должен использоваться в составе профилактических гидролизатов:

«2.3.1. Источник белка

Деминерализованная молочная сыворотка, полученная из коровьего молока путем энзиматической преципитации с использованием химозина, состоящая:

- а) из 63% изолята сывороточных белков, свободных от казеин-гликомакропептида и
- б) 37% концентрата сывороточных белков.

2.3.2. Обработка белка

Двухступенчатый гидролиз с использованием трипсина с тепловой обработкой (в течение 3–10 мин при температуре от 80 до 100°C) в промежутке между двумя ступенями гидролиза».

Эти рекомендации дополняют опубликованные ранее требования Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) к профилактическим гидролизатам: «Критерии, описанные в отношении профилактических гидролизатов в

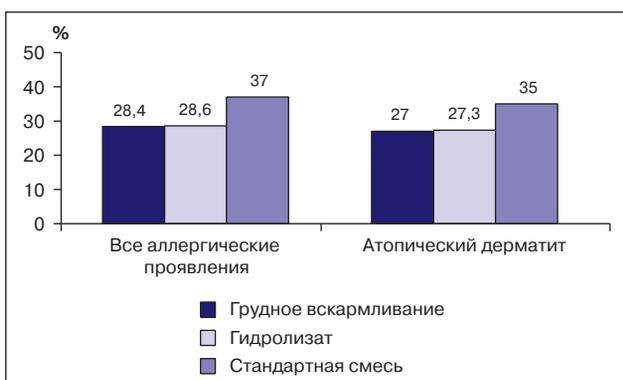
Директиве 2006/141/ЕС, не могут сами по себе служить критерием эффективности смеси в снижении риска развития аллергии к белкам коровьего молока. Необходимо проведение клинических исследований для подтверждения способности конкретной смеси снижать в ближайшей или долгосрочной перспективе риск развития аллергии у детей из группы риска по развитию аллергии, не получающих грудного молока» [21]. Данные о неодинаковой профилактической эффективности смесей на основе частично гидролизованного белка подтверждают и в рекомендациях профессиональных педиатрических сообществ [22]. Столь детальные требования к источнику и способу гидролиза белка, а также требования к проведению клинических исследований, подтверждающих профилактическую эффективность каждой конкретной смеси, свидетельствуют о разнородности группы «профилактических гидролизатов» с точки зрения способности отдельных смесей значимо снижать риск развития аллергии у детей на искусственном вскармливании.

В реальной жизни определить группу риска по развитию аллергии можно лишь тогда, когда точно известен аллергологический анамнез родителей и/или ближайших родственников ребенка. Отсутствие (чаще всего — со слов родителей) аллергических заболеваний в семье не позволяет исключить риск развития аллергии у ребенка: даже в случаях подтвержденного отсутствия аллергии у родителей риск ее развития у ребенка все равно сохраняется; предрасположенность к аллергии у родителей может реализоваться в виде конкретного заболевания уже после рождения ребенка. В последние годы целесообразность назначения смесей на основе частично гидролизованного белка всем здоровым детям вне связи с наличием или отсутствием риска по развитию аллергической патологии обсуждается специалистами детскими диетологами и педиатрами. В некоторых медицинских центрах эта практика уже взята на вооружение: таким образом удается избежать назначения смеси на основе цельного белка коровьего молока детям, степень риска развития аллергии у которых неясна или не установлена [23].

Целесообразность такой практики подтверждается и результатами научных исследований. В декабре 2015 г. были опубликованы результаты крупного исследования с участием 1773 детей без разделения на группы риска по развитию аллергии [24]. Матери во время беременности получили консультации по рациональному питанию, а их дети после рождения были разделены на 3 группы в зависимости от вида вскармливания в первые 4 мес жизни. В итоге, 653 ребенка получали смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка (NAN HA 1), 246 — искусственное или смешанное (объем грудного молока менее 30% от суточного объема питания) вскармливание с использованием стандартной молочной смеси, 874 — исключительно грудное вскармливание. За детьми наблюдали на протяжении первых 12 мес жизни, регистрируя появления симптомов аллергии. Результаты исследования приведены на рис. Помимо подтверждения профилактической эффективности смеси NAN HA 1, результаты этого исследования дополнительно свидетельствуют о целесообразности назначения профилактического гидролизата с доказанной эффективностью всем детям на искусственном вскармливании.

Рис. Частота аллергических проявлений в исследуемых группах (адаптировано из [24])

Fig. The frequency of allergic reactions in the studied groups (adapted from [24])



Примечание. Частота всех аллергических проявлений и атопического дерматита в группе детей, получавших стандартную смесь, была значимо ($p < 0,05$) выше в сравнении с группами детей, получавших гидролизат или грудное молоко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты продолжающихся исследований иммунологических процессов, лежащих в основе феномена оральной толерантности, подтверждаются возможность снижения риска формирования аллергии к белкам коровьего молока у детей на искусственном вскармливании с помощью смесей на основе гидролизованного белка. Становится понятной роль источника белка и технологии гидролиза как факторов, определяющих эффективность таких смесей, а также необходимость проведения клинических исследований, подтверждающих эту эффективность в реальных условиях. В связи с этим попытки анализировать гидролизаты как единую и «гомогенную» группу продуктов с целью определения их профилактической эффективности будут приносить лишь «скромные» результаты. Очевидными они

станут лишь при исследовании способности отдельных смесей значимо снижать риск развития аллергии, а существование таких смесей уже сейчас вселяет надежду на реальную возможность такого снижения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Нестле Россия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор является сотрудником компании ООО «Нестле Россия».

ORCID

С. Е. Украинцев <http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):334–339. doi: 10.1111/apa.12902.
2. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD000133. doi: 10.1002/14651858.CD000133.pub3.
3. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol.* 1953;7:320–328.
4. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, et al. Differential distribution of CD4(+)CD25(bright) and CD8(+)CD28 T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. *Placenta.* 2006;27 Suppl A:S47–S53. doi: 10.1016/j.placenta.2005.11.008.
5. Schumacher A, Zenclussen AC. Regulatory T cells: regulators of life. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):158–170. doi: 10.1111/aji.12238.
6. Szeffalus Z, Loibichler C, Pichler J, et al. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res.* 2000;48(3):404–407. doi: 10.1203/00006450-200009000-00024.
7. Ziegler RS, Friedman NJ. The relationship of breastfeeding to the development of atopic disorders. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2006;57:93–105. doi: 10.1159/000091067.
8. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA.* 2001;285(13):1746–1748. doi: 10.1001/jama.285.13.1746.
9. Jarvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):69–78. doi: 10.1111/cea.12228.
10. Blackburn HK, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. Asthma in pregnancy. *World J Pharmacol.* 2014;3(4):56–71. doi: 10.5497/wjp.v3.i4.56.
11. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003741. doi: 10.1002/14651858.CD003741.pub4.
12. Miron N, Cristea V. Enterocytes: active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):405–412. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04523.x.
13. Turner JR. Intestinal mucosal barrier in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):799–809. doi: 10.1038/nri2653.
14. Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, et al. Human thymic stromal lymphoprotein promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol.* 2004;5(4):426–434. doi: 10.1038/ni1048.
15. Azizi A, Kumar A, Diaz-Mitoma F, Mestecky J. Enhancing oral vaccine potency by targeting intestinal M cells. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001147. doi: 10.1371/journal.ppat.1001147.
16. von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):533–540. doi: 10.1067/mai.2003.101.
17. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann V, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(3):180–187.
18. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1565–1573. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.006.
19. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas — the GINI Study. *Allergy.* 2016;71(2):210–219. doi: 10.1111/all.12790.
20. eur-lex.europa.eu [Internet]. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance) [cited 2016 Sep 19]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32016R0127>.
21. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2014;12(7):3760. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
22. Greer FR, Sicherer SH, Burks W, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183–191. doi: 10.1542/peds.2007-3022.
23. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle East Consensus Statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(2):61–73. doi: 10.5223/pghn.2014.17.2.61.
24. Wen S, Zhijian W, Mei Z. Preventive effect of prenatal education and partially hydrolyzed whey formula of infantile allergy: a prospective study. *Chin J Perinat Med.* 2015;(12):18.

О.Л. Лукоянова¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, И.А. Беляева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.В. Яцык¹,
Е.В. Щепкина⁴, У.М. Лебедева⁵, В.И. Фурцев⁶, Я.Я. Яковлев⁷, Л.Н. Софронова⁸, Л.А. Даутова⁹,
О.В. Нодвикова¹⁰, А.Л. Карпова¹¹, Н.В. Ключева¹²

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

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

⁴ ООО «ДиректИнфо», Москва, Российская Федерация

⁵ НИИ здоровья ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Амосова», Якутск, Российская Федерация

⁶ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

⁷ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

¹⁰ Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

¹¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

¹² Детская городская поликлиника № 4, Астрахань, Российская Федерация

Информированность родителей, медицинских работников и консультантов по грудному вскармливанию в вопросах донорства грудного молока: результаты опроса

Контактная информация:

Лукоянова Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 132-26-00, e-mail: anlouk@yandex.ru

Статья поступила: 11.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

В настоящее время в России отсутствует практика применения донорского молока в медицинских учреждениях, в то время как за рубежом это является распространенной технологией выхаживания недоношенных и маловесных новорожденных детей. **Цель исследования:** изучить информированность родителей детей в возрасте до 1 года, медицинских работников и консультантов по грудному вскармливанию в вопросах донорства грудного молока.

Методы. Проведено выборочное анкетирование. **Результаты.** В исследовании приняли участие 2332 респондента из 13 медицинских учреждений 11 населенных пунктов, расположенных в 6 федеральных округах Российской Федерации, из них 1134 матери, 413 отцов, 692 медицинских работника, 93 консультанта по грудному вскармливанию. Из числа опрошенных 1007 (65,1%) родителей (матерей и отцов) и 541 (68,9%) специалист (медицинские работники и консультанты по вскармливанию) считают полезным кормление больного новорожденного донорским грудным молоком при отсутствии молока у матери. Только 609 (39,4%) родителей и 363 (46,2%) профессионала согласились бы на использование донорского молока у своего ребенка при отсутствии или недостатке материнского. Безопасным донорское молоко считает лишь 1/3 опрошенных — 560 (36,2%) родителей и 259 (33,0%) профессионалов. Слышали какую-либо информацию о банках грудного молока и считают целесообразным создание таких банков соответственно 565 (36,5%) и 1013 (65,5%) родителей и 475 (60,5%) и 449 (57,2%) профессионалов. Большинство опрошенных матерей (830; 73,2%) хотели бы стать донором грудного молока, а 219 (53%) отцов одобрили бы донорство своей жены. **Заключение.** Выявлена невысокая информированность участников опроса о пользе и безопасности донорского молока. Вместе с тем большинство матерей готовы стать донорами грудного молока. Более половины опрошенных родителей и профессионалов создание банка считают целесообразным.

Ключевые слова: грудное вскармливание, донорское молоко, банк донорского грудного молока.

(Для цитирования: Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Беляева И. А., Намазова-Баранова Л. С., Яцык Г. В., Щепкина Е. В., Лебедева У. М., Фурцев В. И., Яковлев Я. Я., Софронова Л. Н., Даутова Л. А., Нодвикова О. В., Карпова А. Л., Ключева Н. В. Информированность родителей, медицинских работников и консультантов по грудному вскармливанию в вопросах донорства грудного молока: результаты опроса. *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15 (6): 610–618. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1659)

ОБОСНОВАНИЕ

Международные инициативы по охране и поддержке грудного вскармливания предполагают внедрение новых технологий, направленных на увеличение распространенности грудного вскармливания с целью снижения детской смертности, заболеваемости и формирования физически и духовно здорового общества. Инициатива ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку», провозглашенная в 1991 г. и продемонстрировавшая высокую эффективность в вопросах распространения грудного вскармливания, осуществляется на сегодняшний день более чем в 157 странах мира [1]. В России в этой инициативе участвуют 52 субъекта, и каждые пятью родами проходят в клиниках, имеющих статус «Больница, доброжелательная к ребенку» [1].

Широкое распространение во всем мире получила технология использования донорского грудного молока, также имеющая своей целью продвижение грудного вскармливания. Следует отметить, что эта методика имеет многовековую историю развития и ранее практиковалась в виде института кормилиц. В современном мире она представлена банками донорского грудного молока, первый из которых был организован в Вене в 1909 г. [2]. В настоящее время в мире функционирует уже более 500 таких банков [2]. Во многих странах мира применение донорского молока на протяжении многих десятилетий является рутинной технологией при выхаживании недоношенных и маловесных новорожденных детей [2].

В нашей стране в 60–70-е гг. XX в. существовали «донорские пункты» для сбора излишков грудного моло-

ка у лактирующих матерей с последующей передачей его нуждающимся детям. В 80-е гг. отмечены попытки научно обосновать микробиологические и иммунологические критерии создания банка грудного молока для недоношенных новорожденных детей [3]. Однако в связи с трудностями в организации контроля качества такого молока и быстрым развитием индустрии детских молочных смесей подобная деятельность не получила последующего развития в Российской Федерации. Кроме того, в нашей стране отмечается определенная настороженность в отношении применения донорского молока [4]. В основе неприязни к нему могут лежать исторические и культурные причины, что зачастую приводит к осуждению «молочной» помощи женщин друг другу [4].

Передача донорского молока от женщин детям трактуется медицинским сообществом как обмен другими физиологическими жидкостями, или донорство тканей. Поскольку практика переливаний или трансплантации органов регулируется государством и медицинскими властями, общество должно воспринимать грудное молоко как еще одну физиологическую жидкость, обмен которой требует самого строгого контроля. По нашему мнению, медицинские работники должны предостерегать родителей от использования интернета с целью поиска донорского грудного молока. В отличие от передачи молока «из рук в руки» или через пункты донорского молока банк имеет высокий уровень безопасности и является специальной структурой, созданной для сбора, проверки, обработки, хранения и распределения донорского грудного молока среди новорожденных, лишенных материнского

Olga L. Lukoyanova¹, Tatyana E. Borovik^{1, 2}, Irina A. Belyaeva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Galina V. Yatsyk¹, Elena V. Shepkina⁴, Ulyana M. Lebedeva⁵, Vladimir I. Phurtsev⁶, Yakov Ya. Yakovlev⁷, Lyudmila N. Sophronova⁸, Liliانا A. Dautova⁹, Olga V. Nodvikova¹⁰, Anna L. Karpova¹¹, Nonna V. Klyueva¹²

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

⁴ DirectInfo LLC, Moscow, Russian Federation

⁵ Research Institute of Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Amosov North-Eastern Federal University", Yakutsk, Russian Federation

⁶ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁷ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

¹⁰ Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

¹¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

¹² City Children's Clinic No. 4, Astrakhan, Russian Federation

Milk Donation Awareness of Parents, Health Workers and Lactation Consultants: Survey Findings

Background. Today, in Russia there is no practice of using donor milk in hospitals, while abroad it is a common technique of caring for premature and low-weight infants. **Objective:** Our aim was to study the milk donation awareness of parents of children under the age of 1, health workers and lactation consultants. **Methods.** A sample survey was carried out. **Results.** The study involved 2,332 respondents from 13 medical institutions in 11 cities and towns located in 6 federal districts of the Russian Federation, including 1,134 mothers, 413 fathers, 692 health workers, and 93 lactation consultants. 1,007 (65.1%) parents (mothers and fathers) and 541 (68.9%) specialists (health workers and lactation consultants) believe that feeding of a sick newborn with donor milk is useful in the absence of breast milk. Only 609 (39.4%) parents and 363 (46.2%) professionals would agree to use donor milk for their children in the absence or lack of mother's milk. Only 1/3 of the respondents — 560 (36.2%) parents and 259 (33.0%) professionals — believe that donor milk is safe. 565 (36.5%) parents and 475 (60.5%) professionals have heard something about breast milk banks and 1,013 (65.5%) parents and 449 (57.2%) professionals believe that the establishment of such banks is reasonable. Most of the mothers (830; 73.2%) involved in the study would agree to become breast milk donors, and 219 (53%) fathers would approve their wives' decision to become donors. **Conclusion.** The study has revealed low respondents' awareness of the use and safety of donor milk. However, most of the mothers are willing to become breast milk donors. More than half of the parents and professionals involved in the study believe that it is reasonable to create milk banks. **Key words:** breastfeeding, donor milk, breast milk donor bank.

(For citation: Lukoyanova Olga L., Borovik Tatyana E., Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Yatsyk Galina V., Shepkina Elena V., Lebedeva Ulyana M., Phurtsev Vladimir I., Yakovlev Yakov Ya., Sophronova Lyudmila N., Dautova Lilianna A., Nodvikova Olga V., Karpova Anna L., Klyueva Nonna V. Milk Donation Awareness of Parents, Health Workers and Lactation Consultants: Survey Findings. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 610–618. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1659)

молока и нуждающихся в донорском молоке по особым медицинским показаниям.

Предполагается, что создание сети банков донорского молока в нашей стране будет способствовать профилактике серьезных последствий перинатальной патологии, отдаленных метаболических расстройств, повысит качество жизни и социальную адаптацию пациентов и их семей, позволит сократить уровень младенческой смертности.

В 2014 г. в Научном центре здоровья детей (Москва) на базе отделения для недоношенных детей совместно с отделением питания здорового и больного ребенка был открыт первый в России банк донорского грудного молока. Инициатива была реализована под эгидой Союза педиатров России и при поддержке бренда Philips Avent — ведущего эксперта в сфере производства продукции для грудного вскармливания. Для открытия банка были получены разрешающие документы Роспотребнадзора, позволяющие приступить к работе в рамках пилотного проекта с целью анализа эффективности и безопасности настоящей технологии. На современном этапе банк донорского молока в НЦЗД является закрытой непубличной структурой, воспользоваться которой могут только пациенты Центра. Донорами выступают кормящие матери, находящиеся в клинических подразделениях Центра вместе со своими детьми. Предварительные результаты работы первого российского банка молока были представлены на 3-й международной конференции Европейской ассоциации банков молока (European Milk Bank Association, EMBA), прошедшей в Лионе в 2015 г., после чего банк был включен в европейскую базу данных банков грудного молока (<http://europeanmilkbanking.com/>).

Эффективность использования донорского грудного молока подтверждена многочисленными исследованиями. Показано, в частности, что для недоношенных и маловесных новорожденных, лишенных материнского молока, особенно важно получение донорского грудного молока с первых дней жизни. В результате удается значимо снизить риск развития таких часто встречающихся серьезных заболеваний, как некротизирующий энтероколит, сепсис, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных [5–7]. Однако осведомленность российских граждан о пользе и безопасности донорского молока остается невысокой [4].

Целью нашего исследования было проанализировать степень информированности населения, проживающего в разных регионах России, в вопросах донорства грудного молока.

МЕТОДЫ

Исследование, проведенное в Москве в 2015 г. путем опроса матерей, отцов и медицинских работников [4], является частью настоящего исследования.

Дизайн исследования

Для проведения анкетирования сформирована систематическая выборка. Были опрошены молодые родители — каждая третья мама и каждый третий отец, посетившие кабинет врача на момент проведения опроса, если опрос проводился в детской поликлинике. В случае если родители находились в стационаре в период госпитализации ребенка, анкеты раздавались по списку госпитализированных. Списки были упорядочены по возрасту. Принять участие в опросе предлагали каждому третьему родителю. Первого опрашиваемого определяли случайным образом (использовали программу Excel функцию RANDBETWEEN).

Среди медработников был опрошен каждый третий, среди консультантов по грудному вскармливанию — также каждый третий. Списки медработников и консультантов (ФИО и возраст), работающих в данном учреждении, получе-

ны в отделах кадров. Список упорядочивался по возрасту — от самых молодых к самым старшим, после чего каждый третий респондент по этому списку был опрошен. Первый опрашиваемый также определялся случайным образом.

Критерии соответствия

В исследование включали:

- матерей, имеющих хотя бы одного ребенка первого года жизни;
- отцов, имеющих хотя бы одного ребенка первого года жизни;
- медицинских работников (средний медицинский персонал и врачи);
- консультантов по грудному вскармливанию.

В исследование не включали родителей, имеющих на момент проведения опроса детей старше 1 года.

Условия проведения

Исследование проводилось в 11 населенных пунктах 6 федеральных округов (ФО) Российской Федерации: Центральном (Москва, Ярославль), Южном (Астрахань), Сибирском (Красноярск, Норильск, Чита, Кызыл, Новокузнецк), Северо-Западном (Санкт-Петербург), Приволжском (Уфа), Дальневосточном (Якутск, Среднеколымск, поселок Нижний Бестях Мегино-Кангаласского района). В опросе приняли участие 13 лечебно-профилактических учреждений (родильные дома, детские городские поликлиники, районные детские клинические больницы, перинатальные центры). Медицинские работники заполняли анкеты непосредственно на рабочем месте, родителям предоставлялась возможность заполнения опросного листа как во время врачебного приема, так и во время госпитализации или посещения ребенка.

Вопросы для анкетирования

Участникам анкетирования было предложено ответить (варианты: «да», «нет» или «не знаю») на следующие вопросы.

Общие вопросы

- Ваш возраст.
- Число детей в семье.
- Какое питание, на Ваш взгляд, является идеальным для ребенка первых месяцев жизни?
- Если бы у Вас был выбор, что бы Вы посоветовали маме для кормления ребенка при отсутствии у нее грудного молока? (для врачей/медсестер).
- Кормили ли Вы своего ребенка грудью? (для матерей и медработников).
- Сцеживались ли Вы во время лактации? (для матерей и медработников).
- Кормили ли Вы своего ребенка сцеженным грудным молоком? (для матерей и медработников).

Применение и безопасность донорского молока

- Считаете ли Вы полезным кормление больного новорожденного донорским грудным молоком при отсутствии молока у его матери?
- Если бы у Вас не было грудного молока для своего ребенка, но Вы очень хотели бы кормить его грудным молоком, чтобы Вы для него выбрали? (для матерей и медработников).
- Как Вы считаете, кому может быть полезно донорское молоко при отсутствии материнского?
- Согласились ли бы Вы на использование донорского молока у своего ребенка при отсутствии или недостатке материнского молока?
- Считаете ли Вы безопасным применение донорского молока в питании детей?

- Если бы Вы знали, что донорское молоко безопасно и сохраняет основные преимущества грудного вскармливания, то согласились ли бы Вы на использование донорского грудного молока у своего ребенка?

Банки донорского грудного молока

- Если бы у Вас была возможность (наличие излишка грудного молока), стали ли бы Вы донором грудного молока? (для матерей и медработников).
- Слышали ли Вы о банках грудного молока?
- Считаете ли Вы нужным создание банков грудного молока в России?
- Как Вы считаете, донорство/донорское молоко должно быть платным?
- Если Вы ответили, что получение донорского молока из банка должно быть платным, то кто должен за это платить?

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 от 09.09.2015 г.).

Статистический анализ

Расчет необходимого размера выборки предварительно не проводился. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS 19.0 (SPSS Inc., США). Количественные показатели представлены с указанием медиан (25-й; 75-й процентиля). Для статистической обработки данных был использован критерий хи-квадрат для несвязанных выборок и критерий Мак-Немара — для связанных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование было включено 2332 респондента. Почти половина респондентов представляли Сибирский федеральный округ, каждый пятый — Дальневосточный, по 10% участников были из Центрального и Приволжского федеральных округов, по 5% — из Северо-Западного и Южного. Больше всего респондентов — каждый третий — было из Новокузнецка (табл.).

Матери составили почти половину (1134 человека, 49%) всех опрошенных, 1/3 участников (692 человека, 30%) были врачами или медицинскими сестрами, 1/5 (413 человек, 18%) составили отцы. В отдельную

группу (93 человека, 4%) были выделены консультанты по грудному вскармливанию (Новокузнецк). Средний возраст матерей, принявших участие в опросе, составил 30 (19; 38) лет, отцов — 32 (19; 42) года, врачей/медсестер — 37 (20; 66) лет, консультантов — 33 (22; 58) года. Каждый участник ответил на все поставленные в анкете вопросы, выпадений не было.

Согласно ответам матерей, у 594 (52,4%) в семье было по одному ребенку. Самое больше число первородящих было в Красноярске (28 человек, 75,7%). В Республике Тыва 7 (18,8%) матерей имели по 4 ребенка и более. Кормили грудью 1054 (93%) женщины, при этом самый высокий процент кормящих грудью был в Норильске (38; 100%) и Новокузнецке (550; 99%), Ярославле (52; 96,2%), Астрахани (33; 94,2%) и Тыве (32; 94%). Самый низкий процент кормящих матерей среди опрошенных отмечался в Москве (20; 64,5%) и Санкт-Петербурге (32; 71,1%). Сцеживание в период лактации применяли 660 (58,2%) всех матерей. Сцеженным грудным молоком кормили 512 (45,2%) матерей, причем большинство этих женщин были из Москвы (73,7%) и Санкт-Петербурга (62,2%).

На вопрос «Какое питание является идеальным для ребенка первых месяцев жизни?» большинство респондентов всех групп выбрали ответ «грудное молоко»: 1522 (98,4%) родителя и 757 (97,7%) профессионалов. Молочную смесь как идеальное питание выбрали 4% матерей из Читы, 3% матерей из Москвы, 7% отцов из Якутии, 6% отцов из Астрахани. Однако самым высоким процентом ответов на этот вопрос оказался среди медработников из Уфы — 14%.

Результаты опроса

Применение и безопасность донорского молока

Кормление больного новорожденного ребенка донорским грудным молоком при его отсутствии у матери считают полезным 1007 (65,1%) родителей и 541 (68,9%) профессионалов. При этом среди консультантов этот процент оказался значительно выше по сравнению с матерями ($p < 0,001$), отцами ($p < 0,001$) и медработниками ($p < 0,001$) (рис. 1). Самый высокий процент матерей, положительно ответивших на этот вопрос, был выявлен среди участниц из Новокузнецка (86,7%), один из самых низких — 23,5% — среди матерей из Тывы (рис. 2). В то же время среди отцов из Тывы этот процент оказался значительно выше по сравнению с ответами матерей из этой республики ($p = 0,013$).

Большее число матерей, кормивших своего ребенка грудью (780; 68,8%), считает донорское молоко полез-

Таблица. Распределение участников исследования по населенным пунктам и медицинским учреждениям

Населенный пункт	Медицинские учреждения	Доля участников (n = 2332)	
		Абс.	%
Москва	Детская городская поликлиника № 118	91	3,9
Санкт-Петербург	Детская городская больница № 17	115	4,9
Якутия	Детская городская поликлиника № 1 (Якутск)	150	6,4
	Верхоянская центральная районная больница (Среднеколымск)	150	6,4
	Центральная районная больница (пос. Нижний Бестях)	150	6,4
Красноярск	Городская детская больница № 8	109	4,7
Чита	Детская городская поликлиника № 3	183	7,7
Норильск	Городская детская больница	72	3,1
Республика Тыва	Районная детская больница (Кызыл)	116	4,9
Новокузнецк	Городская детская клиническая больница № 4	752	32,2
Ярославль	Областной перинатальный центр	109	4,6
Уфа	Клинический родильный дом № 4	235	10,1
Астрахань	Детская городская поликлиника № 4	100	4,3

ным по сравнению с матерями, не кормившими грудью (487, или 43%; $p < 0,001$). Среди кормивших грудью почти в два раза меньше матерей, считающих применение донорского молока в питании детей безопасным, по сравнению с матерями, не кормивших грудью — 202 (17,9%) и 416 (36,7%) соответственно ($p < 0,001$).

Большинство медицинских работников из Астрахани (30; 93,8%) и Москвы (22; 80%) считают донорское молоко полезным в кормлении больного новорожденного ребенка при отсутствии материнского, в то время как в Норильске только 1/3 медработников (14; 29,6%) ответили на этот вопрос положительно (рис. 3).

Рис. 1. Распределение ответов на вопрос «Считаете ли Вы полезным кормление больного новорожденного ребенка донорским грудным молоком при отсутствии молока у его матери?»

Fig. 1. Distribution of answers to the question "Do you believe that feeding of a sick newborn baby with donor breast milk is useful when a mother has no milk?"

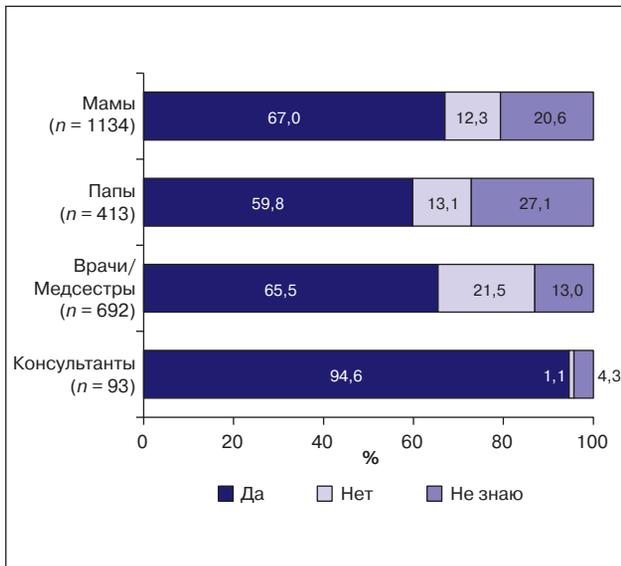
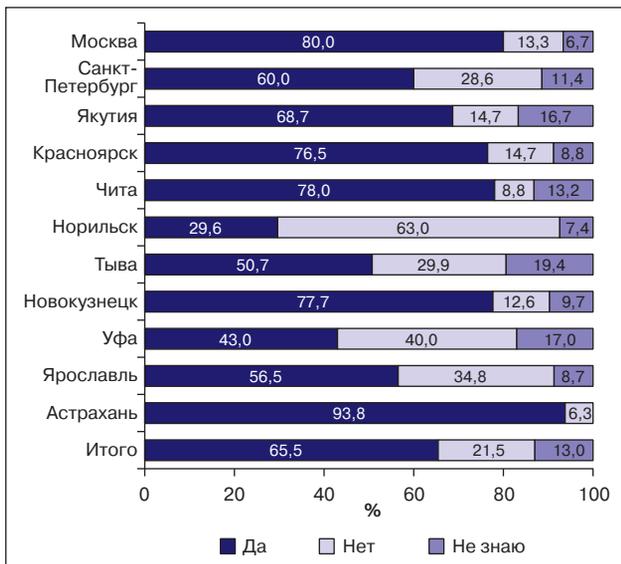


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос «Считаете ли Вы полезным кормление больного новорожденного ребенка донорским грудным молоком при отсутствии молока у его матери?» (врачи/медсестры, n = 692)

Fig. 3. Distribution of answers to the question "Do you believe that feeding of a sick newborn baby with donor breast milk is useful when a mother has no milk?" (doctors/nurses, n = 692)



Не более 40% матерей, отцов и медработников согласились бы на использование донорского молока у своего ребенка при отсутствии или недостатке материнского (рис. 4). При этом среди них не было выявлено значимого отличия между количеством положительных ответов ($p = 0,312$). Самый высокий процент положительных ответов на этот вопрос оказался у консультантов по грудному вскармливанию — 85; 91,4% (см. рис. 4).

В то же время отмечено значимое повышение количества положительных ответов на этот вопрос среди матерей ($p < 0,001$), отцов ($p < 0,001$) и медработников ($p < 0,001$) при условии наличия у них соответствующих знаний о безо-

Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Считаете ли Вы полезным кормление больного новорожденного ребенка донорским грудным молоком при отсутствии молока у его матери?» (матери, n = 1134)

Fig. 2. Distribution of answers to the question "Do you believe that feeding of a sick newborn baby with donor breast milk is useful when a mother has no milk?" (mothers, n = 1134)

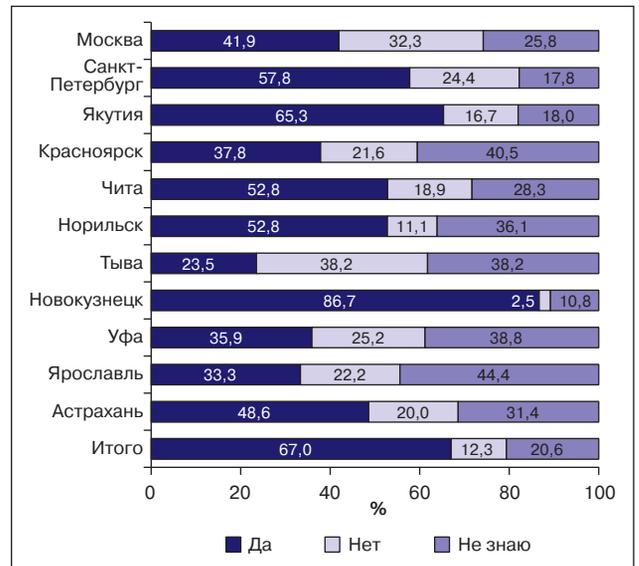
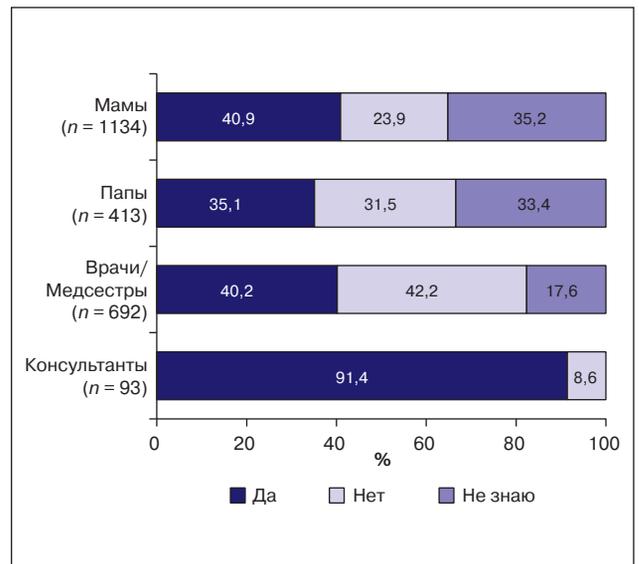


Рис. 4. Распределение ответов на вопрос «Согласились ли бы Вы на использование донорского молока у своего ребенка при отсутствии или недостатке материнского молока?»

Fig. 4. Distribution of answers to the question "Would you agree to give donor milk to your child in the absence or lack of the mother's breast milk?"



пасности и пользе донорского молока (рис. 5). Около 40% матерей из Санкт-Петербурга, Якутии и Новокузнецка согласились бы на использовании донорского молока у своего ребенка. В два раза меньше положительных ответов было дано матерями из Ярославля, Тывы и Красноярска (рис. 6). Среди отцов наибольшее число положительных ответов дали мужчины из Санкт-Петербурга (57,1%), наименьшее — из Ярославля (21,9%; $p = 0,003$).

Значительно различались ответы на этот вопрос среди медработников в зависимости от города проживания. Так, если в Тыве, Норильске, Уфе и Ярославле только 1/5 часть опрошенных готова использовать донорское

молоко у своего ребенка, то в Астрахани 90,6% медработников ответили на этот вопрос положительно (рис. 7).

Безопасным донорское молоко считает лишь 1/3 опрошенных родителей и профессионалов — 560 (36,2%) и 259 (33,0%) соответственно; 318 (20,6%) — родителей и 215 (27,4%) профессионалов — не уверены в его безопасности. Остальные не смогли ответить на этот вопрос. Только 2 (2%) консультанта уверены в его безопасности.

Меньше всего матерей, уверенных в безопасности донорского молока, оказалось в Красноярске (5,4%). В то же время почти в 10 раз больше положительных ответов было дано матерями из Новокузнецка (рис. 8).

Рис. 5. Распределение ответов на вопрос «Если бы Вы знали, что донорское молоко безопасно и сохраняет основные преимущества грудного вскармливания, то согласились ли бы на использование донорского грудного молока у своего ребенка?»

Fig. 5. Distribution of answers to the question "If you knew that donor milk was safe and retained the main advantages of breast feeding, would you agree to give donor milk to your child?"

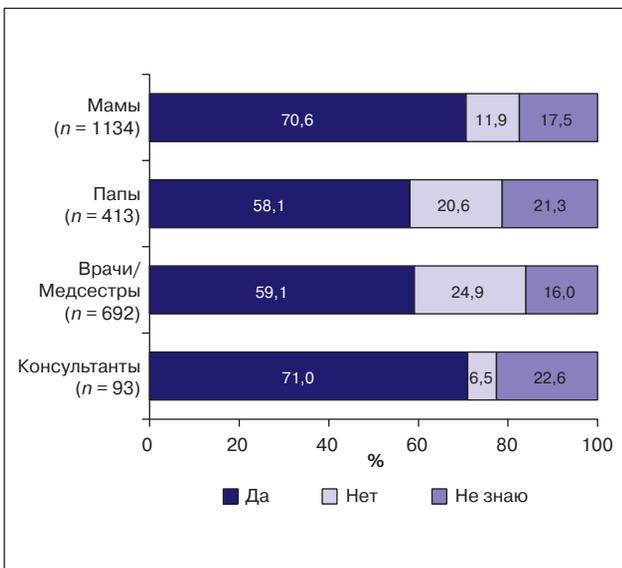


Рис. 6. Распределение ответов на вопрос «Согласились ли бы Вы на использование донорского молока у своего ребенка при отсутствии или недостатке материнского молока?» (матери, n = 1134)

Fig. 6. Distribution of answers to the question "Would you agree to give donor milk to your child in the absence or lack of the mother's breast milk?" (mothers, n = 1134)

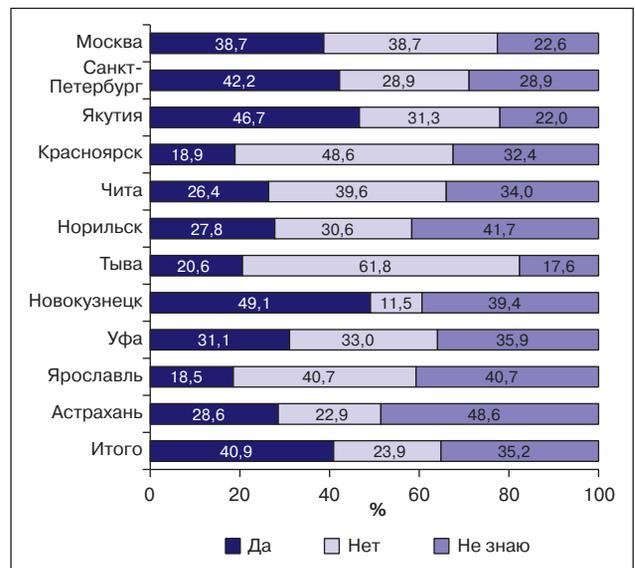


Рис. 7. Распределение ответов на вопрос «Согласились ли бы Вы на использование донорского молока у своего ребенка при отсутствии или недостатке материнского молока?» (врачи/медсестры, n = 692)

Fig. 7. Distribution of answers to the question "Would you agree to give donor milk to your child in the absence or lack of the mother's breast milk?" (doctors/nurses, n = 692)

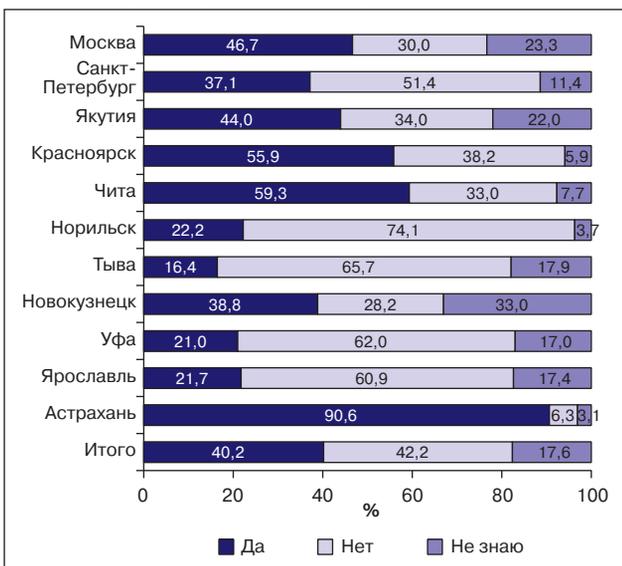


Рис. 8. Распределение ответов на вопрос «Считаете ли Вы безопасным применение донорского молока в питании детей?» (матери, n = 1134)

Fig. 8. Distribution of answers to the question "Do you believe that using donor milk in the diet of children is safe?" (mothers, n = 1134)

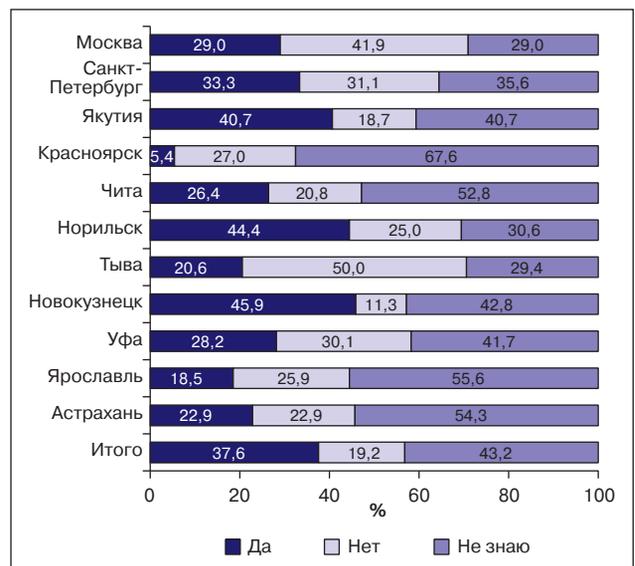


Рис. 9. Распределение ответов на вопрос «Считаете ли Вы безопасным применение донорского молока в питании детей?» (врачи/медсестры, $n = 692$)

Fig. 9. Distribution of answers to the question "Do you believe that using donor milk in the diet of children is safe?" (doctors/nurses, $n = 692$)

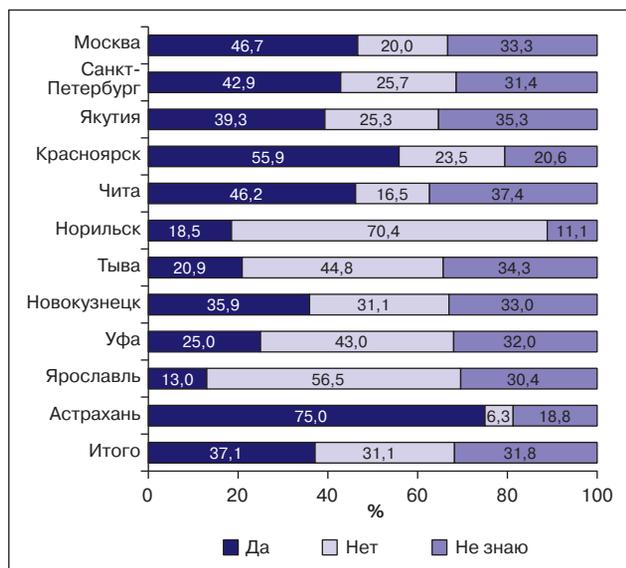
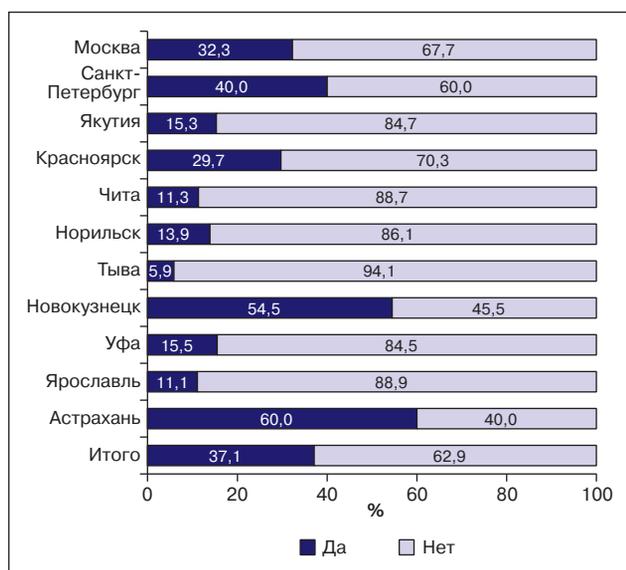


Рис. 11. Распределение ответов на вопрос «Слышали ли Вы о банках грудного молока?» (матери, $n = 1134$)

Fig. 11. Distribution of answers to the question "Have you heard of breast milk banks?" (mothers, $n = 1134$)



Среди медработников также не было единогласия в этом вопросе. Так, большинство медработников из Астрахани, более половины из Красноярска и только 1/10 часть из Ярославля дали положительный ответ на вопрос о безопасности донорского молока, при этом 1/3 всех опрошенных (220; 31,8%) медработников не знали, как ответить на это вопрос (рис. 9).

Банки донорского грудного молока (рис. 10).

Только 1/3 отцов (144 человека, 34,9%) и матерей (420 человек, 37,1%) знают о существовании этой технологии. Медработники и консультанты оказались значительно более осведомленными в данном вопросе: слышали о банках 75 (80,6%) консультантов и 400 (57,8%) медработников ($p = 0,000$, $p < 0,001$ соответственно; рис. 10). Значительно отличались ответы участ-

Рис. 10. Распределение ответов на вопрос «Слышали ли Вы о банках грудного молока?»

Fig. 10. Distribution of answers to the question "Have you heard of breast milk banks?"

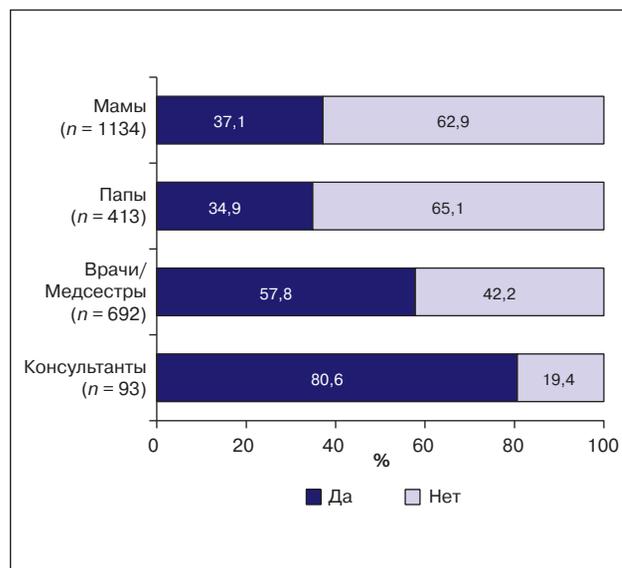
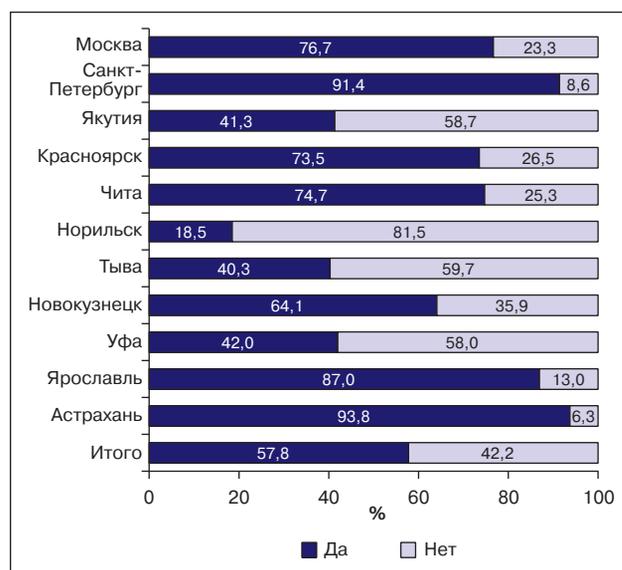


Рис. 12. Распределение ответов на вопрос «Слышали ли Вы о банках грудного молока?» (врачи/медсестры, $n = 692$)

Fig. 12. Distribution of answers to the question "Have you heard of breast milk banks?" (doctors/nurses, $n = 692$)



ников в зависимости от региона проживания. Так, если в Астрахани и Новокузнецке более половины всех опрошенных матерей слышали о банках, то в Тыве только 6% матерей положительно ответили на этот вопрос (рис. 11).

Более 40% отцов из Астрахани, Уфы, Норильска и Санкт-Петербурга слышали о банках грудного молока. Только 1/3 отцов из Москвы, населенных пунктов Якутии и Тывы, Красноярска, Читы, а также 1/5 часть из Ярославля знают об этой инициативе. Подавляющее большинство медработников из Москвы, Санкт-Петербурга, Красноярска, Читы, Ярославля, Астрахани были хорошо осведомлены в этом вопросе (рис. 12). В то же время в Норильске только 20% медработников слышали о банках донорского молока.

Создание банка считают целесообразным 1013 (65,5%) родителей и 449 (57,2%) профессионалов, при этом только половина медработников (366; 52,9%) и отцов

(204; 49,4%) поддерживают эту инициативу. Значительно больше положительных ответов по сравнению с медработниками дали консультанты ($p < 0,001$) и матери ($p < 0,001$). Среди медработников отмечалось самое большое количество отрицательных ответов на этот вопрос (130; 18,9%).

Оценивая ответы на этот вопрос среди медработников различных регионов, оказалось, что 60% опрошенных из Норильска и почти 1/3 из Ярославля и Тывы считают ненужным создание банков молока в РФ. Напротив, до 90% медработников из Астрахани и более 60% из Москвы, Санкт-Петербурга, Красноярска, Новокузнецка и Читы целиком поддерживают эту инициативу. Значительно больше положительных ответов дали на этот вопрос матери, кормившие своего ребенка грудью (72,9 против 50,6%; $p < 0,001$). Важно отметить, что среди тех респондентов (родители и профессионалы), кто слышал о банках грудного молока, по сравнению с теми, кто не имел такой информации, значительно большее число считают нужным их создание в России ($p < 0,001$).

До 1/3 опрошенных родителей и профессионалов (35,6 и 37,6% соответственно) считают, что донорство должно быть безвозмездным, и получение донорского молока из банка должно быть бесплатным. Около 40% опрошенных родителей и профессионалов (42,3 и 41,9% соответственно) считают, что донорство должно оплачиваться (преимущественно государством), но получение молока из банка должно быть бесплатным.

Большинство опрошенных матерей (830; 73,2%) хотели бы стать донором грудного молока, причем количество положительных ответов на этот вопрос было практически одинаковым во всех регионах за исключением Читы, в которой только 45,3% матерей согласились быть донорами. Число участников с положительным ответом было значительно больше среди матерей, кормивших грудью, по сравнению с теми, кто никогда не кормил своего ребенка грудью (74,6 против 54,4%; $p = 0,000$). Среди медработников донором грудного молока стало бы значительно меньше число участников опроса (399; 57,7%) по сравнению с ответами матерей ($p = 0,000$). При ответе на вопрос «Чем бы вы кормили ребенка при отсутствии у вас молока?» количество женщин, выбравших донорское молоко или молоко одной женщины-кормилицы, оказалось одинаковым. Больше половины отцов (219; 53%) одобрили бы донорство своей жены, причем в Москве и Санкт-Петербурге это количество достигло 77%.

Если бы у медработников была возможность выбора между донорским молоком и детской молочной смесью, то только 293 (42,3%) из них посоветовали бы молодой матери кормить ребенка донорским грудным молоком, остальные 399 (57,7%) выбрали бы молочную смесь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлена невысокая информированность участников опроса населения о пользе и безопасности донорского молока. Вместе с тем большинство матерей готовы стать донорами грудного молока. Более половины опрошенных родителей и профессионалов создание банка считают целесообразным.

Обсуждение основных результатов исследования

В современной зарубежной литературе исследование, посвященное изучению информированности населения по вопросам донорства грудного молока, немногочисленны по причине не только хорошей изученности этого вопроса во многих странах, но и наличия в них распространенной практики использования донорского грудного молока на протяжении длительного времени. Однако в единичных работах, посвященных этому вопросу, обнаруживается

большая настороженность матерей в отношении донорского молока, особенно в странах, в которых нет этой практики.

Так, согласно опросу, проведенному более 20 лет назад среди 680 кормящих женщин из Нигерии, большинство из них (70%) не стали бы применять донорское молоко для своего ребенка из-за боязни передачи различных заболеваний, генетических признаков и по религиозным соображениям. В то же время до 60% этих женщин стали бы донорами грудного молока, но только 38% опрошенных согласились бы принять донорское молоко из банка молока [8]. Интересны результаты опроса, проведенного среди 1042 женщин Турции, который показал, что половина опрошенных (49,9%) согласна с необходимостью создания банка донорского грудного молока в Турции, 42,4% женщин против этой инициативы; только 9,2% матерей стали бы донорами грудного молока и лишь 6,9% матерей готовы использовать донорское молоко из банка [9]. Следует отметить, что в Турции до сих пор нет ни одного банка донорского молока.

В то же время исследование, проведенное в южной Австралии, в которой также нет банков донорского молока, показало единодушно положительное отношение кормящих женщин к потенциальному донорству, а среди женщин, родивших больного или недоношенного ребенка, было выявлено позитивное отношение к получению донорского молока из банка при условии уверенности женщины в его безопасности и полезности для ребенка [10].

Высокая осведомленность в вопросах донорства грудного молока и положительное отношение к этой практике выявляется у респондентов, проживающих в стране, в которой существуют банки донорского молока. Так, опрос, проведенный в Канаде (где функционируют несколько таких банков), показал, что 91% опрошенных считают донорское молоко из банка первой альтернативой для кормления ребенка в случае отсутствия материнского молока, а основным преимуществом донорского молока перед молочными смесями считают снижение риска развития у ребенка некротического энтероколита (65% опрошенных), сепсиса (53%), а также лучшее усвоение питания (83%) [11].

Исследование, посвященное изучению мотивации участия в донорстве грудного молока у 36 женщин-доноров из Бразилии, выявило среди наиболее частых причин альтруизм и избыточную продукцию грудного молока [12]. В другом исследовании было показано, что существует отдельная категория доноров и реципиентов грудного молока, предпочитающая банкам грудного молока сотрудничество с конкретным человеком через интернет, считая процедуру участия в донорстве слишком сложной, а приобретение молока из банка дорогим [13].

В проведенном нами исследовании выявлена хорошая ориентированность всех участников в вопросах преимущества грудного вскармливания: подавляющее большинство респондентов в качестве идеального питания для ребенка выбрали грудное молоко. В то же время оказалось, что даже среди медработников нет полного единодушия во взглядах. Анализ опроса показал наличие разной степени информированности населения России о пользе и безопасности донорского молока в зависимости от региона проживания. Так, несмотря на то, что в целом по стране большинство участников опроса считают кормление больного новорожденного ребенка донорским грудным молоком полезным, были выявлены значительные колебания этого показателя по регионам.

Наличие большого количества участников, не уверенных в безопасности донорского молока, и малого числа, которые согласились бы на его использование у своего ребенка, свидетельствует о наличии определенной настороженности по отношению к донорскому молоку. В то же время выявлены существенные различия в количестве

положительных ответов на это вопрос среди матерей, отцов и медработников в зависимости от региона проживания, свидетельствующие не только о несходном уровне знаний людей, но и разных культурных и религиозных традициях. Важно отметить значимое повышение количества положительных ответов на этот вопрос среди всех участников при условии наличия у них соответствующих знаний, что говорит о важности предоставления достоверной информации о безопасности и пользе донорского молока.

Выявленный высокий процент среди всех опрошенных матерей, желающих стать донором, может говорить о неравнодушном отношении женщин к нуждающимся в грудном молоке большим детям и обнадёживающих перспективах добровольного донорства.

Очевидно, что любая пропаганда грудного вскармливания также положительно повлияет на отношение населения к вопросам донорства грудного молока, так как среди матерей, кормивших грудью, был выявлен значимо больший процент женщин, считающих донорское молоко полезным и желающих стать донором грудного молока, по сравнению с теми, кто не кормил своего ребенка грудью.

Консультанты по грудному вскармливанию оказались более ориентированными в вопросах пользы донорского грудного молока: среди них отмечался самый высокий процент участников, готовых использовать донорское молоко у своего ребенка, а также тех, кто слышал о банках донорского молока и считает нужным их создание в Российской Федерации. Выявленный низкий процент медработников, поддерживающих создание банков донорского молока в России, свидетельствует о том, что популяризация грудного вскармливания, включающая в себя аспекты донорства и безопасности применения донорского грудного молока, должна проводиться в первую очередь среди медработников, а также среди матерей и отцов.

Ограничения исследования

Наличие неодинакового по числу и возрасту участников выборки не позволило в полной мере дать объек-

тивную оценку полученным ответам участников опроса и однозначно судить о мнении жителей всей страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты опроса респондентов показали невысокую информированность населения о пользе и безопасности донорского молока. Значительная вариабельность ответов участников опроса в зависимости от региона их проживания может объясняться не только наличием разного уровня информированности населения, но и различными культурными и религиозными традициями. По нашему мнению, пропаганда грудного вскармливания, включающая практику добровольного донорства, будет способствовать формированию осознанного отношения населения к функционированию банков грудного молока в нашей стране.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке компании Philips.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. Л. Лукоянова, Т. Э. Боровик — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Nestle, Nutricia, Semper, Philips.

Л. С. Намазова-Баранова — конфликт интересов см. на сайте <http://pf.spr-journal.ru/jour/pages/view/Editorial>

И. А. Беляева — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Philips, Pigeon, Medela. Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О. Л. Лукоянова <http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

Т. Э. Боровик <http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Грудное вскармливание в современном мире»* / Под ред. Абольян Л.В., Полесского В.А. — М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова; 2016. — 106 с. [*Materialy II Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Grudnoe vskarmlyvanie v sovremennom mire»*. Ed by Abol'yan L.V., Poleskii V.A. Moscow: PMGMU im. I.M. Sechenova; 2016. 106 p. (In Russ).]
2. Беляева И.А., Лукоянова О.Л., Бомбардинова Е.П. и др. История создания и этапы организации первого российского банка донорского грудного молока // *Справочник фельдшера и акушерки*. — 2015. — №5 — С. 10–19. [Belyaeva IA, Lukoyanova OL, Bombardirova EP, et al. Istoriya sozdaniya i etapy organizatsii pervogo rossiiskogo banka donorskogo grudnogo moloka. *Spravochnik fel'dshera i akusherki*. 2015;(5):10–19. (In Russ).]
3. Бийбосунова Д.И. *Микробиологические и иммунологические критерии создания банка грудного молока для недоношенных новорожденных детей*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 1990. — 24 с. [Bibbosunova DI. *Mikrobiologicheskie i immunologicheskie kriterii sozdaniya banka grudnogo moloka dlya nedonoshennykh novorozhdennykh detei*. [dissertation abstract] Moscow; 1990. 24 p. (In Russ).]
4. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Необходимость и возможность создания банков донорского грудного молока в России: результаты социологического опроса в рамках пилотного проекта банка донорского молока на базе ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 145–154. [Lukoyanova OL, Borovik TE, Belyaeva IA, et al. The development of donated breast milk banks in Russia: necessity and possibilities. survey results within the pilot project of a donated breast milk bank powered by the Federal State Budgetary Scientific institution «Scientific Centre of Children's

- Health. *Current pediatrics*. 2015;14(1):145–154. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i1.1274.
5. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(3):F169–175. doi: 10.1136/adc.2005.089490.
6. de Silva A, Jones PW, Spencer SA. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):F509–513. doi: 10.1136/adc.2003.045682.
7. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F11–14. doi: 10.1136/fn.88.1.F11.
8. Ighogboja IS, Olarewaju RS, Odumodu CU, Okuonghae HO. Mothers' attitudes towards donated breastmilk in Jos, Nigeria. *J Hum Lact*. 1995;11(2):93–96. doi: 10.1177/089033449501100211.
9. Karadag A, Ozdemir R, Ak M, et al. Human milk banking and milk kinship: perspectives of mothers in a Muslim country. *J Trop Pediatr*. 2015;61(3):188–196. doi: 10.1093/tropej/fmv018.
10. Mackenzie C, Javanparast S, Newman L. Mothers' knowledge of and attitudes toward human milk banking in South Australia: a qualitative study. *J Hum Lact*. 2013;29(2):222–229. doi: 10.1177/0890334413481106.
11. Michael G, Antunes M, Shaik S, Turner J. Health practitioners knowledge, beliefs, and attitudes regarding the use of donor human milk in neonatal intensive care. *Matern Pediatr Nutr*. 2016;2:108. doi: 10.4172/mpn.1000108.
12. Alencar LC, Seidl EM. Breast milk donation: women's donor experience. *Rev Saude Publica*. 2009;43(1):70–77. doi: 10.1590/S0034-89102009000100009.
13. Gribble KD. Peer-to-peer milk donors' and recipients' experiences and perceptions of donor milk banks. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(4):451–461. doi: 10.1111/1552-6909.12220.

С.И. Мельник^{1,2}, Н.Н. Власов³, М.В. Пинеvская², Е.А. Орлова^{1,2}, С.В. Старевская^{1,2}, И.Ю. Мельникова¹¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев

Контактная информация:

Мельник Светлана Ивановна, ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: doc.melnik@yandex.ru

Статья поступила: 13.09.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) — причина орфанного заболевания, случаи которого достаточно хорошо описаны у взрослых пациентов, однако у детей они освещены лишь в единичных публикациях, при этом зачастую ограничены описанием поражений печени. В настоящей статье представлены результаты наблюдения 5 детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина, в числе которых 3 мальчика (гомозиготы по Z-аллели) и 2 девочки (носители PiMZ-фенотипа). Показано, что поражения легочной ткани у пациентов с дефицитом А1АТ дебютировали в возрасте 2 лет с признаками рецидивирующей бронхиальной обструкции и в 7 лет в виде эмфиземы легких. Повышение осведомленности практикующих врачей различных специальностей позволит улучшить диагностику указанной формы патологии и коморбидных с ней состояний.

Ключевые слова: дети, дефицит альфа-1-антитрипсина, эмфизема, цирроз.

(Для цитирования: Мельник С. И., Власов Н. Н., Пинеvская М. В., Орлова Е. А., Старевская С. В., Мельникова И. Ю. Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 619–624. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1660)

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) — причина орфанного заболевания, протекающего с поражением печени, эмфиземой легких, вовлечением в патологический процесс других органов. А1АТ представляет собой низкомолекулярный гликопротеид массой 52–61 кДа [1], который составляет 80–90% фракции α1-глобулинов [2, 3]. А1АТ относится к белкам острой фазы воспаления и принадлежит к семейству серпинов (англ. Serpin protease inhibitors) [4, 5], представителями

которого являются антитромбин, ингибитор С, ингибиторы плазминогена [4]. С их участием поддерживается равновесие в системе «протеолиз–антипротеолиз» [3], в частности А1АТ ингибирует эластазу [6] и защищает таким образом ткани от протеолитического действия указанного фермента [3, 4]. Важно отметить, что А1АТ в 10 раз интенсивнее ингибирует эластазу, чем другие серпины [3].

Эластаза разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие белки экстрацел-

Svetlana I. Melnik^{1,2}, Nikolay N. Vlasov³, Marina V. Pinevskaya², Elena A. Orlova^{1,2}, Svetlana V. Starevskaya^{1,2}, Irina Y. Melnikova¹¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation² Rauhufus Children's City Hospital No. 19, Saint-Petersburg, Russian Federation³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Children: Case Series

Alpha-1-antitrypsin deficiency (A1AT) is a cause of an orphan disease, cases of which are well described in adult patients, but as for children, they are described only in a few publications, and in most of them the description is limited to liver lesions. This article presents the results from the observation of 5 children with alpha-1-antitrypsin deficiency, including 3 boys (Z-allele homozygotes) and 2 girls (PiMZ-phenotype carriers). It is shown that in patients with A1AT deficiency the onset of the destruction of lung tissue was at the age of 2 with the signs of recurrent bronchial obstruction and at the age of 7 in the form of emphysema. Raising awareness among practicing physicians of various specialties will improve diagnostics of this form of disease and its comorbid conditions.

Key words: children, alpha-1 antitrypsin deficiency, emphysema, cirrhosis.

(For citation: Melnik Svetlana I., Vlasov Nikolay N., Pinevskaya Marina V., Orlova Elena A., Starevskaya Svetlana V., Melnikova Irina Y. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Children: Case Series. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (6): 619–624. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1660)

люлярного матрикса легочной паренхимы [6], что приводит к поражению легочной ткани. Нарушение баланса между протеазами и антипротеазами связано с миграцией в альвеолярное пространство макрофагов и лейкоцитов в результате воздействия поллютантов или вследствие бактериальной инфекции [3]. Описанная реакция, являясь защитной, т.е. направленной на уничтожение чужеродного агента, приводит к повреждению легочной ткани у пациентов с дефицитом А1АТ. В норме воздействие эластаз кратковременно и не превышает 20 мс [4], однако в случае дефицита А1АТ увеличивается до 80 мс, что приводит к деструкции эластических волокон, замещению легочной ткани соединительной, раннему развитию обструктивных нарушений и эмфиземы [4].

Клинические проявления дефицита А1АТ достаточно полно представлены у взрослых [5]. Вместе с тем описания этого заболевания у детей немногочисленны, что и послужило основанием к рассмотрению серии клинических случаев.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Под нашим наблюдением находилось 5 детей (3 мальчика и 2 девочки) с дефицитом А1АТ в возрасте от 1 года до 9 лет. Мальчики являлись гомозиготами по Z-аллели, девочки имели PiMZ-фенотип. Всем детям диагноз дефицита А1АТ был установлен до поступления в наш стационар в ходе обследования у гепатолога в СПбГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова».

Все дети были первыми членами своих семей, у кого был установлен данный диагноз. К настоящему времени обследованы родственники 2 детей. У одного ребенка оба родителя имеют низкий уровень А1АТ и являются носителями Z-аллели в гетерозиготном состоянии. У отца другого ребенка выявлено снижение уровня А1АТ, генетически не обследован; у матери уровень А1АТ в пределах нормы; старший брат имеет нормальный уровень А1АТ, клинически — бронхиальная астма; у младшей сестры снижен уровень А1АТ, PiMZ-фенотип, лейкоз.

У 2 детей в ходе планового обследования перед оперативным лечением вентральных грыж выявлено повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 56 Ед/л в одном случае и аспартатаминотрансфераза до 54 Ед/л в другом; норма до 40). В связи со стойким характером изменений дети были обследованы гастроэнтерологом: методом иммунотурбидиметрии установлено снижение активности А1АТ до 0,56 г/л (норма 1,2–2,4). При генетическом исследовании выявлен PiZZ-фенотип. У 3 детей причиной диагностического поиска послужили жалобы на срыгивания, недостаточную прибавку веса и затяжной характер желтухи. Все жалобы носили изолированный характер.

Для уточнения степени поражения легких все дети были обследованы в условиях пульмонологического отделения СПбГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К. А. Раухфуса». Дети были осмотрены пульмонологом, всем проведены клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электро- и эхокардиографическое исследование. Детям старше 2 лет ($n = 4$) проведено исследование функции внешнего дыхания: импульсная

осциллометрия проведена всем детям, спирометрия — 3, общая бодиплетизмография — 1. Всем детям выполнена мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения (МСКТ). Пациентам с обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания и/или изменениями по данным МСКТ ($n = 4$) была проведена фиброbronхоскопия.

По результатам обследования установлено, что у 4 из 5 детей повышена активность щелочной фосфатазы (до 350 Ед/л; норма до 300), у 3 — уровень аланинаминотрансферазы (до 56 Ед/л). По данным УЗИ органов брюшной полости у 1 ребенка выявлены гепатоспленомегалия и мезаденит, у 1 — изолированная гепатомегалия, у 1 — изолированный мезаденит.

С точки зрения пульмонолога, особого внимания заслуживали 4 детей: 2 мальчика в возрасте 1 года и 9 лет и 2 девочки в возрасте 5 и 6 лет. Родители годовалого ребенка, носителя PiZZ, предъявляли жалобы на шумное дыхание, однако при обследовании, включившем в себя МСКТ и фиброbronхоскопию, патологии органов дыхания не обнаружено. Ребенок 9 лет респираторных жалоб не предъявлял, однако при анализе амбулаторной карты было установлено, что неоднократно при осмотре педиатром отмечались стойкие изменения в виде среднепузырчатых хрипов в S6 справа, дефицита веса, снижения аппетита. Функционально и катанамнестически признаки бронхиальной обструкции не фиксировались. По данным МСКТ органов грудной клетки определялась булла в S2 справа на фоне повышения прозрачности легочной ткани (-900 HU). По данным фиброbronхоскопии — эндоскопический вариант нормы.

Обе девочки родились раньше срока — на 35-й и 31-й нед гестации соответственно. Родители пациенток предъявляли жалобы на частые бронхиты. В анамнезе у детей имели место проявления атопического дерматита, бронхообструктивный синдром, стойкие обструктивные нарушения по данным спирометрии и импульсной осциллометрии, необратимые после ингаляции салбутамолом. По данным МСКТ и фиброbronхоскопии патологии не выявлено. Учитывая атопические проявления в анамнезе, наличие бронхиальной обструкции рецидивирующего характера, пациенткам проводится противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [5]).

Заместительная терапия А1АТ показана пациентам с PiZZ, PiZNull, PiNullNull фенотипами при наличии эмфиземы легких [5]. В нашем наблюдении данным критериям соответствовал один пациент. В настоящее время с целью заместительной терапии в Российской Федерации применяется зарегистрированный препарат альфа-1-антитрипсин человеческий, представляющий собой альфа-1-антитрипсин для внутривенного введения. Учитывая период полувыведения препарата, инфузии необходимо проводить 1 раз/нед, пожизненно [5]. Расчет дозы препарата происходит на килограмм веса пациента. С учетом раннего дебюта эмфизематозных изменений, снижения качества жизни и астенизации врачебной комиссией в составе генетика, пульмонолога и гепатолога было принято решение о проведении заместительной

Рис. Хронология ключевых событий жизни пациента с PiZZ-фенотипом и эмфиземой легких
Fig. The course of key events in the life of a patient with PiZZ-phenotype and emphysema



терапии. Уровень А1АТ до введения препарата составлял 0,3 г/л, на следующие сутки после введения — 0,5 г/л, через 6 дней терапии (за сутки после повторной инфузии) — 0,4 г/л. На фоне проводимой терапии в течение 1 мес отмечены нормализация активности трансаминаз, регресс физикальных изменений в легких, улучшение аппетита и нарастание массы тела. Через 1 год терапии пациент достиг антропометрических значений, характерных для его возраста. В настоящее время физическое развитие ребенка определяется как гармоничный мезосоматотип (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения определяет дефицит А1АТ как генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью этого белка [1, 3]. Дефицит А1АТ является распространенным, но плоходиагностируемым, потенциально фатальным наследственным заболеванием [4, 7]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра дефицит А1АТ отнесен к рубрике E88 Другие нарушения обмена веществ [8].

Эпидемиология. Дефициту А1АТ подвержены жители стран Северной Европы, Пиренейского полуострова и Саудовской Аравии [3]. Распространенность в Европе варьирует в широких пределах — 1 к 1600–2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек [9, 10]. В Соединенных Штатах Америки насчитывается около 60–100 тыс. пациентов с этим заболеванием [4]. Распространенность дефицита А1АТ в Российской Федерации неизвестна.

Патогенез. Впервые дефицит А1АТ был описан в 1963 г. С.В. Laurell и S. Eriksson (Университет Лунд, Швеция) [11]. В ходе проведения электрофореза белков в 1500 образцов у 5 пациентов было выявлено снижение концентрации белков группы α_1 . У 3 из них отмечалось развитие эмфиземы в молодом возрасте. Поражение печени при дефиците А1АТ было установлено в 1969 г. Н.Л. Sharp, который описал развитие цирротических изменений у 6 из 10 детей с дефицитом А1АТ [7]. Наличие включений и стойких капель внутри гепатоцитов вследствие формирования полимеров патологического белка было описано им в 1971 г. [12].

Синтез А1АТ осуществляется преимущественно эндоплазматической сетью гепатоцитов. В то же время небольшое количество А1АТ вырабатывается бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками крови (нейтрофилами, макрофагами) и другими клетками [3, 13]. А1АТ вырабатывается в виде неактивного предшественника, состоящего из 418 аминокислот. Активная фор-

ма образуется путем отщепления N-концевых пептидов вследствие протеолиза и состоит из 394 аминокислот и 3 гидрокарбонатных цепей [13–15], включает в себя три β -структуры и реактивный метионинсодержащий центр [13, 15].

Распространяясь с кровотоком, А1АТ попадает в легкие путем диффузии через эндотелий и эпителиальные клетки. На поверхности бронхиального эпителия А1АТ определяется в количестве 10–15% от содержания в плазме [16]. Время на синтез молекулы А1АТ занимает порядка 1,5 ч, что позволяет относить А1АТ к быстросекретируемым белкам [2]. Период полураспада составляет от 3 до 6 сут [17]. Сывороточная концентрация А1АТ составляет 1,2–2,4 г/л (по данным нефелометрии — от 2 до 4 г/л) и может различаться у одного и того же человека в зависимости от сопутствующих заболеваний и проводимой терапии (так, при приеме эстрогенов уровень А1АТ повышается) [17]. В норме печень ежедневно секретирует 34 мг/кг массы тела А1АТ, а при развитии воспалительного и опухолевого процесса концентрация А1АТ увеличивается в 2–5 раз вследствие воспаления [18].

Ответственный за продукцию А1АТ ген носит название *SERPINA1* (англ. Serpin peptidase inhibitor, clade A), или PI (Proteinase inhibitor) [14]. Ген располагается на 14-й хромосоме (14q32.1) и имеет кодирующие (2, 3, 4, 5) и некодирующие (1a, 1b, 1c) экзоны [18]. Экспрессию гена в стабильном состоянии регулируют промоторы, при воспалении — энхансеры [1].

Ген обладает высокой полиморфностью: в настоящее время известно более 500 аллельных вариантов, клиническое значение из них имеют около 30 [17]. В зависимости от вырабатываемого продукта аллели А1АТ подразделяются на четыре класса: нормальные — I, дефицитные — II, нулевые — III, с нарушением функции — IV [19].

В зависимости от подвижности молекул А1АТ при электрофорезе аллели получили буквенную номенклатуру от «А» до «Z» [2]. Белок, имеющий нормальные свойства, останавливается на середине электрофорезного геля и обозначается буквой «М» [3]. В настоящее время описано несколько вариантов М-аллеля — M1V, M1A, M2, M3. При этом А1АТ вырабатывается в достаточном количестве и обладает нормальной функцией [3]. При мутации М-субтипов произошли остальные аллели. Среди них выделяют нормальные (Christchurch, В, F, X, M4, PSt.albans) и редкие аномальные (S и Z) аллели [3, 20, 21]. Плазменная концентрация А1АТ у носителей Z-мутации составляет 10–20% от нормы за счет полимеризации низкомолекулярного гликопротеида. Накопление А1АТ

в гепатоцитах происходит из-за невозможности преодолеть цитоплазматическую мембрану в связи с большой молекулярной массой молекулы [3]. Повреждение гепатоцитов вследствие накопления A1AT приводит к развитию различных заболеваний — неонатальных желтух, ювенильных гепатитов, цирроза [2, 15]. Высокая частота развития эмфиземы легких у пациентов с дефицитом A1AT обусловлена невозможностью ингибировать эластазу нейтрофилов небольшим количеством A1AT, поступающим в кровотоки [14].

Полимеризация A1AT происходит также при мутациях аллелей Mmalton и Siyama [22]. Цирроз печени и эмфизема в раннем возрасте характерна для гомозигот по Mmalton [23]. Полимеризацию могут усиливать такие факторы, как повышение температуры тела, снижение pH, нарастание концентрации A1AT, воздействие аэрополлютантов, прежде всего табачного дыма [3]. Снижение концентрации A1AT у носителей S-аллелей связано с деградацией белка в гепатоцитах. В то же время количества A1AT, поступающего в кровь, достаточно для ингибирования нейтрофильной эластазы. Клиническое значение S-аллель приобретает только в сочетании с Z или Q0 вариантами гена PI [24]. Снижение концентрации A1AT у пациентов с мутациями Mheerlen, Mprocida, Mmineral spring также связано с быстрой деградацией белка, что ассоциировано с высоким риском развития эмфиземы у гомозигот [5]. В случаях однонуклеотидных мутаций в гене PI, приводящих к формированию преждевременных стоп-кодонов, происходит продукция быстро разрушающегося A1AT. Указанные изменения характерны для гомозигот Q0granite falls, Q0mattawa, Q0bolton [20, 25]. Транскрипция аллелей IV приводит к синтезу A1AT в нормальном количестве, но с измененными функциями. Синтез аномального A1AT, близкого по свойствам к антитромбину, происходит у носителей мутации Pittsburg [25], что приводит к нарушению второй фазы свертывания крови и повышает риск развития геморрагического шока и смерти [14, 26]. В клинической практике можно столкнуться с ситуациями, когда имеют место нормальная концентрация и функции A1AT, однако отсутствует адекватный прирост концентрации белка при повышении уровня протеаз [3]. Данное состояние наблюдается в 17% случаев у носителей мутации Kalsheker–Poller [14, 25].

Носители генотипа PIMM имеют нормальный уровень A1AT, составляющий 20 мкмоль/л и более, который принимается за 100% [15]. Среди пациентов с тяжелым дефицитом A1AT 95% составляют носители ZZ-фенотипа [3].

Клиническая картина. Большинство пациентов с дефицитом A1AT имеют легочную форму заболевания, и лишь 12% — поражение печени. В младенческом возрасте поражение печени дебютирует с холестатической желтухи и гепатомегалии (у 10–20%) в первые недели жизни с разрешением в первые 4 мес жизни [4]. Наличие поражения печени в периоде новорожденности в 20% случаев приводит к развитию цирроза печени в детском возрасте. У остальных пациентов, вероятно, патологический белок разрушается. Лабораторными признаками повреждения печени являются гипербилирубинемия за счет непрямого фракции, гиперхолестеринемия, увеличение щелочной

фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, умеренное повышение активности трансаминаз крови [27]. Порядка 70% пациентов имеют субклинические изменения лабораторных показателей [4]. Частота развития цирроза печени увеличивается с возрастом и составляет 3% среди пациентов до 20 лет и 30–50% — у пожилых [5, 29]. Среди пациентов с ранним дебютом печеночных проявлений, по данным статистики, 10% умирают к 8-летнему возрасту. Дефицит A1AT и атрезия желчевыводящих протоков являются ведущими показаниями для пересадки печени у детей в странах с развитой трансплантацией [28]. Поражение печени во взрослом возрасте представлено мелко- и крупноузловым циррозом печени, протекает бессимптомно и может приводить к развитию печеночноклеточного рака [19]. Поражение печеночной ткани приводит к снижению синтетической способности печени и вторичному дефициту A1AT [29]. Еще одной причиной гибели пациентов с дефицитом A1AT являются онкологические заболевания. Для данной группы пациентов характерно развитие рака печени без предшествующего предракового состояния [30, 31]. У пациентов с PiZ-аллелью холангиокарциномы, гепатохолангиокарциномы встречаются чаще, чем в общей популяции [4].

Поражение легких в виде эмфиземы, обструктивных нарушений, рецидивирующих бронхитов, повторных пневмоний чаще всего встречается у носителей Z- и S-аллелей, наиболее тяжелые формы встречаются у гомозигот этих аллелей. При этом уровень A1AT не превышает 0,3–0,4 г/л. По литературным данным, возраст манифестации клинических проявлений поражения легочной ткани различен [3]. В одних источниках указано, что к возрасту 20–40 лет эти пациенты имеют тяжелую панацинарную эмфизему с поражением нижних долей легких [3]. Клинически поражение легких проявляется незначительным кашлем, быстро прогрессирующей одышкой, у курильщиков — симптомами хронического бронхита. Выраженность поражения легочной ткани сильно варьирует и может сохраняться у курильщиков с Pi*ZZ-фенотипом и снижена у некурящих носителей этого же фенотипа [32]. По другим данным, как у курящих, так и у некурящих пациентов поражение легочной ткани редко развивается до возраста 25 лет [3]. По данным L. Fregonese, у курящих пациентов эмфизема развивается в возрасте 30–40 лет, у некурящих — в 50–70 лет [33]. При наличии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы необходимо исследование гена PI на наличие носительства дефицитных аллелей [21]. Дефицит A1AT при наличии патологии бронхолегочной системы диагностируется крайне редко по причине низкой осведомленности практикующих врачей различных специальностей о распространенности дефицита A1AT, ложных представлений взаимоисключающих диагнозов бронхиальной астмы и дефицита A1AT, а также изолированных проявлений каждого из заболеваний [26].

Вопрос сочетания дефицита A1AT и бронхиальной астмы изучался во многих исследованиях. При этом получены разноречивые результаты. Так, по данным N.G. McElvaney, гомозиготами PiZZ являлись 31% пациентов с бронхиальной астмой [34]. В исследовании M. Needham показана высокая распространенность

PIMS у пациентов с бронхиальной астмой [35]. Однако в исследовании R. M. Katz и соавт. данная зависимость обнаружена не была [36]. Не найдено различий и при сравнении течения бронхиальной астмы у пациентов с генотипами PIMM и PIMS, а также при анализе частоты встречаемости бронхиальной астмы у пациентов с PIMZ в сравнении с PIZZ-носителями [37]. Среди пациентов со стероидзависимой тяжелой бронхиальной астмой доля носителей аллели PiZ была выше, чем в общей популяции [35]. Ассоциация бронхиальной астмы и дефицита A1AT в семейном анамнезе была показана в исследовании G. Bruttman [38].

Публикаций, посвященных изучению заболевания во взрослой популяции, по данным базы данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), насчитывается более 3000, в то время как данная патология в детском возрасте освещена лишь в единичных публикациях. Так, в исследовании R. J. Browne [39], проведенном в период с 1979 по 1991 г. и опубликованном в 1996 г., было установлено, что 1,2% всех случаев смерти у детей в возрасте 1–14 лет связаны с дефицитом A1AT. По данным T. Sveger [40], наблюдавшим 200 тыс. новорожденных в продолжительном исследовании до возраста 18 лет, был выявлен 61 пациент с PiZZ. В дальнейшем проводилось наблюдение за основной (пациенты с PiZZ-фенотипом) и контрольной (пациенты с PiMM-фенотипом) группами. Было установлено, что легочная патология у детей с PiZZ встречается в 7 раз чаще по сравнению с детьми контрольной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997;75(5):397–415.
2. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. Учебное пособие для системы последиplomного образования врачей / Под ред. В.Г. Радченко, А.В. Шаброва, Е.Н. Зиновьева. — СПб.: Диалект; М.: БИНОМ; 2005. — 862 с. [Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniya pecheni i biliarnoi sistemy. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslediplomnogo obrazovaniya vrachei. Ed by Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'ev E.N. St. Petersburg: Dialekt; Moscow: BINOM; 2005. 862 p. (In Russ).]
3. Жигальцова-Кучинская А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* — 2015. — Т. 14. — № 6 — С. 39–52. [Zhigaltsova-Kuchinskaya OA, Sivitskaya LN, Danilenko NG, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015;14(6):39–52. (In Russ).]
4. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему // *Сучасна гастроентерологія.* — 2008. — № 2 — С. 93–98. [Kolesnikova EV. Al'fa-1-antitripsinovaya nedostatocnost': Sovremenniy vzglyad na problemu. *Contemporary gastroenterology.* 2008;(2):93–98. (In Russ).]
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818–900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818.
6. Churg A, Wang X, Wang RD, et al. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(2):144–151. doi: 10.1165/rcmb.2006-0345OC.
7. Sharp HL. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hosp Pract.* 1971; 6(5):83–96. doi: 10.1080/21548331.1971.11706032.
8. who.int [Internet]. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
9. europeanlung.org [интернет]. Европейский пульмонологический фонд. Дефицит альфа1-антитрипсина [доступ от 21.10.2016]. Доступ по ссылке <http://www.europeanlung.org/assets/files/ru/publications/alpha1-anti-trypsin-ru.pdf>.
10. Hutchinson DCS. Alpha-1-Antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med.* 1998; 92(3):367–377. doi: 10.1016/S0954-6111(98)90278-5.
11. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic pattern alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest.* 1963;15(2):132–140. doi: 10.3109/00365516309051324.
12. Pariente EA, Degott C, Martin JP, et al. Hepatocytic PAS-positive diastase-resistance inclusions in the absence of alpha-1-antitrypsin deficiency — high prevalence in alcoholic cirrhosis. *Am J Clin Pathol.* 1981;76(3):299–302. doi: 10.1093/ajcp/76.3.299.
13. *Протеолиз в норме и при патологии* / Под ред. К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. — Киев: Здоров'я; 1988. — 199 с. [Proteoliz v norme i pri patologii. Ed by Veremeenko K.N., Goloborod'ko O.P., Kizim A.I. Kiev: Zdorov'ya; 1988. 199 p. (In Russ).]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт наблюдения за детьми с дефицитом A1AT показывает необходимость дальнейшего изучения возрастных рамок клинически выраженных поражений легких с учетом случаев раннего дебюта бронхолегочной патологии. Наличие функциональных и рентгенологических изменений легких позволяет рекомендовать включение исследования функции внешнего дыхания и компьютерной томографии органов дыхания в план обследования всех детей с дефицитом A1AT. У пациентов со стойкой бронхиальной обструкцией в качестве рутинного обследования можно рекомендовать определение уровня A1AT.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

С. И. Мельник <http://orcid.org/0000-0003-0465-3968>

14. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т. 78. — № 3 — С. 70–74. [Didkovsky NA, Zharova MA. The role of hereditary factors in development of pulmonary emphysema. *Ter Arkh*. 2006;78(3):70–74. (In Russ).]
15. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. — Киев; 1971. — 216 с. [Veremeenko KN. *Fermenty proteoliza i ikh ingibitory v meditsinskoj praktike*. Kiev; 1971. 216 p. (In Russ).]
16. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung*. 1990;168 Suppl:565–578. doi: 10.1007/bf02718179.
17. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(3):167–172. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201127.
18. Шапошникова Н.А., Шулятьев И.С., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н. Клиническое значение наследственного и приобретенного дефицита альфа-1-антитрипсина у больных циррозом печени и болезнью Вильсона-Коновалова // *Лабораторная служба*. — 2010. — № 10 — С. 12–16. [Shaposhnikova NA, Shulyat'ev IS, Varvanina GG, Drozdov VN. Klinicheskoe znachenie nasledstvennogo i priobretennogo defitsita al'fa-1-antitripsina u bol'nykh tsirrozmom pečeni i bolezni'yu Vil'sona-Konovalova. *Laboratornaya sluzhba*. 2010;(10):12–16. (In Russ).]
19. Бродская О.Н. Наследственная недостаточность α 1-антитрипсина // *Практическая пульмонология*. — 2008. — № 4 — С. 58–59. [Brodskaya ON. Nasledstvennaya nedostatochnost' α 1-antitripsina. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2008;(4):58–59. (In Russ).]
20. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких // *Пульмонология*. — 2007. — № 3 — С. 103–109. [Averyanov AV, Polivanova AE. Alfa-1-antitripsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2007;(3):103–109. (In Russ).]
21. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, et al. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Epidemiol*. 2009;170(8):1005–1013. doi: 10.1093/aje/kwp216.
22. Davis ID, Burke B, Freese D, et al. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with α 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol*. 1992;23(1):57–62. doi: 10.1016/0046-8177(92)90012-r.
23. Churg A, Wang X, Wang RD, et al. Alpha1-antitrypsin suppresses TNF-alpha and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(2):144–151. doi: 10.1165/rcmb.2006-0345OC.
24. Видаль Р, Бланко И., Касас Ф. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) // *Пульмонология*. — 2008. — № 1 — С. 14–28. [Vidal R, Blanco I, Casas F, et al. The National Alpha-1 Antitrypsin Registry Committee Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency of SEPAR. *Pul'monologiya*. 2008;(1):14–28. (In Russ).]
25. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука; 2001. — 423 с. [Nazarov PG. *Reaktanty ostroi fazy vospaleniya*. St. Petersburg: Nauka; 2001. 423 p. (In Russ).]
26. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PIZZ). *Respir Res*. 2010;11:44. doi: 10.1186/1465-9921-11-44.
27. Bornhorst J, Calderon F, Procter M, et al. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin "P" protein variants in a clinical population. *J Clin Pathol*. 2007;60(10):1124–1128. doi: 10.1136/jcp.2006.042762.
28. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818–900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818.
29. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha 1-antitrypsin PIZ allele and Wegener's granulomatosis. *J Intern Med*. 1994;236(5):543–548. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00842.x.
30. Askari FK. Molecular mechanism of hepatocellular injury in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1995;21(6):1745–1747. doi: 10.1002/hep.1840210638.
31. Strange C, Dickson R, Carter C, et al. Genetic testing for alpha1-antitrypsin deficiency. *Genet Med*. 2004;6(4):204–210. doi: 10.109701.GIM.0000132669.09819.79.
32. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):530–534. doi: 10.1164/ajrccm.153.2.8564092.
33. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1750-1172-3-16.
34. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*. 1997;111(2):394–403. doi: 10.1378/chest.111.2.394.
35. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59(5):441–445. doi: 10.1136/thx.2003.006510.
36. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57(1):41–45. doi: 10.1016/0091-6749(76)90077-4.
37. Bruttman G. [Reagin asthma and familial alpha-1antitrypsin deficiency. (In French).] *Nouv Presse Med*. 1974;3(10):589–591.
38. Bruttman G. [Asthma associated with a familial deficiency in alpha-1-antitrypsin. (In French).] *Revue francaise d'allergologie*. 1973;13(4):411–418 doi: 10.1016/S0035-2845(73)80062-9.
39. Browne RJ, Mannino DM, Khoury MJ. Alpha 1-antitrypsin deficiency deaths in the United States from 1979–1991. An analysis using multiple-cause mortality data. *Chest*. 1996;110(1):78–83. doi: 10.1378/chest.110.1.78.
40. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316–1321. doi: 10.1056/NEJM197606102942404.

О.Л. Лукоянова¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, А.К. Батурин³, М.Л. Старовойтов³, У.М. Лебедева⁴¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амосова, Якутск, Российская Федерация

Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации

Контактная информация:

Лукоянова Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 132-26-00, e-mail: anlouk@yandex.ru

Статья поступила: 31.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Характер питания будущей матери влияет на качество жизни ребенка во все его возрастные периоды. Питание — мощный эпигенетический фактор, влияющий на экспрессию генов, контролирующих метаболизм. В обзоре общей темой объединены исследования, в которых продемонстрировано, как недостаточность питания у женщины во время беременности, в том числе дефициты отдельных витаминов и микроэлементов, приводят к изменению экспрессии биохимических механизмов, задержке и последующему формированию аномалий и пороков развития у плода. Кратко представлены результаты собственного клинического наблюдения по изучению фактического питания и химического состава рационов кормящих женщин. Показана важность обогащения рациона питания женщин специализированными продуктами на этапах прегравидарной подготовки, беременности и лактации.

Ключевые слова: нутритивная эпигенетика, питание беременной и кормящей женщины, специализированные продукты питания.

(Для цитирования: Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Батурин А. К., Старовойтов М. Л., Лебедева У. М. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 625–630. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1661)

ВВЕДЕНИЕ

Сбалансированный рацион питания женщины на этапе прегравидарной подготовки (период планирования беременности), на всем протяжении беременности и в период лактации является необходимым условием не только профилактики патологии беременности, но и предупреждения развития как малых аномалий, так и пороков развития у плода [1]. Характер питания будущей матери влияет на качество жизни ребенка во все его возрастные периоди-

ды [2]. Новое направление в науке — нутритивная эпигенетика — дает возможное объяснение тому, как питание человека на любой стадии онтогенеза может оказывать влияние на развитие многих распространенных заболеваний путем изменения экспрессии генов (без повреждения самой геновой последовательности) с краткосрочными или отдаленными последствиями для организма [3–5]. В свою очередь, повреждения в эпигенетической регуляции генов могут приводить к глубоким изменениям в фенотипе [6, 7].

Olga L. Lukoyanova¹, Tatiana E. Borovik^{1, 2}, Alexander K. Baturin³, Michael L. Starovoirov³, Ulyana M. Lebedeva⁴¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute of Health of the Amosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

Women's Diet During Pregravid Preparation, Pregnancy and Lactation

A diet of an expecting mother affects the child's quality of life at all ages. Nutrition is a strong epigenetic factor influencing the expression of genes that control metabolism. The review combines studies with the same topic that show how malnutrition in women during pregnancy, including lack of certain vitamins and trace elements, leads to a change in the expression of biochemical mechanisms, the delay in the development and the subsequent formation of anomalies and malformations in a fetus.

The article provides brief results of the clinical observation on actual nutrition and chemical composition of diets in lactating women. It shows the importance of enriching women's diets with specialized foods at the stages of pregravid preparation, pregnancy and lactation.

Key words: nutritional epigenetics, nutrition of pregnant and lactating women, specialized food.

(For citation: Lukoyanova Olga L., Borovik Tatiana E., Baturin Alexander K., Starovoirov Michael L., Lebedeva Ulyana M. Women's Diet During Pregravid Preparation, Pregnancy and Lactation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 625–630. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1661)

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ КАК ФАКТОР ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных моделях, позволили предположить, что недостаточность питания женщины во время беременности приводит к изменению экспрессии биохимических механизмов, связанных с эндокринологическим и метаболическим контролем, ведущим к задержке развития плода [3]. Действительно, было показано, что если женщины на протяжении всей беременности соблюдают диету, дефицитную по белку, то их новорожденные дети имели метаболический фенотип с признаками, характерными для кардиометаболических заболеваний человека, включающих гипертензию, избыточную массу тела, повреждение гомеостаза глюкозы, дислипидемию и сосудистую дисфункцию [4]. Собаки, получавшие низкобелковую диету, производили потомство с такими дефектами развития, как снижение метилирования и увеличение экспрессии гена *PPAR α* , контролирующего жировой обмен в печени [7]. Также было показано, что низкобелковая диета у свиней осуществляет глобальное ДНК-метилирование у новорожденного потомства через экспрессию ДНК-метилтрансферазы в печени и скелетной мускулатуре [7].

Исследования с участием человека показали, что риск развития ожирения может быть связан с длительностью ограничительной диеты у женщины во время беременности [8]. Ярким примером наличия взаимосвязи питания в преконцептуальный период и интенсивности метилирования ДНК у человека [9] стали дети, выношенные в период массового голодания жителей Нидерландов в конце Второй мировой войны 1944 г. Новорожденные, чьи матери испытывали недостаточное питание в преконцептуальном периоде и первом триместре беременности, имели более низкий вес при рождении по сравнению с теми, кто не испытывал голода, а в последующем демонстрировали повышенный риск развития ожирения и сердечно-сосудистой патологии [9]. Спустя шесть десятилетий у этих же индивидуумов было выявлено снижение экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста (*Insulin-like growth factor, IGF*) 2 — ключевого фактора роста и развития человека. Такая связь особенно специфична для преконцептуального периода, критического в плане установления и сохранения эпигенетических маркеров [9]. Изменения эпигенетических маркеров могут быть связаны с повышенным риском развития «взрослых» заболеваний и влиять на фенотип. Точные механизмы, объясняющие программирующее влияние питания на развитие неинфекционных заболеваний, неизвестны, но предполагается, что они могут быть связаны как с нарушением развития структуры самого органа, так и стойкими изменениями его функций на клеточном уровне [10]. Среди предполагаемых механизмов можно рассматривать и изменение экспрессии генов в результате других многообразных эпигенетических процессов, действующих в течение самых уязвимых периодов внутриутробного или раннего постнатального развития, когда даже кратковременные неблагоприятные воздействия окружающей среды могут повлиять на развитие органа [10].

Важность оптимального нутритивного статуса женщины в преконцептуальном периоде подтверждена метаанализами рандомизированных клинических исследований. В частности, было показано, что значительно снизить риск врожденных пороков развития, не связанных с наследственными дефектами, но обусловленных микронутриентным статусом матери, можно рационально спланированной прегравидарной подготовкой, включающей рациональное питание с приемом отдельных витаминов и минеральных веществ. В клиническом протоколе Междисциплинарной

ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 г. указано, что в период прегравидарной подготовки белковый компонент рациона питания женщины должен составлять не менее 120 г/сут: не следует злоупотреблять фруктами (оптимально съедать два крупных плода в день); целесообразно ограничить употребление кондитерских изделий; обогатить рационы продуктами, содержащими повышенное количество полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), главным образом ω -3 и ω -6 (рыба и морепродукты). Количество потребляемой рыбы должно быть не менее 350 г/нед [11, 12]. Для профилактики осложненного течения беременности и правильного формирования структур головного мозга, органа зрения и иммунной системы плода в течение всей беременности рекомендовано не менее 200–300 мг/сут дополнительного поступления ПНЖК с пищей [13].

Известно, что ПНЖК необходимы для становления иммунной системы, а также играют важную роль в функционировании центральной нервной системы и развитии зрительного анализатора плода, обеспечивая лучшие показатели дальнейшего психосоциального и когнитивного развития [14, 15]. Показано, что достаточное содержание в крови беременной ПНЖК снижает риск развития у ее ребенка во взрослом возрасте заболеваний дыхательных путей, в первую очередь бронхиальной астмы [16]. Результаты одних исследований указывают на связь недостаточного потребления ПНЖК беременной с развитием у ребенка в дальнейшей жизни сахарного диабета 2-го типа, ожирения, артериальной гипертензии [12]. В других работах показано, что прием ПНЖК предотвращает рождение маловесных детей [17].

Дефицит микроэлементов у матери во время гестации негативно сказывается на здоровье ребенка в течение всей последующей его жизни, поскольку провоцирует специфические гормональные сдвиги и в целом может менять вектор эпигенетического регулирования онтогенеза [18].

ПРОФИЛАКТИКА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ ДЕФИЦИТОВ

Выделены ключевые микронутриенты, обязательные для приема женщиной как до, так и во время беременности, а также в период лактации. В частности, всем планирующим беременность женщинам необходим заблаговременный (за 3 мес до наступления беременности) и как минимум на протяжении всего первого триместра (до 12 нед беременности) прием фолатов в дозе от 400 до 800 мкг/сут. Фолаты целесообразно принимать в составе комплексного препарата с дополнительным содержанием витаминов B_6 и B_{12} , обеспечивающих полноценный фолатный цикл [19, 20].

Дополнительный прием фолатов в преконцептуальном периоде на 70–92% сокращает риск развития дефектов нервной трубки; до 26–40% снижает уровень врожденных пороков сердца (при этом отмечен дозозависимый эффект: увеличение дозировки до 800 мкг улучшает показатель до 58%) [21, 22]; снижает опасность развития преэклампсии, ранней отслойки плаценты и преждевременных родов [23], а также предотвращает развитие других нарушений эмбриогенеза, таких как синдром Дауна, аномалии мочевыделительной системы, верхних и нижних конечностей, ушей, расщелина твердого и мягкого неба, омфалоцеле [24–26]. Кроме того, достаточное потребление фолатов в преконцептуальный период ассоциируется с высоким индексом психического развития ребенка, отсутствием когнитивных нарушений, снижением риска развития онкологических заболеваний, депрессии, аутизма и шизофрении [27, 28].

Всем женщинам, планирующим беременность, рекомендуется обязательный прием йода не менее

150 мкг/сут (оптимально в составе витаминно-минеральных комплексов). До 95% населенных территорий Российской Федерации являются эндемичными по йододефициту [11], что служит показанием к увеличению профилактической дозы йода женщинам до 250 мкг/сут [29]. Известно, что йод необходим для нормального развития мозга и щитовидной железы у плода. Высокий уровень эндемического кретинизма и врожденных заболеваний щитовидной железы отмечают именно в популяциях с йододефицитом [11]. В исследованиях показано, что дополнительный прием препаратов йода в пренатальный период оптимизирует психосоматическое развитие детей и значительно снижает показатели неонатальной и младенческой смертности [11].

Женщинам из группы риска по развитию железодефицитной анемии показан профилактический прием препаратов железа в дозе не менее 60 мг/нед в интермиттирующем режиме: 3 мес прием/3 мес перерыв (рекомендации Всемирной организации здравоохранения), кроме случаев, когда препараты железа противопоказаны [30].

Вся территория России эндемична по недостатку витамина D, поэтому женщинам, готовящимся к зачатию, а также на протяжении периодов беременности и кормления грудью рекомендуется принимать в профилактических дозах витамин D. Согласно российским рекомендациям, лицам в возрасте 18–50 лет с профилактической целью следует принимать не менее 600–800 МЕ витамина D в сутки, а при наступлении беременности эту дозу следует увеличивать до 800–1200 МЕ/сут. Дотация витамина D необходима при концентрации его в сыворотке крови менее 75 нмоль/л (30 нг/мл) [29].

Доказано, что во время беременности гиповитаминоз D может быть ассоциирован с риском развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, преждевременных родов, рождения маловесных детей, а также развития у них скелетных нарушений вследствие рахита [31]. В популяции дефицит витамина D связан с повышенным риском развития остеопении, сахарного диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [32].

В нескольких систематических обзорах и метаанализах обобщены результаты ряда крупных исследований, в которых доказана целесообразность приема витаминов и микроэлементов в составе поливитаминно-минеральных комплексов в течение пренатального периода и во время гестации [18, 19]. Из положительных эффектов с высокой степенью доказательности подтверждены снижение риска развития у плода дефектов нервной трубки и других пороков развития; сокращение доли детей, рожденных с дефицитом массы тела; уменьшение перинатальной смертности [18, 19].

В работе И. Я. Коня с соавт. [33] основными задачами организации питания беременных и кормящих женщин являются удовлетворение физиологических потребностей как беременной женщины для сохранения здоровья и работоспособности, обеспечения комфортного самочувствия, хорошего настроения и высокой активности в течение всего периода беременности и лактации, так и плода для его адекватного роста и развития.

Насколько огромен вклад питания кормящей матери в сохранение здоровья самой женщины и ее потомства, настолько же велика его роль в формировании качественного состава грудного молока, характеризующего уникальным нутритивным, иммунорегуляторным и информационным потенциалом [34, 35]. Так, недостаточная обеспеченность матери такими нутриентами, как витамин С, тиамин, рибофлавин, витамин В₆, витамин В₁₂, холин, витамин А, витамин D, приводит к снижению их содержания

в грудном молоке, тем самым негативно влияя на витаминно-минеральный статус ребенка, находящегося на исключительно грудном вскармливании [36, 37]. Водорастворимые витамины, и некоторые жирорастворимые витамины являются самыми неустойчивыми компонентами грудного молока [37], поэтому для лучшей обеспеченности кормящей матери указанными микронутриентами рекомендуется их длительный и регулярный прием в физиологических дозах во время всей беременности и лактации. В то же время известно, что содержание в грудном молоке таких макро- и микроэлементов, как фосфор, цинк, железо, кальций, марганец, магний, не зависит напрямую от статуса материнского организма. В отличие от витаминов, уровень минеральных веществ в грудном молоке не коррелирует с их потреблением кормящей женщиной (за исключением селена и йода) [38]. Концентрация этих нутриентов в грудном молоке является практически постоянной даже при дефицитном их содержании в рационе женщины, что приводит к снижению обеспеченности этими компонентами организма матери. Так, было показано, что дефицит потребления кальция, фосфора и магния кормящей женщиной повышает резорбцию ее костной ткани, что сопровождается снижением экскреции с мочой этих макроэлементов и дает возможность обеспечить содержание необходимого их количества в грудном молоке независимо от рациона [38].

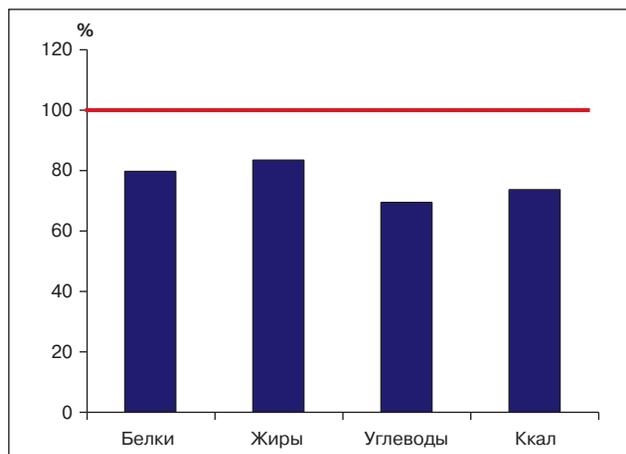
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения обеспеченности кормящих женщин основными макро- и микронутриентами нами были изучены фактическое питание и химический состав рационов 74 кормящих женщин, родивших доношенных детей. Более половины из них (51%) были в возрасте от 20 до 30 лет, 45% — в возрасте 30–40 лет. Большая часть обследуемых (84%) имели высшее образование. Анализ анамнестических данных показал, что в большинстве случаев беременность женщин протекала неблагоприятно, на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Более половины беременных (58%) страдали какими-либо хроническими соматическими (гастрит, фарингит, пиелонефрит, бронхит, холецистит) и гинекологическими (аднексит, кольпит, фиброкистоз яичников, эрозия шейки матки, мастопатия) заболеваниями. У большей части женщин (66%) беременность протекала с угрозой прерывания и практически у половины (47%) — на фоне преэклампсии. Анемия регистрировалась у половины женщин во время беременности, а в 9% случаев — во время лактации. Курили во время беременности и кормления грудью 13% женщин. Более половины женщин (55%) принимали витаминно-минеральные комплексы и специализированные пищевые продукты, предназначенные для беременных и кормящих матерей, как во время беременности, так и во время лактации в дозировках, рекомендуемых производителем. Оперативное родоразрешение было применено у 1/3 матерей. У 65% женщин роды протекали без осложнений, у остальных наблюдалась различная патология: быстрые или стремительные роды (38%), слабость родовой деятельности (31%), длительный безводный промежуток (23%), преждевременная частичная отслойка плаценты (15%), патология пуповины (12%), тазовое предлежание плода (19%).

Изучение рационов кормящих матерей с расчетом суточного потребления основных пищевых ингредиентов (белки, жиры, углеводы), макро-/микронутриентов (натрия, калия, кальция, магния, фосфора, железа, витамина А, тиамин, рибофлавин, аскорбиновой кислоты, никотиновой кислоты) и энергетической ценности осуществляли методом суточного воспроизведения питания [39]: посредством опроса (воспроизведение по памяти,

Рис. 1. Химический состав и энергетическая ценность суточного рациона кормящих женщин (в % от рекомендуемой нормы потребления, адаптировано из [42])

Fig. 1. Chemical composition and calorie value of the daily diet in lactating women (in % of the recommended consumption rate, adapted from [42])



что опрашиваемый съел за предшествующие дню опроса сутки) устанавливалось количество фактически потребленных пищевых продуктов и блюд. Для оценки количества потребляемой пищи использовали специальные альбомы с рисунками [40]. Полученные характеристики и величины вносили в специальную форму-опросник. Опрос и анкетирование проводили 2 раза/нед в течение 2 нед. Полученные результаты анализировали с помощью программ и базы данных лаборатории по изучению структуры питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва). В табл. представлен анализ фактического питания обследованных нами кормящих женщин в сравнении с рекомендуемыми нормами потребления.

Обращает внимание низкое содержание в рационах овощей, фруктов, рыбы по сравнению с рекомендуемы-

ми нормами потребления для кормящих матерей, а также малое потребление женщинами ржаного хлеба при достаточном потреблении круп и макаронных изделий.

Анализ химического состава рационов кормящих женщин выявил, что они были в среднем на 20% дефицитными по содержанию белка и жира. Энергетическая ценность рационов также не достигала рекомендуемых величин [42], что было обусловлено сниженным потреблением белков, жиров и углеводов, не превышавшим соответственно 79; 84 и 70% от рекомендуемых норм потребления (рис. 1).

Анализ химического состава рационов женщин в зависимости от приема витаминно-минеральных комплексов показал, что в 66 (89%) случаях потребление витаминов и минеральных веществ с пищей не достигало рекомендуемых значений, в то время как дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов позволил полностью обеспечить кормящих женщин необходимыми микронутриентами (рис. 2).

Таким образом, наше исследование показало, что в большинстве случаев рационы кормящих матерей не обеспечивают их потребность в витаминах и минеральных веществах. Только дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов во время лактации позволяет полностью покрыть потребность кормящих женщин в микронутриентах.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Важным способом обеспечения беременных и кормящих женщин всеми необходимыми пищевыми веществами, прежде всего белком, витаминами и минеральными веществами, является включение в их рацион специализированных продуктов, которые можно разделить на несколько основных групп [43]:

- смеси на основе коровьего, козьего молока или изолята соевого белка, обогащенные важнейшими витаминами и микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами, пре- и пробиотиками;

Таблица. Среднесуточное потребление пищевых продуктов кормящими матерями

Наименование продукта	Потребление, г/сут	РПН, г/сут [41]	РПН, %
Хлеб ржаной	38,2 ± 11,8	100	38,2 ± 11,8
Хлеб пшеничный	125,0 ± 24,1	150	83,3 ± 12,4
Крупа, макароны	62,1 ± 12,3	70	88,7 ± 14,7
Овощи, зелень	294,6 ± 40,3	400	73,5 ± 10,2
Картофель	164,3 ± 25,5	200	82,2 ± 9,3
Фрукты, соки	189,2 ± 56,2	300	63,1 ± 16,3
Сухофрукты	16,3 ± 3,8	18	90,5 ± 14,9
Мясо, птица	134 ± 32,7	165	81,2 ± 15,2
Рыба	32,8 ± 9,5	70	46,8 ± 10,2
Творог, сметана	64,2 ± 8,2	65	98,7 ± 11,3
Сыр	23,4 ± 3,2	15	156,0 ± 20,2
Молоко, кисломолочные продукты	530 ± 110,5	600	88,3 ± 23,4
Масло животное	19,4 ± 7,8	25	77,6 ± 21,3
Масло растительное	10,8 ± 3,9	15	72,0 ± 16,8
Яйцо	20,3 ± 7,5	23	88,3 ± 22,6
Сахар	34,5 ± 9,3	60	57,5 ± 17,6
Кондитерские изделия	25,4 ± 10,3	20	127,0 ± 48,9

Примечание. РПН — рекомендуемые нормы потребления.

- питьевое молоко, питьевые йогурты;
- витаминизированные соки и напитки;
- лактогонные травяные чаи (для кормящих женщин);
- продукты на зерновой основе: сухие смеси на зерно-молочной основе с фруктово-овощными добавками, которые могут использоваться в качестве альтернативы кашам и как сладкие блюда.

Специализированные продукты питания для беременных женщин и кормящих матерей по показателям безопасности должны соответствовать требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), приложения №№ 1, 2, 3, 4; технического регламента Таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» (ТР ТС 027/2012), приложение № 1; технического регламента Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013), Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС (пп. 11.2).

Такие продукты способны удовлетворить физиологические потребности женщины в энергии и основных пищевых веществах в период беременности и лактации; обеспечить дополнительное поступление энергии и пищевых веществ, требуемых для выработки достаточного объема грудного молока с высокой пищевой ценностью, а также гарантированную гигиеническую безопасность рационов.

К числу специализированных продуктов для беременных и кормящих женщин относятся инстантные каши промышленного производства, обогащенные витаминами и минеральными веществами. В качестве основного сырья в них могут быть использованы хлопья зерновых продуктов с наиболее высокой пищевой ценностью (овсяные, гречневые, кукурузные), цельное сухое коровье молоко. С учетом данных, указывающих на важную роль оптимальной микрофлоры кишечника, а также сведений о частых нарушениях микрофлоры кишечника у беременных и кормящих женщин в состав инстантных каш возможно включение пребиотиков.

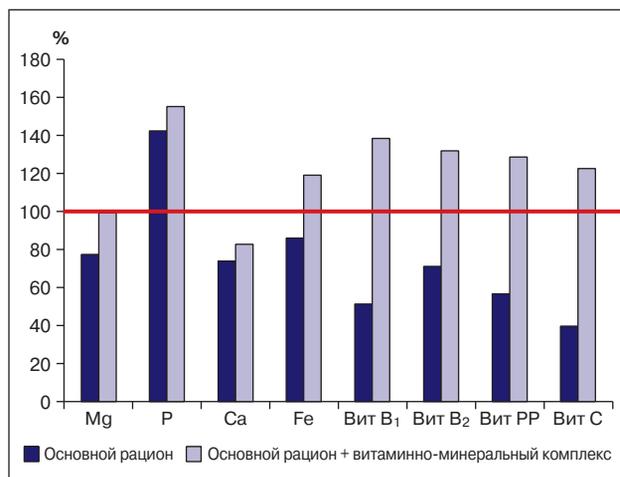
Примером таких продуктов могут быть сухие молочные быстрорастворимые каши (овсяно-гречневая и овсяно-кукурузно-гречневая), обогащенные пребиотиком инулином, витаминами и минеральными веществами (Droga Kolinska, Zivilska industrija, d.d., Словения). Важная особенность этих продуктов состоит в значительном содержании в них некоторых микронутриентов, недостаточное потребление которых наиболее часто встречается среди женщин Российской Федерации. Так, при употреблении одной порции обогащенного продукта (190 мл готовой каши) удовлетворение суточной потребности кормящих матерей в витамине D составит 30%, в витамине С —

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ho E, Zempeni J. Overview to symposium «Nutrients and epigenetic regulation of gene expression». *J Nutr.* 2009;139(12): 2387–2388. doi: 10.3945/jn.109.113324.
2. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: The emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005;19(12): 1602–1616. doi: 10.1096/fj.05-3911rev.
3. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:363–388. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705.
4. Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, Morison IM. Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease? *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):68R–75R. doi: 10.1203/pdr.0b013e318045764c.

Рис. 2. Удовлетворение потребностей кормящих женщин в витаминах и минеральных веществах на фоне приема витаминно-минеральных комплексов (% от рекомендуемой нормы потребления)

Fig. 2. Meeting the needs of lactating women for vitamins and minerals while taking vitamin and mineral complexes (% of the recommended consumption rate)



Примечание. Источник — расчеты авторов.

37%, в витамине В₁₂ — 34%, в фолиевой кислоте — 80%, в железе — 89–97%, в цинке — 41–43%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в рацион специализированных продуктов для беременных и кормящих женщин на этапах прегравидарной подготовки, беременности и лактации позволит провести эффективную профилактику пищевых дефицитов у будущей матери с соблюдением таких важных принципов питания, как предобеспеченность и мультикомпонентная сбалансированность.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Дрога Колинска».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. Л. Лукоянова, Т. Э. Боровик — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний «Нестле», «Нутриция», «Сэмпер», «Филипс Авест».

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

ORCID

О. Л. Лукоянова <http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

Т. Э. Боровик <http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

9. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17046–17049. doi: 10.1073/pnas.0806560105.
10. Koletzko B, Brands B, Poston L, et al. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(3):371–378. doi: 10.1017/S0029665112000596.
11. Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. — М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. — 80 с. [Radzinskii VE. *Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskii protokol*. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016. 80 p. (In Russ).]
12. Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 Suppl 2):S266–279. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.067.
13. Carlson SE. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):678S–684S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26811E.
14. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):761–766. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004.
15. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(3–5):101–108. doi: 10.1016/j.plefa.2008.09.016.
16. Hansen S, Strom M, Maslova E, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 (in press). doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.042.
17. Van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, et al. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):887–895.
18. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low and middle-income countries. *Nutrients*. 2015;7(3):1744–1768. doi: 10.3390/nu7031744.
19. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;128(1):80–82. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.
20. Czeizel AE. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs*. 2000; 2(6):437–449. doi: 10.2165/00128072-200002060-00003.
21. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub2.
22. De Wals P, Tairou F, van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007;357(2):135–142. doi: 10.1056/NEJMo067103.
23. Kim MW, Hong SC, Choi JS, et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(6):520–524. doi: 10.3109/01443615.2012.693984.
24. Ami N, Bernstein M, Boucher F, et al. Folate and neural tube defects: the role of supplements and food fortification. *Paediatr Child Health*. 2016;21(3):145–154.
25. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tubedefects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760–4775. doi: 10.3390/nu5114760.
26. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):52–59.
27. Жилыева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // *Социальная клиническая психиатрия*. — 2012. — Т. 22. — № 1 — С. 88–94. [Zhilyaeva TV. *Narusheniya obmena folatov v svete dizontogeneticheskoi gipotezy etiologii shizofrenii*. *Social and clinical psychiatry*. 2012;22(1):88–94. (In Russ).]
28. Julvez J, Fortuny J, Mendez M, et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(3):199–206. doi: 10.1111/j.1365-3016.2009.01032.x.
29. Российская ассоциация эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. *Клинические рекомендации*. — М.: ЭНЦ; 2015. — 75 с. [Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. *Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: ENTS; 2015. 75 p. (In Russ).]
30. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. [cited 2016 Sep 9] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179900/>.
31. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины // *Практическая медицина*. — 2013. — №7 — С. 42–47. [Maltseva LI, Vasileva EN. *New approaches to assessment of the role of vitamin D in reproductive health of women*. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(7):42–47. (In Russ).]
32. Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, et al. Sunlight and vitamin D: necessary for public health. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(4):359–365. doi: 10.1080/07315724.2015.1039866.
33. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. Питание беременных, кормящих матерей и детей раннего возраста. — М.; 2015. — 216 с. [Kon' IYa, Gmoshinskaya MV, Abramova TV. *Pitanie beremennykh, kormyashchikh materei i detei rannego vozrasta*. Moscow; 2015. 216 p. (In Russ).]
34. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3):e827–e841. doi: 10.1542/peds.2011-3552.
35. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(8):1730–1747. doi: 10.1016/j.biocel.2013.04.028.
36. Лукьянова О.Л. Витаминная обеспеченность недоношенных детей в неонатальном периоде: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М.; 2000. — 23 с. [Lukyanova OL. *Vitaminnyaya obespechennost' nedonoshennykh detei v neonatal'nom periode*. [dissertation abstract] Moscow; 2000. 23 p. (In Russ).]
37. Коденцова В.М., Гмошинская М.В. Насыщенность грудного молока витаминами и ее оптимизация // *Врач*. — 2015. — № 1 — С. 68–73. [Kodentsova VM, Gmoshinskaya MV. *Breast milk vitamin profile and its optimization*. *Vrach*. 2015;(1):68–73. (In Russ).]
38. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: a Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):112–125. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819f1e05.
39. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Феоктистова А.И., Свяховская И.В. *Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания*. — М.: Госкомсанэпиднадзор РФ; 1996. — 18 с. [Martinchik AN, Baturin AK, Feoktistova AI, Svyakhovskaya IV. *Metodicheskie rekomendatsii po otsenke kolichestva potrebyaemoi pishchi metodom 24-chasovogo (sutochnogo) vosproizvedeniya pitaniya*. Moscow: Goskomsanepidnadzor RF; 1996. 18 p. (In Russ).]
40. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Баева В.С. и др. *Альбом порций продуктов и блюд*. — М.: Институт питания РАМН; 1995. — 64 с. [Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, et al. *Al'bom portsiy produktov i blyud*. Moscow: Institut Pitaniya RAMN; 1995. 64 p. (In Russ).]
41. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 15.05.2006 № 15-3/691-04 «О рекомендуемых наборах продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет». [Pis'mo Minzdravsotsrazvitiya RF ot 15.05.2006 № 15-3/691-04 «O rekomenduemykh naborakh produktov dlya pitaniya beremennykh zhenshchin, kormyashchikh materei i detei do 3 let». (In Russ).]
42. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08*. — М.; 2008. — 39 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. *Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-08*. Moscow; 2008. 39 p. (In Russ).]
43. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. Питание беременных, кормящих матерей и детей раннего возраста. — М.; 2015. — 216 с. [Kon' IYa, Gmoshinskaya MV, Abramova TV. *Pitanie beremennykh, kormyashchikh materei i detei rannego vozrasta*. Moscow; 2015. 216 p. (In Russ).]

О.И. Симонова^{1, 2}, Ю.В. Горинова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии 1МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 17.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

При остром или хроническом респираторном эпизоде на фоне острой инфекции дыхательных путей традиционно используют муколитические, отхаркивающие, противокашлевые препараты. В настоящее время предпочтение отдают лекарственным формам в виде растворов для небулайзерной терапии. В статье представлены данные о новой лекарственной форме ингаляционного 7% гипертонического раствора в сочетании с гиалуроновой кислотой, которая применяется в терапии мукостаза при хронических болезнях органов дыхания. Приведена информация о свойствах и благоприятном эффекте гиалуроновой кислоты. Обсуждается доказательная база применения ингаляций гипертонического раствора в сочетании с гиалуроновой кислотой при муковисцидозе.

Ключевые слова: гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, небулайзерная терапия, мукостаз, цилиарная дискинезия, бронхит, дети.

(Для цитирования: Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 631–634. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1662)

ВВЕДЕНИЕ

Практически ежедневно педиатру приходится решать вопрос о выборе лекарственного средства, которое при остром или хроническом респираторном эпизоде на фоне острой инфекции дыхательных путей эффективно уменьшает кашель, устраняет мукостаз, способствуя таким образом быстрому выздоровлению ребенка. С этой целью традиционно принято использовать муколитические и отхаркивающие средства, противокашлевые препараты. Сегодня предпочтения отдаются лекарственным формам в виде растворов для небулайзерной терапии из-за их высокой эффективности у детей, отсутствия системного эффекта и побочных реакций [1]. Особый интерес у педиатров вызывает метод ингаляционного введения гипертонического раствора хлорида натрия в различных концентрациях, например 2, 3, 6 или 7% растворы, назначаемые в зависимости от возраста больного и респираторной патологии.

НАРУШЕНИЕ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ

Результатом острого или хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей является развитие мукостаза (застой слизи и нарушение ее эвакуации) и нарушение мукоцилиарного клиренса: происходит повышенная потеря жидкости в организме из-за высокой температуры тела, повышенного потоотделения, сопровождаемая тахипноз; водная фракция слизи уменьшается, слизь становится вязкой, трудноотделяемой, работа мукоцилиарного эпителия блокируется. В такой ситуации необходимо введение препарата, который нивелирует все описанные патологические явления. Этим требованиям отвечает гипертонический раствор.

У здорового человека в дыхательных путях имеется так называемый жидкий слой, который покрывает поверхность клеток дыхательных путей и поддерживается посредством равновесия между секрецией хлора

Olga I. Simonova^{1, 2}, Yulia V. Gorinova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

New Form of Hypertonic Solution for Nebulization Therapy

Mucolytic, expectorative and antitussive drugs are traditionally used in acute or chronic respiratory episodes affected by acute respiratory infections. Today, preference is given to drugs in a form of solutions for nebulization therapy. The article presents data on the new dosage form of 7% inhalation hypertonic solution in combination with hyaluronic acid used in mucostasis therapy for chronic respiratory diseases. The information on the properties and the favorable effect of hyaluronic acid is provided. We discuss the evidence base of inhalation of the hypertonic solution in combination with hyaluronic acid in cystic fibrosis.

Key words: hypertonic solution, hyaluronic acid, nebulization therapy, mucostasis, ciliary dyskinesia, bronchitis, children.

(For citation: Simonova Olga I., Gorinova Yulia V. New Form of Hypertonic Solution for Nebulization Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 631–634. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1662)

и всасывания натрия. Жидкий слой обеспечивает необходимую степень вязкости для эффективного движения ресничек (мукоцилиарный транспорт) и, соответственно, для продвижения слизи по дыхательным путям с целью ее дальнейшей эвакуации. Баланс между всасыванием натрия и секрецией хлора обеспечивает поддержание достаточного жидкого слоя на поверхности эпителия дыхательных путей [2].

У пациентов с бронхоэктазами бронхиальный секрет характеризуется увеличением количества белка (муцина) и снижением концентрации ионов хлора и натрия, что служит причиной увеличения вязкости и адгезии слизи и снижает количество перилимфарной жидкости. При этом двигательная активность ресничек (цилий) уменьшается, что приводит к мукостазу (накоплению слизи), способствует бактериальной колонизации, частым обострениям [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Клиническая эффективность 7% гипертонического раствора была показана на примере группы пациентов с муковисцидозом, которые проводили ингаляции в течение одного года по 4,5 мл 2 раза в день. В результате, прирост объема форсированного выдоха за первую секунду маневра составил 100 мл в основной группе наблюдаемых (в группе сравнения — 0). Кроме того, зафиксировано снижение количества обострений и симптомов воспаления в год на 41% в основной группе (в группе сравнения — на 16%) [4]. В некоторых работах было показано, что длительное использование 7% концентрации солевого раствора для ингаляций значительно повышает мукоцилиарный клиренс, приводит к снижению частоты обострений и повышению приверженности к лечению у детей и взрослых с муковисцидозом [5–7]. Следует отметить, что этот безопасный и недорогостоящий метод терапии включен в американские и европейские рекомендации по лечению пациентов с муковисцидозом и британские рекомендации по лечению больных с бронхоэктазами [7].

В отечественной литературе обсуждается не только эффективность данной методики, но и побочные реакции и эффекты, которые возникают у детей при использовании гипертонического раствора. Практика показывает, что снижение комплаентности к терапии гипертоническим раствором поваренной соли обычно связано с раздражением дыхательных путей, чувством першения в горле и неприятным соленым вкусом, усилением кашля, бронхоспазмом, что бывает причиной отказа от ингаляций [8, 9].

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР В СОЧЕТАНИИ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В 2016 г. в России был зарегистрирован препарат Гианеб (Кьеви, Италия), в 1 мл которого содержится 70 мг NaCl и 1 мг гиалуроновой кислоты (0,1% раствор гиалуроната натрия) без консервантов. Одноразовая ампула (5 мл) со стерильным гипертоническим раствором 7% NaCl

и 5 мг гиалуроновой кислоты предназначена для одной ингаляции, проводимой любым струйным компрессионным или меш-небулайзером в течение 3–5 мин. После ингаляции в обязательном порядке необходимо провести дренаж и хорошо откашляться.

Введение в состав гипертонического раствора гиалуроновой кислоты является настоящей инновационной технологией: благодаря ее свойствам удалось значительно снизить частоту побочных эффектов гипертонического раствора, уменьшить его раздражающее действие, минимизировать соленый вкус, поддержать такое же осмотическое действие, как и у обычного гипертонического раствора. Все это позволило повысить терапевтическую ценность данного лекарственного средства.

Исследования по применению даже однократной дозы продемонстрировали, что добавление 0,1% раствора гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору значительно повышает переносимость препарата [10–12]. Особенно эффективны подобные ингаляции у пациентов с бронхоэктазами, врожденными пороками развития бронхов и при муковисцидозе.

Свойства гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота (от греч. *hyalos* — стекловидный + *уроновая кислота*) — представляет собой природное вещество — кислый полисахарид с очень высокой молекулярной массой, в состав которого входит N-ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота. Гиалуроновая кислота впервые была выделена в 1934 г. из стекловидного тела бычьего глаза Карлом Мейером и его коллегой Джоном Палмером [13].

С химической точки зрения, гиалуроновая кислота (или так называемый гиалуронат натрия) — это сложный полисахарид, который присутствует во всех тканях человеческого организма, хотя известно, что в большем количестве она содержится в некоторых жидкостях (например, в слюне) и соединительной ткани (в хрящах). Гиалуроновая кислота входит в состав нервной и эпителиальной ткани, содержится в составе многих биологических жидкостей, является основным компонентом внеклеточного матрикса, принимает активное участие в процессах пролиферации и миграции клеток, а также продуцируется некоторыми бактериями, например стрептококками. Учеными было подсчитано, что в теле взрослого человека весом 70 кг должно содержаться до 15 г гиалуроновой кислоты, из которой около 1/3 ежедневно распадается и вновь синтезируется [14]. Особую роль гиалуроновая кислота играет в кровоснабжении хряща и обеспечении функций синовиальной жидкости суставов [15].

Главное свойство гиалуроновой кислоты — это ее гидрофильность. Молекула гиалуроновой кислоты настолько большая, что может связаться с тысячами молекулами воды и удерживать их в межфибрилярном пространстве тканей и слизистых оболочек. Гиалуроновая кислота, подобно губке, может впитывать воду, например, чтобы задержать ее в слизистой оболочке, выстилающей дыхательные пути, ограничить процессы испарения влаги со слизистой оболочки бронхиального дерева, ослабить ее проницаемость, уменьшив тем самым инфицирование и деструкцию тканей. Установлено, что гиалу-

Таблица. Клинические исследования эффективности применения гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора при муковисцидозе

Источник	Вид исследования	Краткое описание	Результат
[11]	Открытое рандомизированное перекрестное исследование	20 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с $ОФВ_1 \geq 50\%$. Критерии эффективности терапии: наличие кашля, раздражение слизистой оболочки глотки, соленый привкус, комфортность терапии	Добавление 0,1% гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору улучшает комфортность терапии и переносимость гипертонического раствора
[20]	Одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	30 пациентов в возрасте ≥ 10 лет с $ОФВ_1 \geq 40\%$. Ингаляции гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора в течение 28 дней в дозе 5 мл 2 р/сут. Критерии эффективности и безопасности: потребность в β_2 -агонистах, значения $ОФВ_1$ до и после ингаляции, частота кашля, раздражение слизистой оболочки глотки, соленый привкус, чувство сдавления в области грудной клетки	Отмечено, что препарат улучшает переносимость терапии и снижает потребность в β_2 -агонистах в сравнении с результатами применения только гипертонического раствора
[12]	Открытое одноцентровое исследование	81 пациент с непереносимостью 7% гипертонического раствора в возрасте > 6 лет, показатель $ОФВ_1 \geq 40\%$. Ингаляции гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора в дозе 5 мл посредством ингалятора e-Flow rapid	Добавление 0,1% гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору минимизирует его побочные эффекты
[21]	Многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование	40 пациентов с плохой переносимостью гипертонического раствора в возрасте ≥ 8 лет с $ОФВ_1 \geq 50\%$. Одна группа пациентов ингалировала препарат гиалуроновой кислоты и 7% гипертонический раствор (5 мл), другая — только 7% гипертонический раствор (5 мл). Длительность исследования — 28 сут. Критерии оценки: частота кашля, признаки раздражения слизистой оболочки глотки и соленый привкус, динамика $ОФВ_1$	Добавление 0,1% гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору улучшает переносимость ингаляционной терапии, а также удовлетворенность пациентов проводимым лечением. Отмечено снижение частоты и выраженности раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и соленого привкуса

Примечание. $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

роновая кислота способствует активному заживлению раневых участков поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей [16].

Гиалуроновая кислота широко используется в кардиологии, офтальмологии, дерматологии, хирургии, в лечении ожогов, при обезвоживании организма, в косметологии. Потенциальный благоприятный эффект гиалуроновой кислоты, ответственной за водный гомеостаз в экстрацеллюлярном матриксе, был описан в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, демонстрирующих, что ее ингаляции могут улучшать гидратацию дыхательных путей и уменьшать раздражение [16–18]. Сама гиалуроновая кислота улучшает вязкость мокроты, защищает ткани легких от разрушающего воздействия ферментов, уменьшает бронхоконстрикцию, стимулирует двигательную активность ресничек дыхательных путей [19].

В табл. представлены результаты клинических исследований по оценке эффективности применения гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора при муковисцидозе, который можно рассматривать как самую тяжелую модель хронического бронхита, сопровождаемого тотальным мукостазом и распространенными бронхоэктазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение инновационного препарата, который содержит в своем составе 0,1% раствор гиалуроновой кислоты и 7% раствор NaCl, в виде раствора для ингаляций представляется перспективным в терапии респираторных эпизодов различной этиологии у детей.

Введение гиалуроновой кислоты в состав хорошо знакомого педиатрам и традиционно применяемого 7% гипертонического раствора позволяет снизить риск развития побочных нежелательных эффектов, в том числе бронхоспазма и кашля. Ингаляции с применением 7% раствора NaCl в сочетании с гиалуроновой кислотой является современным и эффективным методом терапии болезней органов дыхания у детей, протекающих с бронхоэктазами, не только на фоне муковисцидоза, но и при различных врожденных пороках развития легких и бронхов и других состояниях, связанных с мукостазом. Препарат оказывает выраженное лечебное действие, удобен в применении, доступен в аптечной сети. Необходимо составить собственный опыт более широкого и дифференцированного применения данного препарата, тщательно изучив его эффективность у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Къези.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. И. Симонова — чтение лекций для компании Къези, Хофманн ля Рош.

Ю. В. Горинова — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О. И. Симонова <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // *Атмосфера. Практическая пульмонология*. — 2012. — № 4 — С. 41–45. [Lokshina EE, Zaitseva OV, Zaitseva SV. Ingalyatsionnaya terapiya respiratornykh zabolevaniy u detei. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012;(4):41–45. (In Russ)]
2. *Мукоактивная терапия* / Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. — М.: Атмосфера; 2006. — 124 с. [*Mukoaktivnaya terapiya*. Ed by Chuchalin A.G., Belevskii A.S. Moscow: Atmosfera; 2006. 124 p. (In Russ)]
3. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 4 — С. 136–141. [Simonova OI. Mucolytic agents in pediatrics: rational selection, therapeutic effects and specific aspects of treatment. *Current pediatrics*. 2013;12(4):136–141. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i4.741.
4. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
5. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(10):900–903. doi: 10.1136/thx.52.10.900.
6. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241–250. doi: 10.1056/NEJMoa043891.
7. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):291–293. doi: 10.1056/NEJMe058293.
8. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Этиология и факторы риска острого бронхолита у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2012. — Т. 4. — № 3 — С. 45–52. [Patrusheva YS, Bakradze MD. Etiology and risk factors of acute viral lower respiratory tract infections in young children. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(3):45–52. (In Russ).]
9. Симонова О.И., Горина Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхолитами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 33–39. [Simonova OI, Gorinova YuV, Bakradze MD. Efficiency of hypertonic solution inhalation in children with bronchitis and bronchiolitis. *Current pediatrics*. 2014;13(4):33–39. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1082.
10. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010; 27(11):870–878. doi: 10.1007/s12325-010-0076-8.
11. Maiz Carro L, Lamas Ferreiro A, Ruiz de Valbuena M, et al. [Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. (In Spanish).] *Med Clin (Barc)*. 2012;138(2):57–59. doi: 10.1016/j.medcli.2011.02.022.
12. Pradal U, Borruso A, Salonini E, et al. Hyaluronic acid in the prevention of bronchial obstruction induced by hypertonic saline. *J Cyst Fibros*. 2010;9(Suppl 1):S62. doi: 10.1016/s1569-1993(10)60241-x.
13. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*. 1934;107:629–634.
14. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? *Glycobiology*. 2003;13(12):105R–115R. doi: 10.1093/glycob/cwg112.
15. Якимов Л.А., Найманн А.И., Текев И.А. Использование искусственной синовиальной жидкости при лечении остеоартроза // *Кафедра травматологии и ортопедии*. — 2013. — № 1 — С. 11–14. [Yakimov LA, Naimann AI, Tekeev IA. Ispol'zovanie iskusstvennoi sinovial'noi zhidkosti pri lechenii osteoartroza. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2013;(1):11–14. (In Russ).]
16. Turino GM, Cantor JO. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1169–1175. doi: 10.1164/rccm.200205-449PP.
17. Cantor JO, Turino JM. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest*. 2004;125(1):288–292. doi: 10.1378/chest.125.1.288.
18. Cantor JO, Shteyngart B, Cerreta JM, et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;225(1):65–71. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22508.x.
19. Scuri M, Abraham WM. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(6):335–340. doi: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
20. Furnari ML, Termini L, Traverso G, et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(6):315–322. doi: 10.1177/1753465812458984.
21. Ros M, Casciaro R, Lucca F, et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(2):133–137. doi: 10.1089/jamp.2012.1034.

DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1663

Н.Н. Мурашкин^{1, 2}, Э.И. Пильгуй¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Эластическая псевдоксантома в детском возрасте

Контактная информация:

Пильгуй Элеонора Игоревна, врач-дерматовенеролог консультативного отделения КДЦ НЦЗД

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

Статья поступила: 14.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

В статье описан случай орфанного заболевания детского возраста с мультисистемным поражением эластических тканей кожи, сосудов и сетчатки. Представлен обзор эпидемиологических данных, приведено описание патоморфологической картины поражения эластических волокон, рассмотрены патогенез, различные варианты клинического течения и дифференциально-диагностического поиска. Предоставлен алгоритм диагностического обследования пациентов с эластической псевдоксантомой. Освещены современные подходы лечения данного заболевания.

Ключевые слова: дети, эластическая псевдоксантома, синдром Гренблад–Страндберга, кальцификация, ангиоидные полосы, ген АВСС6, лечение, связывающие фосфаты препараты.

(Для цитирования): Мурашкин Н. Н., Пильгуй Э. И. Эластическая псевдоксантома в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 635–639. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1663

ВВЕДЕНИЕ

Эластическая псевдоксантома (системный эласторексис, псевдоксантома Дарье, синдром Гренблад–Страндберга) — редкое наследственное мультисистемное заболевание, обусловленное абберантной минерализацией и дистрофией эластических волокон с преимущественным поражением кожи, глаз и сердечно-сосудистой системы [1–3]. Первым заболеванием описал F. Balzer (1884), использовав термин «эластическая ксантома», но J. Darier (1896), изучив гистологическую картину пораженной кожи, предложил название «эластическая псевдоксантома» [1, 2]. Офтальмологические изменения в виде ангиоидных полос на сетчатке впервые выявили R. W. Doyne и O. Pflange (1889, 1892), а впоследствии шведский офтальмолог E. Groenblad и норвежский дерматолог J. Strandberg (1929) сообщили о сочетании изменений на коже с поражением глаз, после чего был выделен синдром Гренблад–Страндберга, в настоящее время используемый в офтальмологии как синоним эластической псевдоксантомы [1, 2, 4].

Эпидемиология

Согласно обзору эпидемиологических данных, частота встречаемости болезни оценивается от 1:50 000 до 1:160 000 человек с преобладанием у лиц женского пола (2:1) [1–3]. В настоящее время в мире около 150 тыс. человек имеют проявления эластической псевдоксантомы [1, 2, 5]. Нет точных данных относительно распространенности патологии среди детского населения, но известно, что дебют заболевания у детей приходится на второе десятилетие жизни, в среднем в возрасте 10–13 лет [1, 6, 7].

Патогенез

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному, реже по аутосомно-доминантному типу. Ген, ответственный за развитие эластической псевдоксантомы, локализован на хромосоме 16p13.1 и кодирует транспортер аденозинтрифосфат-зависимого блока (ABC) подсемейства C группы 6 (ABCC6). Ген ABCC6 состоит из 31 экзона, кодирует трансмембранный белок-транспортер множественной устойчивости к лекарственным

Nikolay N. Murashkin^{1, 2}, Eleonora I. Pilguy¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Elastic Pseudoxanthoma in Childhood

The article describes a case of an orphan childhood disease with multisystem lesions of elastic skin tissue, blood vessels and the retina. The author reviews epidemiological data, describes a pathomorphological pattern of elastic fiber lesions, and examines the pathogenesis, as well as various clinical progression and differential diagnostic search options. The algorithm for the diagnostic examination of patients with elastic pseudoxanthoma is provided. Current approaches for treating this disease are described.

Key words: children, elastic pseudoxanthoma, Gronblad–Strandberg syndrome, calcification, angioid streaks, ABCC6 gene, treatment, phosphate binding agents.

(For citation): Murashkin Nikolay N., Pilguy Eleonora I. Elastic Pseudoxanthoma in Childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 635–639. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1663

препаратам (MRP6), экспрессируемый клетками печени и почек. Выявлена сниженная экспрессия MRP6 при эластической псевдоксантоме, что предполагает наличие метаболических нарушений с вторичным вовлечением тканей [3]. В гене выделено более 60 мутаций, из них 90% приводят к рецессивному типу наследования, менее 10% — к доминантному типу [1–3, 7].

Патоморфология

Патоморфологическая картина эластической псевдоксантомы специфична и характеризуется кальцификацией и фрагментацией эластических волокон на уровне средних и глубоких слоев дермы [1, 3, 5]. При гистологическом исследовании определяются неравномерно расположенные отечные, закрученные в форме пучков и зернистых структур эластические волокна, содержащие соли кальция, выявляемые при окрашивании по фон Коссу. Дерматопатологические признаки также визуализируются при окрашивании на эластическую ткань по Вергеффу и Ван Гизону. Определяется беспорядочное расположение и коллагеновых волокон, большое количество аргирофильных волокон [1–3].

Некоторые авторы считают, что на основании только гистологической картины кожных изменений можно дифференцировать доминантный и рецессивный тип наследования заболевания. Для доминантного типа характерно формирование анастомозирующей сети между эластическими волокнами, разделенной плотными участками коллагеновых волокон [2], хотя G. Pierard (1984) не отметил различий в морфологической картине между доминантной и рецессивной формами заболевания [2, 4]. Гистологическое исследование пораженных артериальных сосудов выявляет дегенерацию эластических волокон и кальцификацию интимы, а также гипертрофию мышечной оболочки сосудов.

Клиническая картина

Поражение кожи

Эластическая псевдоксантома характеризуется прогрессирующим поражением эластических волокон различных тканей, но прежде всего в патологический процесс вовлекаются эластические структуры кожи, сетчатки (мембрана Бруха) [1–3, 5] и сосудов [7–10]. По этой причине первыми и наиболее частыми симптомами заболевания являются изменения на коже в виде округлых и продолговатых папул желтоватого цвета диаметром 1–5 мм, склонных к слиянию и формированию бляшек. Процесс на коже имеет симметричный характер с характерной локализацией на боковых поверхностях шеи, подмышечных, околопупочной и паховой областях, возможно поражение слизистых оболочек ротовой полости, влагалища, прямой кишки [3]. В патологический процесс может вовлекаться весь кожный покров, но такое прогрессирующее тяжелое течение встречается крайне редко. Кожа в зонах поражения со временем имеет вид морщинистой, дряблой, может провисать, особенно на шее: в сочетании с желтоватым цветом папул такие явления называют «цыплячья шея» (*chicken neck*). Изменения на коже носят бессимптомный характер, являясь косметическим недостатком, часто могут быть причиной первого обращения к дерматологу и требовать дальнейшего комплексного обследования пациента [1, 3, 8].

Поражения глаз

Поражения глаз при эластической псевдоксантоме встречаются у 80% больных, иногда предшествуя изменениям на коже, и характеризуются наличием ангиоидных

полос на сетчатке, расходящихся от диска зрительного нерва. Ангиоидные полосы являются результатом кальцификации эластических волокон мембраны Бруха сетчатки и, как следствие, трещин ее внешней части (*lamina elastica*). Ангиоидные полосы неспецифичны для эластической псевдоксантомы, они также могут встречаться при синдромах Элерса–Данлоса, Марфана, серповидно-клеточной анемии, болезни Педжета. Также распространенным признаком поражения сетчатки является так называемый симптом апельсиновой кожуры, когда дно приобретает испещренный вид, что может предшествовать появлению ангиоидных полос. Эти дегенеративные изменения соответствуют начальной стадии глазных изменений. При прогрессировании патологического процесса наблюдаются инвазивный фиброваскулярный рост на заднем полюсе сетчатки, что может привести к ее отслойке, а также пигментации после фокального кровоизлияния и другие геморрагические осложнения, рано или поздно приводящие к частичной потере зрения [1–3]. Тяжелые глазные осложнения редко встречаются в детском возрасте, но в зарубежной практике описан случай, когда незначительная травма глаза у ребенка привела к тяжелой односторонней потере зрения, а дальнейшее полное офтальмологическое, дерматологическое и гистологическое обследование позволило выставить диагноз эластической псевдоксантомы [6, 10].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы

Результатом кальцификации эластического слоя кровеносных сосудов и последующей пролиферации интимы являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые встречаются преимущественно во взрослом возрасте, но иногда могут наблюдаться у детей. Описан случай тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы с развитием инфаркта миокарда из-за диффузной коронарной кальцификации у 4-летнего ребенка [11]. Наиболее ранними симптомами заболевания могут быть снижение пульса на периферических артериях и перемежающаяся хромота. Атеросклероз, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), ранний инфаркт миокарда, артериальная гипертензия являются следствием поражений коронарных и почечных сосудов. Пропалс митрального клапана чаще встречается у пациентов с эластической псевдоксантомой, чем в общей популяции [3]. Есть сообщения о вовлечении в патологический процесс церебральных артерий с развитием внутримозгового кровоизлияния и/или очаговой симптоматики [8].

Осложнениями эластической псевдоксантомы могут явиться желудочно-кишечные, маточные кровотечения, возникающие вследствие хрупкости кальцифицированных сосудов. Развитие данных осложнений возможно уже на ранних стадиях заболевания в возрасте до 20 лет, хотя, по данным других источников, вовлечение органов и систем редко встречается в педиатрической практике [6]. Зарубежными авторами описаны два редких случая развития желудочно-кишечных кровотечений у детей в возрасте 11 и 12 лет в сочетании с поражениями кожи и глаз; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости подтвердило линейное обызвествление сосудов органов пищеварительной системы в обоих случаях [12].

В литературе описаны немногочисленные случаи эластической псевдоксантомы с поражением других органов и систем, в том числе мочевыводящих путей и легочной ткани [3].

Дифференциальная диагностика

Для установления диагноза эластической псевдоксантомы требуется гистологическое подтверждение с обна-

ружением характерных патоморфологических изменений эластических волокон. При проведении дифференциальной диагностики кожных изменений, сопровождающихся появлением морфологических элементов желтоватого цвета, а также истончением, дряблостью кожи, следует помнить о таких часто встречающихся в детском возрасте заболеваниях, как ксантоматоз, коллагеномы и эластические невусы, анетодермия, ювенильная ксантогранулема, эластоз среднего слоя дермы [4, 9, 13].

При ксантоматозе клиническая картина характеризуется наличием красновато-желтых папул, бляшек и узлов с преимущественной локализацией на коже разгибательных поверхностей конечностей, суставов пальцев, ягодиц; плоские ксантомы обнаруживаются на коже век, ладоней, интертригинозных областей, при этом не отмечается дряблости, истончения и провисания кожи в местах поражения. Характерным гистологическим признаком ксантоматоза является обнаружение пенистых клеток в препарате. У пациентов с ксантоматозом в большинстве случаев при биохимическом исследовании крови выявляются нарушения обмена липопротеинов. В детском возрасте ксантоматоз может быть симптомом сахарного диабета.

Коллагенома и эластический невус характеризуются появлением на коже живота, спины, ягодиц, бедер папул и бляшек телесного и желтоватого цвета. Эти доброкачественные невусы соединительной ткани в детском возрасте могут быть ассоциированы с другими аномалиями в составе синдрома Бушке–Оллендорфф. При гистологическом исследовании наблюдается разрастание коллагеновых или эластических волокон.

Изменения при анетодермии представлены очагами истончения, морщинистости кожи телесного, бледно-розового цвета округлой формы с явлениями западения. Патоморфологическая картина характеризуется отсутствием или уменьшением количества эластических волокон.

При ювенильной ксантогранулеме, которая относится к группе нелангергансоцитозов, на коже появляются одиночные или множественные папулы желтого цвета округлой формы, плотные при пальпации. Гистологически определяются скопления гистиоцитов, не являющихся клетками Лангерганса [4, 9, 13].

Прогноз

Смертность при эластической псевдоксантоме зависит от тяжести поражения сосудов [1, 3]. Беременность не противопоказана женщинам, имеющим эластическую псевдоксантому, но отмечается повышенный риск невынашивания в I триместре, а многоплодная беременность может усугублять течение заболевания [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Н., возраст 11 лет 9 мес. Родители обратились к дерматологу Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва, Россия) с жалобами на наличие бляшек желтоватого цвета на коже передней и боковой поверхности шеи, подмышечных областей и нижней трети живота с переходом на кожу паховой области

Из семейного анамнеза: ребенок от близкородственного брака, родители — троюродные брат и сестра. Старший брат имеет порок сердца (тетрада Фалло).

Анамнез заболевания: у мальчика в возрасте 7 лет отмечалось появление желтоватых очагов на коже передней поверхности шеи, в подмышечных областях и нижней трети живота. В течение 4 лет очаги оставались без изменений. В возрасте 11 лет отмечалось выраженное увеличение площади поражений. При обследовании по месту жительства были обнаружены множественные

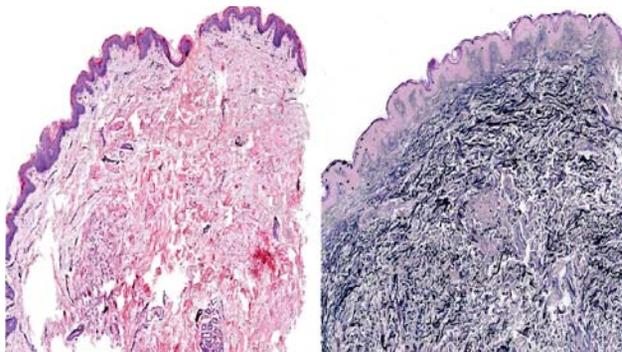
Рис. 1. Папулы и бляшки лимонно-желтого цвета на коже шеи, подмышечных областей, живота

Fig. 1. Papules and lemon yellow plaques on the skin of the neck, axillae, abdomen



Рис. 2. Биоптат из очага поражения на коже живота: дегенерация эластических волокон

Fig. 2. Biopsy sample from a lesion on the skin of the abdomen: degeneration of elastic fibers



кальцинаты в тканях щитовидной железы, селезенке, почках, легочной ткани. Наблюдался с несколькими предположительными диагнозами — ксантоматозом, оксалурией, нефрокальцинозом. Проконсультирован фтизиатром, туберкулез исключен.

При поступлении: субъективных жалоб не предъявляет. Занимался спортом (хоккей, борьба). Для верификации диагноза был направлен в НЦЗД. При осмотре дерматологом кожный статус представлен симметричными очагами в виде папул лимонно-желтого цвета, овальной формы, склонных к слиянию в бляшки, с локализацией на коже передней и боковой поверхности шеи, в подмышечных областях, нижней трети живота с переходом в паховую область. Кожа в местах поражения имела морщинистый вид, незначительно провисала в подмышечных областях (рис. 1). Был заподозрен диагноз эластической псевдоксантомы, взят биоптат из очагов поражения в области кожи живота (рис. 2).

Обследование. Проведено гистологическое исследование, которое подтвердило предполагаемый диагноз. Изменений в клинических анализах крови, мочи не наблюдалось. В биохимическом анализе крови отмечались повышение концентрации паратгормона, снижение содержания витамина D без нарушения уровня сывороточных уровней кальция и фосфора. При офтальмологическом обследовании обнаружены ангиоидные полосы сетчатки, кальци-

Рис. 3. Офтальмоскопия: ангиоидные полосы сетчатки, кальцинаты хориоидеи

Fig. 3. Ophthalmoscopy: angioid streaks of retina, choroid calcification



Рис. 4. Ультразвуковое исследование: множественные кальцинаты в паренхиматозных органах

Fig. 4. Ultrasound examination: multiple calcifications in parenchymal organs



наты хориоидеи (рис. 3). При УЗ-исследовании в щитовидной и поджелудочной железе, селезенке, почках выявлены множественные точечные гиперэхогенные включения (кальцинаты) (рис. 4). Полное инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы [ЭКГ с нагрузкой, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи] отклонений не выявило. Азотовыделительная функция почек сохранена (скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца).

Лечение и прогноз: с целью предотвращения прогрессирования нефрокальциноза назначена цитратная смесь под контролем уровня pH мочи. Исход заболевания и функциональные нарушения внутренних органов будут зависеть от степени прогрессирования кальцинации эластических тканей сетчатки и сосудов (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно мнению ряда авторов [3, 6, 8], а также на основании собственных наблюдений, пациенты с эластической псевдоксантомой должны получать необходимое регулярное обследование, включающее развернутый анализ крови, анализ мочи, анализ крови на содержание микроэлементов (с целью выявления гиперкальциемии и гиперфосфатемии), липидов, анализ кала для исключения латентной потери крови, офтальмологическое обследование 1 раз в 6 мес, ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД, доплерографию сосудов головы и шеи, рентгенографическое исследование органов грудной клетки и УЗИ внутренних органов, при наличии неврологической симптоматики — компьютерную томографию головного мозга, а также пройти медико-генетическое консультирование. Должно проводиться тщательное наблюдение за женщинами с эластической псевдоксантомой во время беременности.

Изменения в тканях при эластической псевдоксантоме являются необратимыми, поэтому существующие в настоящее время профилактические и лечебные

мероприятия направлены на снижение риска развития осложнений и степени тяжести заболевания. Согласно рекомендациям отечественных специалистов, следует использовать курсовой прием витаминов А, Е, рутина, аскорбиновой кислоты [2, 13].

Наибольшие успехи достигнуты в лечении офтальмологических нарушений. При раннем выявлении глазных изменений возможно проведение лазерной фотокоагуляции, фотодинамической терапии. В литературе приводится сообщение о местном введении биологических препаратов в стекловидное тело с последующим стабильным улучшением зрения в течение 11 мес наблюдения у пациентки с эластической псевдоксантомой [14]. Для минимизации травматизации сосудов сетчатки больным следует избегать поднятия тяжестей, исключить занятия спортом, связанных с высоким риском травматизации, особенно головы.

Имеются сообщения о хирургической коррекции изменений кожи у пациентов с эластической псевдоксантомой с целью ликвидации косметических дефектов [1].

Для профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыводящей системы пациентам с эластической псевдоксантомой следует соблюдать диету с ограниченным содержанием кальция и жиров, выполнять режим физических упражнений, избегать курения [1, 3, 8].

Согласно многочисленным данным, проводятся исследования по изучению влияния связывающих фосфаты препаратов без алюминия (phosphate binders), терапевтическое действие которых направлено на подавление процесса аккумуляции кальция в сосудах [15–17]. Кроме того, на сегодняшний день представляет интерес гликопротеин фетуин-А — белок, синтезируемый в печени, который способен оказывать ингибирующее влияние на патологическую минерализацию тканей [1, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное описание клинического случая демонстрирует орфанное заболевание детского возраста, характеризующееся поражением эластических тканей кожи, сетчатки и сосудов внутренних органов. В рамках нашего наблюдения мы встретились с редкими ранними изменениями сосудистой системы внутренних органов (щитовидной и поджелудочной железы, селезенки, почек), которые подтвердили возможность мультисистемности патологического процесса при данном заболевании. Для своевременного выявления изменений со стороны органа зрения и функциональных нарушений внутренних органов пациентам с эластической псевдоксантомой требуются регулярное диспансерное наблюдение и комплексное обследование с целью возможной коррекции выявленных отклонений. Курирующим спе-

Рис. 5. Пациент N., хронология течения заболевания

Fig. 5. Patient N., a chronology of the disease



циалистам следует помнить, что пациентам, имеющим данное заболевание, категорически противопоказаны высокотравматичные виды спорта для исключения риска ранней потери зрения и/или развития кровотечений в связи повышенной ломкостью кальцинированных сосудов внутренних органов.

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пациенты с эластической псевдоксантомой могут быть обеспечены информацией по данному заболеванию на Интернет-ресурсах:

- <http://www.pxe.org> (PXE International, Inc.);

- <http://www.napxe.org> (National Association for Pseudoxanthoma Elasticum-NAPE).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(3):113–122. doi: 10.5582/irdr.2015.01014.
2. Оркин В.Ф., Платонова А.Н., Марченко В.М. Псевдоксантома эластическая (синдром Гренблад–Страндберга) // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2008. — № 6 — С. 44–46. [Orkin VF, Platonova AN, Marchenko VM. Pseudoxanthoma elasticum (Gronblad—Strandberg syndrome). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2008;(6):44–46. (In Russ).]
3. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккест Б.А. и др. *Дерматология Фитцпатрика в клинической практике.* — М.; 2012. — С. 1426–1429. [Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology general medicine.* 8th ed. Moscow; 2012. p. 1426–1429. (In Russ).]
4. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы.* — Ереван; 1989. — С. 406–408. [Kalamkaryan AA, Mordovtsev VN, Trofimova LYa. *Klinicheskaya dermatologiya: redkie i atipichnye dermatozы.* Erevan; 1989. p. 406–408. (In Russ).]
5. Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. *Дерматология. Атлас-справочник.* Пер. с англ. И.В. Журавлев. — М.: Практика; 1999. — С. 456–459. [Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology.* Transl. from English by I.V. Zhuravlev. Moscow: Praktika; 1999. p. 456–459. (In Russ).]
6. Naouri M, Boisseau C, Bonicel P, et al. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum in childhood. *Br J Dermatol.* 2009;161(3): 635–639. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09298.x.
7. Хегер П.Г. *Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков.* Пер. с нем. В.П. Адашкевича / Под ред. Кубановой А.А., Львова А.Н. — М.: Изд-во Панфилова; 2013. — 648 с. [Hoger PH. *Kinderdermatologie. Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen.* Transl. from German by V.P. Adaskevich. Ed by Kubanova A.A., L'vov A.N. Moscow: Izd-vo Panfilova; 2013. 648 p. (In Russ).]
8. Roach ES, Islam MP. Pseudoxanthoma elasticum. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:215–221. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00015-9.
9. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. *Наследственные болезни и пороки развития кожи.* — М.: Наука; 2004. — С. 75–77. [Mordovtsev VN, Mordovtseva VV, Mordovtseva VV. *Nasledstvennyye bolezni i poroki razvitiya kozhi.* Moscow: Nauka; 2004. p. 75–77. (In Russ).]
10. Oztas Z, Karadeniz C, Afrashi F, et al. Minor trauma resulting in subretinal haemorrhage with choroidal rupture: a case of subtle pseudoxanthoma elasticum in a child. *Clin Exp Optom.* 2016; 99(1):84–86. doi: 10.1111/cxo.12275.
11. Giovannoni I, Callea F, Travaglini L, et al. Heart transplant and 2-year follow up in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr.* 2014;173(12):1735–1740. doi: 10.1007/s00431-014-2447-7.
12. Dibi A, El Fahime EL, Mouane N, et al. Pseudoxanthoma elasticum: A rare cause of gastrointestinal bleeding in children. *Arch Pediatr.* 2016;23(6):591–594. doi: 10.1016/j.arcped.2016.03.010.
13. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. *Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей.* — М.: Медицина; 1999. — С. 728–730. [Skripkin YuK, Mordovtsev VN. *Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: Meditsina; 1999. p. 728–730. (In Russ).]
14. Alagoz C, Alagoz N, Ozkaya A, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal neovascular membrane due to angioid streaks. *Retina.* 2015;35(10):2001–2010. doi: 10.1097/IAE.0000000000000605.
15. Yoo JY, Blum RR, Singer GK, et al. A randomized controlled trial of oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):341–348. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.023.
16. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек // *Эффективная фармакотерапия.* — 2011. — № 53 — С. 40–46. [Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS. Sosudistaya kal'tsifikatsiya i vozmozhnosti ee korrektsii u patsientov s terminal'noi stadii khronicheskoi bolezni pochek. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;(53):40–46. (In Russ).]
17. Фомин В.В., Шилов Е.М., Свистунов А.А., Милованов Ю.С. Связывающие фосфаты препараты при хронической болезни почек: позиции севеламера // *Терапевтический архив.* — 2013. — Т. 85. — № 6 — С. 96–99. [Fomin VV, Shilov EM, Svistunov AA, Milovanov YuS. Phosphate binders in chronic kidney disease: The positions of sevelamer. *Ter Arkh.* 2013;85(6):96–99. (In Russ).]
18. Schaalal MF, Hammad LN, Raouf SA, et al. Serum fetuin-A in Egyptian pediatrics with chronic end-stage renal diseases: a correlation to vascular inflammatory biomarkers. *Life Sci J.* 2013;10(1):1149–1156.

Резолюция межрегионального совещания экспертов «Пути расширения национального календаря прививок — региональные программы. Коклюшная инфекция»

12 октября 2016 г. в Санкт-Петербурге в преддверии Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» состоялось Межрегиональное совещание экспертов «Пути расширения национального календаря прививок — региональные программы», проходившее в формате дискуссия–круглый стол, посвященное проблеме **профилактики коклюшной инфекции**.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу, ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», заведующие и сотрудники кафедр педиатрии, эпидемиологии, инфекционных болезней крупных медицинских университетов Астрахани, Казани, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Тюмени и других городов России.

Эксперты обсудили проблему распространенности и сохраняющейся высокой заболеваемости коклюшной инфекцией в Российской Федерации, рассмотрели особенности клинического течения болезни на современном этапе, в том числе у детей раннего возраста, школьников и подростков. На совещании говорилось о необходимости совершенствования системы регистрации заболевания и методов его лабораторной диагностики, рассматривались предложения по изменению стратегии и тактики вакцинопрофилактики коклюшной инфекции в рамках национального календаря профилактических прививок и региональных программ иммунизации.

В совещании приняли участие ведущие национальные и региональные эксперты в области диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний: докт. мед. наук, проф. С. М. Харит; докт. мед. наук, проф. В. А. Анохин; докт. мед. наук, проф. О. А. Башкина; докт. мед. наук, проф. И. Я. Извекова; докт. мед. наук, проф. В. В. Краснов; докт. мед. наук, проф. О. А. Рычкова; докт. мед. наук, проф. И. Л. Соловьёва; докт. мед. наук И. В. Бабаченко; канд. мед. наук Н. В. Шахова; канд. мед. наук Л. В. Дубова, а также практикующие специалисты Санкт-Петербурга и других регионов России.

Участники совещания отметили, что, несмотря на то, что коклюш относится к числу инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, а охват детей прививками на 1–2-м году жизни составляет свыше 95%, это заболевание по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения. В 2015 г. в России 6452 человека заболели коклюшем, показатель заболеваемости составил 4,42 на 100 тыс. населения и вырос более чем на 1/3 в сравнении с предыдущим годом. Заболеваемость среди детей до 14 лет (22,6 на 100 тыс. детей соответствующего возраста) в 5 раз превышает общероссийский показатель.

Экономический ущерб от коклюша увеличился и превысил 204 млн рублей [1].

В ходе совещания ведущие региональные специалисты представили анализ многолетних эпидемиологических данных о заболеваемости коклюшем на различных территориях Российской Федерации.

Эксперты констатировали, что в последние годы рост числа случаев заболевания коклюшной инфекцией регистрируется повсеместно, при этом подчеркивали, что наиболее высокие темпы роста заболеваемости отмечаются среди детского населения. Так, например, в 2015 г. в Санкт-Петербурге показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 14,8, а среди детей до 14 лет — 109,4 (в 7,4 раза выше среднепопуляционной заболеваемости в регионе) [2], в Астраханской области — 9,89, а среди детей до 17 лет — 44,5 (в 4,5 раза выше среднепопуляционной заболеваемости) [3]. Примечательно, что показатели заболеваемости в областных центрах существенно выше среднерегionalных значений. Так, показатель заболеваемости коклюшем в Краснодарском крае составляет 5,57 на 100 тыс. населения, а в городе Краснодаре — 22,05 [4]; в республике Татарстан он равен 5,5 на 100 тыс. населения, а в городе Казани — 10,15 [5]; в Ульяновской области — 2,13, а в городе Ульяновске — 3,11 [6]. Данная тенденция связана, вероятно, с более легким доступом медицинских работников региональных столиц к современным лабораторным методам диагностики коклюшной инфекции, что позволяет предполагать, что регистрируемые среднерегionalные уровни заболеваемости коклюшем занижены.

Участники совещания согласились, что регистрируемые показатели заболеваемости не отражают реальной ситуации с распространенностью коклюша на территориях. В настоящее время коклюшная инфекция все чаще реализуется в виде стертых и бессимптомных форм, которые остаются невыявленными [7, 8]. Такие формы заболевания развиваются как у детей младших возрастных групп, получивших курс первичной вакцинации против коклюша, так и у детей дошкольного и школьного возраста. Легкие и стертые формы у школьников, подростков и взрослых выявляются плохо в силу несовершенства широко используемого в настоящее время в РФ культурального метода диагностики коклюша (чувствительность данного лабораторного метода, по имеющимся данным, позволяет достоверно подтвердить лишь 10–30% случаев заболевания [9]). Кроме того, низкая настороженность

педиатров в отношении коклюша у длительно кашляющих детей школьного возраста — одна из основных причин недоучета заболеваемости и недооценки бремени инфекции [8]. Данные опубликованных эпидемиологических исследований свидетельствуют: при проведении обследования на коклюш с помощью современных методов лабораторной диагностики он был диагностирован у 34 (31%) из 109 школьников с длительным (более 2 нед) кашлем, в то время как на амбулаторном этапе по клинико-анамнестическим данным коклюш был заподозрен лишь у 15 (14%) человек [10]. В настоящее время в качестве стандарта лабораторной диагностики коклюша в мире все шире применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [9]. Однако в России ПЦР-диагностика коклюшной инфекции проводится только в 30–60% случаев [2, 3, 5], а в некоторых регионах РФ диагностика коклюша этим методом не проводится совсем.

Экспертами было отмечено, что коклюшная инфекция наиболее опасна для детей в возрасте до одного года, когда заболевание представляет прямую угрозу жизни ребенка. Это связано как с особенностями течения самого инфекционного процесса у детей раннего возраста, так и с более частым возникновением у них осложнений. Особенно тяжело коклюш протекает у детей первых 6 мес жизни: часто возникают приступы апноэ, развиваются пневмония и бронхопневмония, ателектазы, присоединяются различные интеркуррентные инфекции, формируется гипоксическая энцефалопатия и развивается судорожный синдром [11]. Такие дети требуют оказания им высокотехнологичной помощи и проходят лечение в отделениях интенсивной терапии. В этой же возрастной группе отмечаются и самые высокие показатели летальности от коклюшной инфекции. В ходе дискуссии подчеркивалось, что дети первых месяцев жизни чаще всего заражаются от членов своей семьи, в том числе от старших братьев и сестер, а также от родителей (особенно матерей), переносящих коклюш в легкой или стертой форме [12, 13].

Эксперты обсудили также возрастную динамику и структуру заболеваемости коклюшем и отметили, что за последние несколько лет они изменились на фоне высокого и своевременного охвата детского населения профилактическими прививками. Начиная с 2014 г., наибольшее число заболевших стали составлять школьники 7–14 лет, на долю которых приходится около 40% от общего числа зарегистрированных случаев коклюшной инфекции [14]. Основная причина роста заболеваемости коклюшем у школьников — утрата иммунитета, приобретенного в первые годы жизни в результате первичного курса иммунизации на 1-м году жизни и ревакцинации на 2-м году. В настоящее время установлено, что поствакцинальный иммунитет к коклюшу не является пожизненным и значительно снижается в течение 4–12 лет после иммунизации. Были приведены российские данные о том, что у 70% заболевших коклюшем школьников с момента последней прививки прошло более 5 лет [15]. По данным Роспотребнадзора РФ, продолжительность иммунитета после вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной составляет от 5 до 12 лет и зависит от схемы вакцинации, количества полученных доз, соблюдения интервала между прививками, а также уровня циркуляции возбудителя в популяции («естественная ревакцинация») [14]. Так, среди заболевших коклюшем детей в Тюменской области около 40% оказались ранее привитыми, а при оценке поствакцинального иммунитета в возрасте 3–4 лет иммунитет имелся только у 60% обследованных [16].

На совещании также было отмечено, что даже при своевременном использовании современных методов диагностики коклюшной инфекции источник ее не всегда удается выявить, что затрудняет осуществление эпидемиологического надзора. По данным, которые представила участницам совещания докт. мед. наук И. В. Бабаченко (ФГБУ «НИИДИ ФМБА»), у 52% детей старше 7 лет, заболевших коклюшем, источник заражения остается неизвестным. В тех случаях, когда источник инфекции удается установить, на долю заражений, произошедших в детском коллективе, приходится 70% от общего числа, а 30% составляют случаи внутрисемейной передачи инфекции.

Эксперты обсудили особенности течения коклюшной инфекции на современном этапе, были приведены данные Роспотребнадзора РФ о том, что в последние годы отмечается увеличение частоты среднетяжелых форм инфекции у детей школьного возраста, подростков и взрослых [14]. Так, по данным Роспотребнадзора РФ, доля среднетяжелых форм коклюша у заболевших школьников составила более 80%, а у взрослых — 94%, в то время как среди детей дошкольного возраста на долю среднетяжелых форм инфекции пришлось лишь 33,6% от общего числа случаев [14].

Участники совещания выделили группы риска, для которых коклюшная инфекция представляет наибольшую опасность. Профессор И. Л. Соловьёва (Ульяновск) отметила, что среди пациентов, обращающихся в детские медицинские центры города, коклюш чаще всего регистрируется у имеющих в анамнезе аллергический ринит, atopический дерматит, бронхиальную астму, а также у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Данные литературы также свидетельствуют о том, что риск развития заболевания коклюшем у детей с бронхиальной астмой примерно в 2 раза выше по сравнению со здоровыми сверстниками [17].

Высокий риск реализации тяжелых форм коклюшной инфекции имеется также у детей, страдающих хроническими заболеваниями сердца и легких, а также у лиц с первичными или вторичными иммунодефицитными состояниями [18]. Учитывая высокую частоту заражения коклюшем в организованных коллективах с длительным совместным пребыванием, в группу риска по социальным показателям могут быть также отнесены дети, проживающие в закрытых учреждениях [18].

По мнению экспертов, наиболее эффективным способом предупреждения коклюшной инфекции является вакцинопрофилактика. Однако в настоящее время Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации не предусматривает проведение ревакцинации от коклюша у детей школьного возраста и старше [19]. В то же время имеются международные и российские данные об увеличении продолжительности защитного иммунитета при введении последующих ревакцинирующих доз коклюшной вакцины [14, 20–22]. При этом ревакцинации детям старше 4 лет, подросткам и взрослым рекомендуется проводить комбинированной вакциной, содержащей бесклеточный коклюшный компонент и уменьшенное количество дифтерийного и столбнячного антигенов [14].

Обсудив проблему коклюшной инфекции, эксперты — участники совещания пришли к следующим выводам.

1. Проблема роста заболеваемости коклюшем, отмечающаяся в последние годы, несмотря на высокий процент охвата детского населения профилактическими прививками и преобладание среди заболевших детей старшего дошкольного и школьного возраста **диктуют необходимость более широкой профилактики этой инфекции в рамках Национального кален-**

даря профилактических прививок РФ (НКПП), а именно включение в НКПП второй и последующих ревакцинаций.

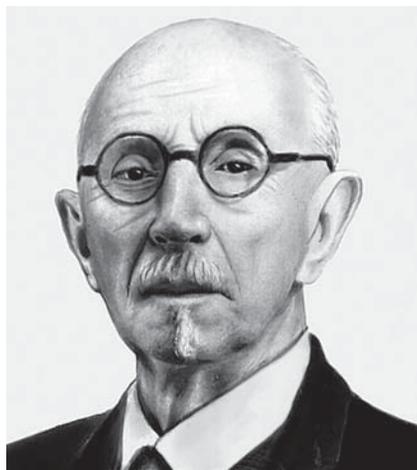
2. Включение в НКПП дополнительных ревакцинаций от коклюша может быть реализовано поэтапно, начиная с включения иммунизации отдельных категорий и групп риска в календарь прививок по эпидемическим показаниям.
3. Проведение приоритетной плановой ревакцинации дошкольников, школьников и подростков от коклюша может осуществляться за счет расширения действующих региональных программ иммунизации, а также за счет дополнительного привлечения средств населения.
4. В условиях дефицитов региональных бюджетов **при планировании программ иммунопрофилактики необходимо обратить особое внимание на наиболее уязвимые группы детского населения** и предусмотреть первоочередную вакцинацию от коклюша для пациентов с хроническими заболеваниями сердца, легких, в том числе с бронхиальной астмой, первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, а также для детей, проживающих в закрытых учреждениях (детские дома).
5. Реализация стратегии массовой профилактики коклюшной инфекции и изменение подходов к ее профилактике у детей дошкольного возраста, школьников и подростков требуют пересмотра действующих нормативных документов, в том числе изменения санитарных правил и клинических рекомендаций по вакцинации от коклюша.
6. Необходимо **систематическое обучение** медицинских работников первичного звена здравоохранения по вопросам распознавания, диагностики, лечения и профилактики коклюшной инфекции. Педиатрам и инфекционистам следует разъяснять их профессиональную обязанность активно доводить информацию об опасности коклюша и возможности его предупреждения с помощью средств специфической иммунопрофилактики до родителей, планирующих поступление своих детей в организованные детские коллективы и образовательные учреждения.
7. Резолюция совещания экспертов должна быть представлена в территориальные органы и отделы управления здравоохранением как обоснование расширения действующих региональных программ иммунизации за счет включения в них профилактики коклюшной инфекции у лиц дошкольного, школьного возраста и подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 г. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. — 200 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2015 g. State report. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. (In Russ).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2015 г. Государственный доклад. — СПб.: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека г. Санкт-Петербурга; 2016. — 204 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2015 g. State report. St. Petersburg: Upravlenie Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka g. Sankt-Peterburga; 2016. 204 p. (In Russ).]
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Астраханской области в 2015 г. Государственный доклад. — Астрахань: Управление Роспотребнадзора по Астраханской области; 2016. — 229 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Astrakhanskoi oblasti v 2015 g. State report. Astrakhan: Upravlenie Rospotrebnadzora po Astrakhanskoi oblasti; 2016. 229 p. (In Russ).]
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Краснодарском крае в 2015 г. Государственный доклад. — Краснодар: Управление Роспотребнадзора по Краснодарскому краю; 2016. — 223 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Krasnodarskom krae v 2015 g. State report. Krasnodar: Upravlenie Rospotrebnadzora po Krasnodarskomu kraju; 2016. 223 p. (In Russ).]
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2015 г. Государственный доклад. — Казань: Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан; 2016. — 328 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Tatarstan v 2015 g. State report. Kazan: Upravlenie Rospotrebnadzora po Respublike Tatarstan; 2016. 328 p. (In Russ).]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ульяновской области в 2015 г. Государственный доклад. — Ульяновск: Управление Роспотребнадзора по Ульяновской области; 2016. — 328 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Ul'yanovskoi oblasti v 2015 g. State report. Ulyanovsk: Upravlenie Rospotrebnadzora po Ul'yanovskoi oblasti; 2016. 328 p. (In Russ).]
7. Бабаченко И.В., Харит С.М., Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Коклюш у детей. — М.: Комментарий; 2014. — 176 с. [Babachenko IV, Kharit SM, Tseneva GYa, Kurova NN. Koklyush u detei. Moscow: Kommentarii; 2014. 176 p. (In Russ).]
8. Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша // Пульмонология. — 2016. — Т. 26. — № 5 — С. 561–570. [Mindlina AYa, Polibin RV. O neobkhodimosti sovershenstvovaniya taktiki immunoprofilaktika koklyusha. Pul'monologiya. 2016;26(5):561–570. (In Russ).]
9. van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory diagnosis of pertussis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(4):1005–1026. doi: 10.1128/CMR.00031-15.
10. Йозефович О.В., Харит С.М., Каплина С.П. и др. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 5 — С. 56–59. [Iozefovich OV, Kharit SM, Kaplina SP, et al. The prevalence of pertussis in long coughing children 6–17 years old, vaccinated at an early age with DTP-vaccine. *Epidemiol Vakcinoprofil.* 2012;(5):56–59. (In Russ).]
11. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15.

12. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(4):635–641. doi: 10.1542/peds.2015-1120.
13. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(4):293–299. doi: 10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d.
14. Письмо Роспотребнадзора РФ № 01/2412-16-31 от 29.02.2016 г. «О разъяснении эпидемиологической целесообразности ревакцинации против коклюша». — М.; 2016. [Letter of Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being N 01/2412-16-31 dated 29 Feb 2016. «O raz'yasnenii epidemiologicheskoi tselesoobraznosti revaktsinatsii protiv koklyusha». Moscow; 2016. (In Russ).]
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2015 г. Государственный доклад. — Барнаул: Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю; 2016. — 256 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Altaiskom krae v 2015 g. State report. Barnaul: Upravlenie Rospotrebnadzora po Altaiskomu kraju; 2016. 256 p. (In Russ).]
16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тюменской области в 2015 г. Государственный доклад. — Тюмень: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области; 2016. — 202 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Tyumenskoj oblasti v 2015 g. State report. Tyumen': Upravlenie Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka po Tyumenskoj oblasti; 2016. 202 p. (In Russ).]
17. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):957–963. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.020.
18. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России № 01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». — М.; 2016. [Newsletter compiled by FSBI Research Institute for Pediatric Infections at Federal Medical and Biological Agency of Russia N 01-21/1258 dated 10 Oct 2016. «O zabolevaemosti koklyushem v RF i novykh vozmozhnostyakh ego vaksino profilaktiki». Moscow; 2016. (In Russ).]
19. Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation N 125n dated 21 Mar 2014. «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ).] Доступно по <https://rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>. Ссылка активна на 06.12.2016.
20. Pertussis vaccines: WHO position paper — September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433–458.
21. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis*. 2009;9:22. doi: 10.1186/1471-2334-9-22.
22. de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):218–223. doi: 10.1097/INF.0b013e318161a2b9.

Из истории медицины



Николай Николаевич Петров
(2/14 декабря 1876 – 2 марта 1964)
(к 140-летию со дня рождения)

Н. Н. Петров — российский врач, основоположник отечественной онкологии, автор первой в России монографии «Общее учение об опухолях»; впервые ввел понятие о медицинской деонтологии в отечественную медицинскую литературу.

Окончив Военно-медицинскую академию, через три года Н. Н. Петров стал доктором медицины. Прошел совершенствование в лучших хирургических клиниках Европы — Франции, Австрии, Германии — и в 1912 г. стал профессором и директором кафедры госпитальной хирургии Вар-

шавского университета, а в 1913 г. возглавил кафедру хирургии Петербургского института усовершенствования врачей.

Книга ученого «Вопросы хирургической деонтологии» определила на многие десятилетия подходы к этическим вопросам медицины. Понятие «врачебная этика» включает исключительно вопросы взаимоотношений врачей друг с другом, а медицинская деонтология касается именно лечебной работы с больными, ее требования обязательны для врачей и всего медперсонала. Медицинская деонтология, в том числе хирургическая, — есть «учение о принципах поведения медицинского персонала «...» для максимального повышения суммы полезности хирургического лечения и максимального устранения вредных последствий неполноценной медицинской работы».

Научная деятельность Николая Николаевича необычайно обширна, разнообразна и продуктивна. Число его печатных работ превышает три сотни. Ученого интересовали проблемы хирургического туберкулеза, свободной пересадки костей и лечения ран.

Особенно велики его заслуги в развитии онкологии как самостоятельной дисциплины. В 1910 г. он опубликовал блестящую по новизне трактовок и глубине анализа монографию «Общее учение об опухолях (патология и клиника)». А следом вышла вторая книга «Химические и биологические способы распознавания раковой болезни» (1914). Фактически

этим трудами был заложен фундамент для дальнейших практических и научных разработок в стране. В 1911 г. во Врачебной газете Николай Николаевич писал: «Предупреждение опухолей — область, целиком относящаяся к задачам будущего и почти не имеющая за собой прошлого и настоящего». Это, по сути, была заявка на создание принципиально нового и практического направления в российской медицине. Академиком была сформулирована концепция о полиэтиологической природе злокачественного роста. Он всегда отстаивал идею об отсутствии фатальности опухолевого процесса, и был глубоко убежден, что рак не только может быть излечим, но и предупрежден. При этом прекрасно осознавал, что проведение в жизнь программы профилактики рака можно осуществить только при условии создания специального центра, который будет решать как практические, так и научные задачи. И ученому с присущей ему энергией удалось добиться создания в Ленинграде онкологического центра.

Н. Н. Петров вел активную научную работу, держал под контролем исследования в основанном им Сухумском обезьяньем питомнике. Было у него и хобби: он писал стихи, делал переводы стихов и прозы с французского.

Лейтмотивом всей медицинской деятельности ученого являлась его же максима: «Медицина для больных, а не больные для медицины».

(по материалам интернет-ресурсов)

Заседание Экспертного совета Академии нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта

12 октября 2016 г. в Москве состоялось очередное заседание Экспертного совета Академии нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта, инициированное бизнес-подразделением «Безрецептурные препараты» ООО «Пфайзер Инновации». Его участниками стали ведущие российские и зарубежные специалисты в области гастроэнтерологии, педиатрии, нутрициологии, аллергологии.

Цели Совета — развитие научного представления о нутриентах, витаминах и пробиотиках; формирование научного фундамента для более глубокого понимания специалистами и широкой общественностью роли нутриентов, витаминов и пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний, в поддержании здоровья человека; определение перспективного развития этих групп препаратов; выработка требований и рекомендаций по их применению; систематизация рекомендаций по методам обучения специалистов и коммуникации с различными слоями населения.

Работа Экспертного совета осуществлялась по двум направлениям:

- 1) пробиотики и микробиология кишечника;
- 2) первые 1000 дней жизни: витамины и минеральные вещества.

Во время первой сессии «Пробиотики и микробиология кишечника» участники Совета отметили постоянно возрастающий интерес врачей и населения разных стран к пробиотическим препаратам и продуктам питания, содержащим пробиотические штаммы. Связано это с целым комплексом причин, важнейшими из которых являются озабоченность потребителей качеством продуктов питания, их влиянием на здоровье, а также увеличением продолжительности активной жизни и возрастающим в связи с этим интересом к поддержанию здоровья. Эта общемировая тенденция касается и России, где от 17 до 36% населения постоянно придерживается принципов здорового образа жизни. В настоящее время только 9% населения являются потребителями пробиотиков — лекарственных средств и биологически активных добавок.

С развитием науки возрастает понимание роли кишечной микробиоты и ее воздействия на формирование и поддержание здоровья в целом. В настоящее время ученые получают все новые данные о кишечной микробиоте и ее функциях — защитной (от бактерий, вирусов, патогенов), пищеварительной, иммунобиологической, метаболической, регуляторной (сорбция и выработка витаминов и микроэлементов) [1]. Нарушение баланса кишечной микробиоты может стать причиной развития различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аллергии, метаболических нарушений. Кроме того, появляется информация о влиянии микробиоты на сперматозоиды

и яйцеклетки, а значит, на фертильность и способность к оплодотворению.

В ходе заседания эксперты обсудили важность начального этапа формирования кишечной микробиоты во время беременности и родов, указав, что материнская микрофлора влияет на формирование экологического сообщества микроорганизмов у ребенка. В свою очередь, характер вскармливания ребенка, естественное или искусственное, также оказывает влияние на состояние микробиоты. Известно, что в 1 мл материнского молока содержится до 10^3 бактерий, которые попадают в ЖКТ ребенка и формируют защитный слой, предохраняя от многих заболеваний — острых респираторных вирусных инфекций, аллергии, патологий пищеварительного тракта и др. [2]. В случае нарушения становления кишечной микрофлоры у новорожденного, на что влияет анамнез матери, характер родовспоможения, сроки родов и др., ребенку с первых дней жизни назначаются эффективные и безопасные пробиотические препараты, выпускаемые в удобной форме.

Результаты исследования о влиянии состояния микробиоты на развитие отдаленных заболеваний, проведенного среди новорожденных с диареей, показали, что наиболее распространенным является аллергия [3]. С целью предотвращения развития таких состояний несколько штаммов пробиотиков изучались в течение 17 лет. В частности, в ходе крупного когортного исследования в Норвегии 74 000 женщин во II и III триместрах беременности принимали пробиотики, что позволило снизить у их детей частоту возникновения аллергии, а также экземы на 50% [3].

Характер питания человека и пищевые привычки обуславливают состояние микробиоты. Результатами проведенного в США исследования доказано, что употребление стерилизованной пищи ухудшает состояние микробиоты: наименьшее количество микроорганизмов присутствует в микробиоте тех людей, которые придерживаются традиционной американской диеты с большим количеством переработанных продуктов и фастфуда.

Значительный вред состоянию микробиоты наносит прием антибиотиков. Доказано, что назначение антибиотиков в первые 2 года жизни ребенка увеличивают вероятность развития ожирения в будущем [4]. Так, в США, где весьма распространена практика широкого назначения

антибактериальных препаратов новорожденным и детям до 2 лет, до 30% населения в некоторых штатах страдают ожирением [5].

Назначение антибиотиков требует обязательного одновременного применения пробиотиков, что предотвращает риск развития некротизирующих энтероколитов и других патологий, связанных с контаминацией кишечника патогенными микроорганизмами. Пробиотические штаммы, в частности *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, следует рассматривать как оказывающие положительное влияние на становление кишечной микрофлоры ребенка, которая в свою очередь оказывает воздействие на здоровье малыша.

Необходимость поддержания нормального состава микробиоты актуальна не только у детей. В ряде исследований подтверждено положительное влияние определенных бактериальных штаммов и их комбинаций на улучшение самочувствия пациентов при различных патологических состояниях. В частности, изучалось влияние комбинации штаммов *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* Bi-04, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Lactobacillus acidophilus* NCFM при приеме антибиотиков в сравнении с плацебо. У 25% пациентов группы, принимавшей плацебо, развилась антибиотикассоциированная диарея (ААД). Несколько меньшее количество случаев ААД было отмечено в группе, получавшей низкую дозу пробиотика, а у пациентов, принимавших высокую дозу, частота и продолжительность ААД сократились на 50% [6].

Кроме того, отдельные штаммы данной комбинации показали положительный эффект на здоровье человека. Так, было доказано, что *L. acidophilus* NCFM способствует уменьшению боли в кишечнике [7]. Применение *B. lactis* Bi-04 способствует снижению острых респираторных вирусных инфекций: частота инфекций в группе, применявшей данный штамм, уменьшилась на 27% по сравнению с группой плацебо [8]. Штамм *B. lactis* Bi-07 показал в исследованиях положительное влияние на пищеварение: выяснилось, что частота запоров в группе, применявшей *B. lactis* Bi-07, по окончании курса лечения составила менее 10%, в то время как в группе плацебо — более 50% [9]. Одновременно частота актов дефекации в группе плацебо увеличилась с 3 до 4/нед, а в группе *B. lactis* Bi-07 — с 1,5 до 6. Также в ходе исследований была доказана роль бактерии *L. paracasei* Lpc-37 в снижении продолжительности диареи [10]. При этом назначать конкретный пробиотик необходимо с учетом характера заболевания, штаммового состава, штаммоспецифичности препарата и доказанной в ходе клинических исследований безопасности. Эксперты отметили, что врачу-клиницисту важно знать, какие препараты и виды штаммов представлены на фармацевтическом рынке, какова доказательная база их эффективности и безопасности, соответственно, понимать критерии выбора пробиотика и иметь возможность обоснованного назначения пробиотика каждому конкретному пациенту.

Участники заседания констатировали, что значительное внимание на современном этапе следует уделять безопасности пробиотических препаратов, производству их в соответствии с надлежащими практиками, чему способствуют ответственный выбор и аудит поставщи-

ков, использование штаммов, производимых на GMP-сертифицированных предприятиях, постоянный аудит готовой продукции. Таким подходом к производству пробиотических препаратов — как биологически активных добавок, так и лекарственных средств — руководствуется компания Pfizer, выпускающая линейку пробиотиков «Бифиформ» для детей и взрослых, востребованных на российском рынке. Штаммы пробиотиков сертифицированы, что подтверждает высокое качество их производства.

Обсуждая роль пробиотиков для здоровья человека, участники Экспертного совета резюмировали:

- микробиота играет ключевую роль в становлении ЖКТ и здоровья организма в целом, при этом нарушения баланса микробиоты способствуют развитию хронических заболеваний ЖКТ;
- пробиотические штаммы *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* TH-4 оказывают положительное влияние на становление кишечной микрофлоры ребенка и формирование здоровья в целом;
- новая перспективная комбинация штаммов, включающая *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* Bi-04, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM, продемонстрировала ряд положительных эффектов, таких как снижение абдоминальной боли, риска развития заболеваний, уменьшение негативного воздействия от приема антибиотиков, и может быть рекомендована пациентам разных возрастных групп, в том числе для длительного применения;
- в клинической практике важно правильно выбрать пробиотик, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью, с учетом его штаммоспецифичности и возрастных особенностей пациента.

Вторая сессия работы Экспертного совета была посвящена роли витаминов и минеральных веществ в период первых 1000 дней жизни ребенка — с момента зачатия до второго дня рождения, питанию детей раннего возраста и беременных женщин.

Первые 1000 дней жизни являются определяющим периодом в жизни каждого человека, когда закладываются основы здоровья: организм фактически выстраивает программу на всю жизнь. Зачатие, эмбрио-, органо- и гистогенез — все эти процессы происходят до рождения и являются важными этапами в развитии человека. Перенесенные в раннем возрасте заболевания накладывают отпечаток не только на физический, но и на социальный статус человека. Доказано, что адаптивный ответ на питание на ранних этапах развития в значительной степени обуславливает развитие в будущем таких патологий, как гипертония, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, метаболические нарушения. Для обеспечения организма ребенка еще до рождения витаминами и нутриентами необходимо сбалансированное питание во время беременности; в дальнейшем, в период лактации, также нужно внимательно следить за их поступлением в организм матери. С этой целью врачи должны рекомендовать беременным и кормящим женщинам прием мультивитаминных комплексов и употребление в пищу продуктов, обогащенных важнейшими веществами.

Конкретная практика обогащения продуктов теми или иными витаминами или другими микронутриентами должна варьировать с учетом локального регионального опыта. Сложностью в данном вопросе является недостаточность систематических данных наблюдения за группами риска, отсутствие достоверной информации по дефициту различных веществ, значительные расхождения в оценках (по разным данным, в США дефицит витамина А составляет от 10 до 32%, витамина D — от 50 до 70%) или отсутствие таковых [11].

Участники Экспертного совета считают неудовлетворительной ситуацию с обеспеченностью витаминами и минеральными веществами разных групп населения. Вследствие ряда причин значительная часть населения России испытывает полигиповитаминозные состояния: так, в ходе целенаправленных исследований у большинства россиян обнаружилась витаминно-минеральная недостаточность. Среди наиболее распространенных проблем, касающихся всех групп населения, — дефицит витамина D. Обеспеченность им составляет не более 50% в популяции. Согласно экспертному заключению Европейской комиссии по безопасности пищи (European Food Safety Authority, EFSA) от 2015 г., дети первого года жизни должны получать витамин D в дозе 10 мкг/сут (400 МЕ), дети старше одного года и взрослые — по 15 мкг/сут (600 МЕ) [12].

Особенно уязвимыми группами являются беременные и дети в первые 1000 дней жизни. Витаминно-минеральная недостаточность у детей достигает 14–50%, у женщин во время беременности — 40–77%, при этом в зависимости от социально-экономических условий различных регионов данные могут меняться. В ходе ряда исследований выяснилось, что в России только 24% будущих матерей получают витаминно-минеральные комплексы, хотя в этот период жизни потребность в витаминах и микроэлементах возрастает примерно на 185–187%.

Наиболее распространены у беременных дефициты витаминов группы В, отвечающих за формирование плаценты, внутриутробное развитие ребенка, предотвращение патологических состояний во время беременности, а также за выкидыши и преждевременные роды. Недостаток витамина С приводит к снижению синтеза коллагена и глюкокортикостероидов, нарушениям сердечно-сосудистой системы, ухудшению преобразования фолиевой кислоты в ее активную форму. D-дефицитные состояния способствуют возникновению осложнений во время беременности, рахита у ребенка, развитию у женщин остеопороза в постменопаузе. У 9 из 10 женщин фиксируется дефицит железа, что приводит к анемиям от легкой до тяжелой степени. Недостаток Zn, Cu, Mn, Mg повышает риск тератогенных эффектов, угрозы прерывания беременности, становится причиной преждевременных родов и рождения недоношенных детей.

Большое внимание в работе Совета было уделено питанию новорожденных, в т.ч. недоношенных. У этой группы особенно высока потребность в жирорастворимых витаминах. Принципиально важным является поступление в организм недоношенного ребенка витамина А (транс-ретинола), т.к. его дефицит может стать причиной развития заболеваний органов дыхания.

Несмотря на возросшее понимание роли витамина D, индивидуализированное его применение остается актуальной проблемой в педиатрии в целом и в частности у недоношенных детей, склонных к развитию остеопении. D-дефицитные состояния отмечаются у 90% пациентов, родившихся с массой тела менее 1500 г. У 1/3 новорожденных этой группы к 28 сут жизни сохранялся недостаток витамина D. Способом преодоления D-дефицита могут стать индивидуальный подбор витамин-D₃-заместительной терапии, энтеральное питание ребенка, использование обогащенного грудного молока или специализированных смесей для недоношенных детей.

Как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных актуален вопрос назначения витамина К. Его недостаток может привести к геморрагическому синдрому, повышающему риск летальности. Зарубежными специалистами разработаны рекомендации по профилактике К-дефицита: пероральное или внутримышечное введение 0,5 мг витамина К всем новорожденным.

Проблема витаминдефицитных состояний в России характерна для всех групп населения, в т.ч. для детей более старшего возраста. В Санкт-Петербурге были проведены исследования, в ходе которых выяснилось, что до 38% населения вводят в рацион ребенка в возрасте 18 мес рафинированные продукты, насыщенные жиры, сладкие газированные напитки, майонез и кетчуп. У половины обследованных отмечался недостаток потребления молока и молочных продуктов, овощей и фруктов, мяса.

Неправильное питание в первые 1000 дней жизни и, соответственно, неправильное формирование пищевых привычек имеют отдаленные последствия. Данная проблема характерна для российских школьников и подростков в целом. У петербургских детей в возрасте 4–17 лет был выявлен недостаток Se, Ca, Cu, Zn, I при одновременном избытке Pb, Al. В результате проведенного в 2006 г. исследования выяснилось, что выраженный дефицит витамина С отмечается у 20% детей, недостаток — у 36%. Дефицитные состояния зафиксированы по витаминам В₁ (тиамин) и В₂ (рибофлавин). У 30% детей отмечается сочетание гиповитаминозов С, В₁ и В₂. Тревожная ситуация складывается и с β-каротином: обеспеченность составляет от 0,5 до 12,3 мкг/дл при норме 20–40.

Участники Экспертного совета резюмировали, что восполнить дефицит витаминов и микронутриентов необходимо посредством дополнительного приема витаминов и витаминно-минеральных комплексов. Одним из лидеров российского рынка является бренд «Мульти-табс», представленный специализированным товаром для детей и взрослых.

В ходе работы Совета были сделаны основные выводы, касающиеся витаминов и минеральных веществ:

- первые 1000 дней жизни являются фундаментом здоровья человека, временем, когда формируются системы и органы, поэтому в этот период особенно важно сбалансированное питание и поступление в организм всех необходимых веществ;
- характер питания женщины во время беременности и лактации играет определяющую роль для здоровья ребенка: в этот период особенно необходимо сбалан-

сированно питаться и принимать специализированные витаминно-минеральные комплексы с доказанной эффективностью и безопасностью;

- в связи с широкой распространенностью гиповитаминозов у детей для поддержки их здоровья возможен дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов;
- повысить вовлеченность врачей — акушеров-гинекологов, педиатров и других специалистов — в информирование населения о важности пробиотиков, минеральных веществ и витаминов как веществ, от которых зависят здоровье и качество жизни.

Участники Экспертного совета:

- 1) Ших Евгения Валерьевна, докт. мед. наук, профессор;
- 2) Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН;
- 3) Питер Аггетт, почетный профессор в области здоровья и питания детей (Великобритания);
- 4) Артур Оувеханд, менеджер по исследованиям (Активное питание, DuPont Nutrition & Health, Финляндия);
- 5) Сеппо Сальминен, профессор медицинских наук (Финляндия);
- 6) Беляева Ирина Анатольевна, докт. мед. наук, профессор;
- 7) Булатова Елена Марковна, докт. мед. наук, профессор;
- 8) Захаренко Сергей Михайлович, канд. мед. наук, доцент;
- 9) Ким Антонина Аркадьевна, канд. мед. наук, доцент (Казахстан);
- 10) Коденцова Вера Митрофановна, докт. биол. наук, профессор;
- 11) Корниенко Елена Александровна, докт. мед. наук, профессор;
- 12) Мескина Елена Руслановна, докт. мед. наук;
- 13) Овсянникова Тамара Викторовна, докт. мед. наук, профессор;
- 14) Успенский Юрий Павлович, докт. мед. наук, профессор.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
2. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, et al Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2015;22(3):516–530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.
3. Bertelsen RJ, Brantsaeter AL, Magnus MC, et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):165–171. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.032.
4. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(10):1531–1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
5. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Behavioral Risk Factor Surveillance System [cited 2016 Oct 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/brfss/>.
6. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
7. Ringel-Kulka T, Goldsmith JR, Carroll IM, et al. Lactobacillus acidophilus NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain — a randomised clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):200–207. doi: 10.1111/apt.12800.
8. West NP, Horn PL, Pyne DB, et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr*. 2014;33(4):581–587. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
9. Favretto DC, Pontin B, Moreira TR. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (Bifidobacterium lactis bi-07) in improving symptoms of constipation. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):196–201. doi: 10.1590/S0004-28032013000200035.
10. Hemalatha R, Ouwehand AC, Forsstenet SD, et al. A community-based randomized double blind controlled trial of lactobacillus paracasei and bifidobacterium lactis on reducing risk for diarrhea and fever in preschool children in an urban slum in India. *Eur J Nutr Food Safety*. 2014;4(4):325-341. doi: 10.9734/EJNFS/2014/8280.
11. Hilger J, Goerig T, Weber P, et al. Micronutrient intake in healthy toddlers: a multinational perspective. *Nutrients*. 2015;7(8):6938–6955. doi: 10.3390/nu7085316.
12. efsa.europa.eu [Internet]. European Food Safety Authority 2015 [cited 2016 Oct 9]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/>.

XVIII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ «Актуальные проблемы педиатрии»

Москва, 17–19 февраля 2017 года

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Союз педиатров России
- Российская академия наук
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA
- Научный центр здоровья детей Минздрава России
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
- Российская академия педиатрии
- НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы
- ООО «Новые информационные технологии»

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель:

Скворцова Вероника Игоревна, Министр здравоохранения Российской Федерации

Сопредседатели:

Яковлева Татьяна Владимировна, заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации

Байбарина Елена Николаевна, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации

Баранов Александр Александрович, председатель Исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей Минздрава России

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА

Научная часть Съезда:

17–19 февраля 2017 года, 9:00–18:00
Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Церемония открытия Съезда:

17 февраля 2017 года* в 18:00
Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли, 4-й подъезд

* Уважаемые коллеги! Обратите внимание: 17 февраля 2017 г. — это пятница!

ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

Оплата тезисов

Тезисы, присланные до **20.12.2016 г.**, публикуются **бесплатно**. Для публикации тезисов, присланных после **20.12.2016 г.**, необходимо перевести сумму в размере **500 рублей** на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России» или оплатить членский взнос, в который входит сбор за публикацию одного

тезиса. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана по адресу Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **30.12.2016 г.** О регистрации тезисов в системе Вы получите автоматическое уведомление.

Требования к оформлению тезисов

Тексты тезисов принимаются **только в электронном виде**:

- 1) через сайт Союза педиатров России: **www.pediatr-russia.ru**, раздел «Новости» — «XVIII Съезд педиатров России». Прямая ссылка на страницу: **http://www.pediatr-russia.ru/spr_sezd2017.html**
- 2) через сайт Научного центра здоровья детей Минздрава России: **www.nczd.ru**, раздел «Новости» — «XVIII Съезд педиатров России». Прямая ссылка на страницу: **http://www.nczd.ru/tezis.phtml**

Для передачи тезисов в Оргкомитет надо зайти на **любой** из указанных сайтов в соответствующий раздел или последовать по прямой ссылке, набрав ее в адресной строке Вашего браузера. После этого на открывшейся странице отправки тезисов выбрать нужное количество авторов и подтвердить кнопкой «Ок». Далее следует заполнить все необходимые разделы, строго следуя указаниям системы администрирования сайта. Особое внимание просим обратить на правильное заполнение полей с Вашей контактной информацией.

Не принимаются к рассмотрению работы, присланные по факсу, на дискете, а также отправленные позже установленного срока. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Съезда, не получивших положительную рецензию научного комитета Съезда или имеющих рекламную направленность. **В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.**

Подтверждение публикации тезисов высылается контактному лицу до **30.01.2017 г.**

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Съезда.

• Работы, присланные до 20.12.2016 г., публикуются бесплатно (но не более 3 работ одного автора).

E-mail: **tezis@nczd.ru**

