ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ

Союз педиатров России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.
Выходит один раз в два месяца
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

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.;
Дизайн
Архутик А.Б.
Выпускающий редактор
Пугачева У.Г.
Отдел рекламы
Болигузова А.Н., 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.
Константопоулос 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.мн., проф.
Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.
Муталов А.Г. (Уфа), д.мн., проф.
Найговзина Н.Б. (Москва), д.мн., 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.мн., проф.
Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.мн., проф.
Петеркова В.А. (Москва), д.мн., проф. академик РАН
Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.
Печкуров 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.мн., проф. академик РАН
Сухарева Л.М. (Москва), д.мн., проф.
Талалаев А.Г. (Москва), д.мн., 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.
Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.
Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.
Яковлева Т.В. (Москва), д.мн., 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

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 незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдковская, 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 / 2017 / ТОМ 16 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Е.Н. Гринько

12 **МЕДИЦИНСКАЯ РИТОРИКА В ФОРМИРОВАНИИ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ**

А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев

16 **К 90-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова

18 **ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕГИСТРОВ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

М.А. Солошенко, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, О.Л. Ломакина, Е.М. Кащенко, А.В. Карасёва

24 **ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККА: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА**

И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, М.Д. Митиш, Т.В. Потехина, Н.А. Харитонова

29 **ОНТОГЕНЕЗ И ДИЗОНТОГЕНЕЗ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ТРИГГЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЙ ДЕТСКОГО ЗДОРОВЬЯ**

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, Л.С. Намазова-Баранова, А.М. Мамедьяров, Х.М. Каримова, М.А. Кузнецова

39 **КОНЦЕПЦИЯ «КЛЮЧЕВЫХ МЫШЦ» И РАННЕЕ НАЧАЛО БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА**

ОБМЕН ОПЫТОМ

О.И. Краснопёрова, Е.Н. Смирнова, Г.В. Чистоусова

49 **КЛИНИЧЕСКОЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СИМПТОМОВ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1-ГО ТИПА: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.А. Ваземиллер, Н.С. Понамарёва, Д.М. Чубко, И.Ю. Ушаков, Н.Ю. Макаревская, М.М. Шароглазов, Е.В. Басалова, Е.П. Кириллова, А.Б. Салмина, Е.Ю. Емельянчик

54 **ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ ИЛИ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У МЛАДЕНЦА С ТРОМБОФИЛИЕЙ? КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

С.С. Дерябина, И.А. Тузанкина, Е.В. Власова, М.А. Болков, В.Н. Шершнёв

59 **НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ТЯЖЕЛУЮ КОМБИНИРОВАННУЮ ИММУННУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В РОССИИ: ПРЕКРАСНОЕ ДАЛЕКО ИЛИ ЗАВТРАШНЯЯ РЕАЛЬНОСТЬ?**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

67 **XVIII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

73 **ИММУНИТЕТ «ЧАСТО БОЛЕЮЩЕГО РЕБЕНКА»: НУЖНА ЛИ КОРРЕКЦИЯ?**

ХУМИРА®
адалимумаб
destination you™

Жизнь должна продолжаться, не ЮИА

Создает возможности

Улучшает качество жизни

Избавляет от страданий*

ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖНВЛП и ОНЛС с 2015 года

abbvie

destination you™

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА®
(информация только для медицинских и фармацевтических работников). Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «ЭббВи», Россия. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Номер регистрационного удостоверения: ЛС-002422. Международное непатентованное наименование: адалимумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. В 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адалимумаб 40 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Хумира® (адалимумаб) представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и нейтрализует его биологические функции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Ревматоидный артрит
- Анкилозирующий спондилит
- Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита,
- Бляшечный псориаз
- Псориатический артрит
- Ювенильный идиопатический атрит (с 2-х лет)
- Болезнь Крона у взрослых и детей с 6 лет
- Язвенный колит
- Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию
- Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) и пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом); инфекционные заболевания, в том числе туберкулез; совместный прием с другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинра и абатацепт), в том числе антагонистами ФНО.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Рецидивирующие инфекции в анамнезе; носительство вируса гепатита В; злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе; сердечная недостаточность; диемиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе; пациенты старше 65 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее часто — реакции в месте введения препарата, инфекции, новообразования, лейкопения, повышение концентрации липидов, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, сыпь. Полный список побочных эффектов в инструкции по применению препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл. Препарат в однодозовом шприце. Препарат во флаконе.

Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи»: тел.: +7 495 258-42-77, факс: +7 495 258-42-87.

*Значительное уменьшение выраженности болевого синдрома - T. Schmalbach et al., Experience With Adalimumab In 123 Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) - Poster Tours, abs FRI0324, EULAR 2012.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

RUHUM160764

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

Союз педиатров России

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002
Issued once in two months
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

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;
Art director
Arkhutik A.B.
Publishing editor
Pugacheva U.G.
Advertising department
Boliguzova A.N., 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.
Eygennmann 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. (Vashington, 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

Легче совмещать
с грудным вскармливанием

ЛЮБИМАЯ МАРКА РОССИЙСКИХ МАМ
№1
ВЫБОР ПЕДИАТРОВ
*COMCON 2015
Russian Baby Index, MEDI-Q

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО*

Philips Avent стремится к тому, чтобы мамы выбирали грудное вскармливание, так как грудное молоко является идеальным питанием для младенца. Мы понимаем, что, не смотря на то, что в некоторых ситуациях женщинам бывает необходимо докармливать ребенка сцеженным молоком или смесью, большинство мам хочет сохранить грудное вскармливание.

стеклянная

Поэтому для того, чтобы процесс кормления из бутылочки был максимально близок к естественному, мы разработали бутылочку серии Natural, которая имеет физиологичную соску, имитирующую форму женской груди, и стимулирует ребенка широко открывать рот для правильного захвата.

Это позволяет ребенку осуществлять во время кормления нормальные перистальтические движения языком и создавать внутриротовой вакуум для извлечения молока из бутылочки, как если бы он получал молоко непосредственно из груди матери.

Физиологичная форма соски для естественного захвата

Широкая соска физиологичной формы способствует естественному захвату, идентичному захвату материнской груди, благодаря чему ребенок не меняет своего отношения к груди матери после докорма из бутылочки.

Уникальные лепестки – мягкая, гибкая соска

Уникальные лепестки делают соску гибкой и одновременно упругой, как грудь. Упругость соски не дает ей потерять форму и способствует беспрерывному поступлению молока в ответ на сосание ребенка.

Инновационная конструкция клапана – усовершенствованная система против колик

Инновационный двойной антиколиковый клапан снижает риск возникновения колик и дискомфорта, так как пропускает воздух в бутылочку, а не в животик ребенка.

Реклама

* 81,7% доношенных детей в возрасте 2–6 недель не изменили отношения к кормлению из груди после кормления из бутылочки серии Natural. Клиническая оценка эффективности использования новых бутылочек Philips AVENT серии Natural и серии Classic. Авторы: Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Беляева И. А., ФГАУ «Научный центр здоровья детей», Москва, Фурцев В.И. Красноярский государственный медицинский университет, Красноярский центр грудного вскармливания.

PHILIPS
AVENT

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2017 / V. 16 / № 1

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

Elena N. Grinko

12 **MEDICAL RHETORIC IN THE FORMATION OF COMMUNICATIVE COMPETENCE OF PEDIATRICIANS**

Anatolii M. Zaprudnov, Lyubov' A. Kharitonova, Konstantin I. Grigor'ev

16 **FOR THE 90TH ANNIVERSARY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**

LITERATURE REVIEW

Ekaterina I. Alekseeva, Olga L. Lomakina, Saniya I. Valieva, Tatiana M. Bzarova

18 **REVIEW OF INTERNATIONAL REGISTERS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

Margarita A. Soloshenko, Ekaterina I. Alekseeva, Tatiana M. Bzarova, Kseniya B. Isaeva, Rina V. Denisova, Olga L. Lomakina, Elena M. Kaschenko, Anna V. Karaseva

24 **PNEUMOCOCCAL VACCINATION OF PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: REVIEW OF INTERNATIONAL EXPERIENCE**

Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Maria D. Mitish, Tatyana V. Potekhina, Natalia A. Kharitonova

29 **ONTOGENESIS AND DYSONTOGENESIS OF THE GUT MICROBIOTA IN YOUNG CHILDREN: A TRIGGER MECHANISM OF CHILD HEALTH DISORDERS**

Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov, Leyla S. Namazova-Baranova, Ayaz M. Mamedyarov, Khadizhat M. Karimova, Margarita A. Kuznetsova

39 **THE CONCEPT OF «KEY MUSCLES» AND THE EARLY ONSET OF BOTULINUM THERAPY IN SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY**

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Olga I. Krasnoperova, Elena N. Smirnova, Galina V. Chistousova

49 **CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC DESCRIPTION OF SYMPTOMS IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1: DESCRIPTION OF A CASE SERIES**

CLINICAL OBSERVATIONS

Oksana A. Vazemiller, Natal'ya S. Ponamareva, David M. Chubko, Ivan Yu. Ushakov, Natal'ya Yu. Makarevskaya, Mikhail M. Sharoglazov, Ekaterina V. Basalova, Ekaterina P. Kirillova, Alla B. Salmina, Elena Yu. Emel'yanchik

54 **DIFFICULT DIAGNOSIS: ACUTE MYOCARDITIS OR MYOCARDIAL ISCHEMIA IN AN INFANT WITH THROMBOPHILIA? CLINICAL CASE**

EXPERT OPINION

Svetlana S. Deryabina, Irina A. Tuzankina, Elena V. Vlasova, Mikhail A. Bolkov, Viktor N. Shershnev

59 **NEONATAL SCREENING FOR SEVERE COMBINED IMMUNE DEFICIENCY IN RUSSIA: GLORIOUS FUTURE OR TOMORROW'S REALITY?**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

67 **18TH CONVENTION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"**

INFORMATION OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

73 **IMMUNE SYSTEM OF FREQUENTLY ILL CHILDREN: DOES IT NEED CORRECTION?**

Сделайте шаг к защите
от пневмококковой инфекции

Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM_{197} и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых Streptococcus pneumoniae серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту:
- в рамках национального календаря профилактических прививок;
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплений; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурильщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Способ введения
Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.
Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!
Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®
Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.
Лица в возрасте 18 лет и старше
Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.
Особые группы пациентов
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.
Пожилые пациенты
Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ
При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2 °С – 25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.
СРОК ГОДНОСТИ
3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:
1) ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

На правах рекламы

PP-PNA-RUS-0015

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Pfizer

Гриппол® плюс

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

ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина

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

Позаботьтесь о своих маленьких пациентах!
Расскажите о вакцинации против гриппа

НПО ПЕТРОВАКСФАРМ
Препараты будущего – сегодня

Телефон горячей линии:
+7 (495) 768 81 50

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «НПО Петровакс Фарм»
по тел.: +7 (495) 730 75 45, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22
e-mail: info@petrovax.ru. www.netgrippa.ru. www.petrovax.ru

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

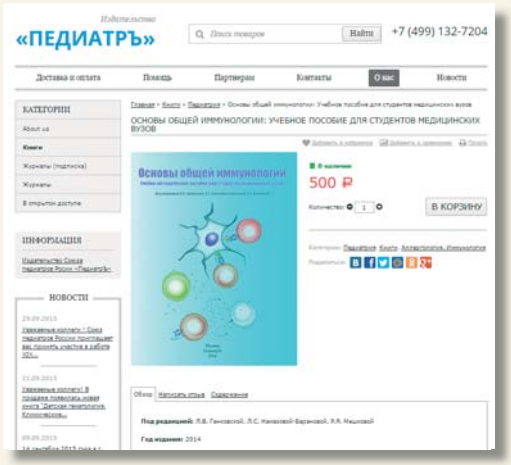
2-е, обновленное и дополненное издание

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой
Год издания: 2015
Количество страниц: 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

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

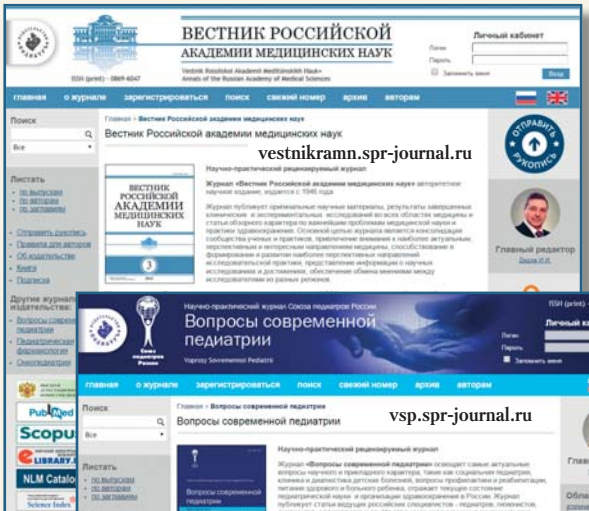
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

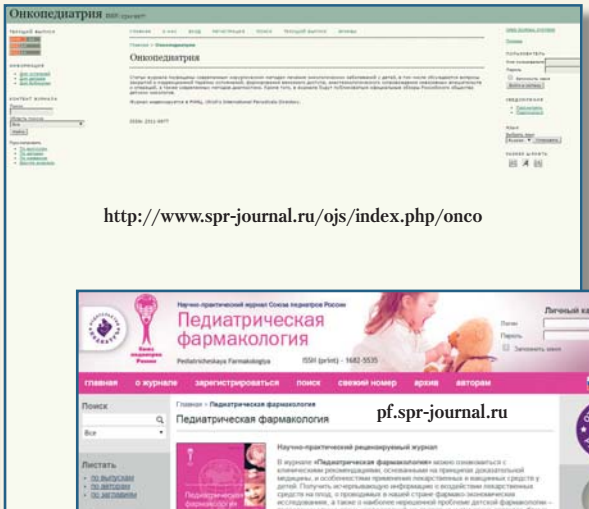
Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- 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



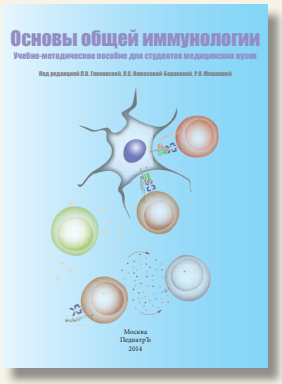


Уважаемые коллеги!

Издательство «ПедиатрЪ» было создано в 2012 г. при поддержке общественной организации «Союз педиатров России». В настоящий момент мы являемся единственным российским издательством, которое специализируется на публикациях научной и научно-популярной литературы только по проблемам детского возраста.

Медицинским вузам и библиотекам, сделавшим оптовый заказ, предоставляются льготные цены на все книги нашего издательства, а в зависимости от объема покупки — дополнительные скидки.

Основы общей иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 1



500 ₽

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2014, 200 с., обложка, ISBN 978-5-906332-39-4

В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, процессам дифференцировки Т и В лимфоцитов, механизмам клеточной цитотоксичности, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания. Предложенная структура издания поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы общей иммунологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования и предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и «Стоматология».

Основы клинической иммунологии и аллергологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Часть 2

550 ₽

Под редакцией: Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой
2015, 160 с., обложка, ISBN 978-5-906332-32-5

Во второй части учебного пособия «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подробно освещены методы оценки функционирования иммунной системы, дано описание основных иммунопатологических состояний, приведены новейшие данные по иммунопрофилактике и иммунотерапии различных заболеваний. Отдельные главы посвящены описанию групп болезней, манифестация которых связана с нарушениями в иммунном ответе организма, — иммунодефицитным состояниям, аллергическим и аутоиммунным заболеваниям. В последней главе широко представлены современные методы исследования в иммунологии. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля и тестовые задания. Структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Учебное пособие «Основы клинической иммунологии и аллергологии» подготовлено по дисциплине «Иммунология» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Биоинженерия и биоинформатика».

Детская ревматология. Атлас. 2-е издание

Под редакцией: А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой
2015, 348 с., переплет, ISBN 978-5-906332-59-2

Во втором дополненном и переработанном издании (первое вышло в 2009 г.) обновлены все сведения о ревматических болезнях детского возраста, методах их диагностики и лечения. В книгу включены новые главы и разделы. Рассматриваются хронические артриты, системные поражения соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, наиболее частые осложнения ревматических болезней. Представлены сведения о неревматических болезнях, обладающих сходной клинической картиной.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам, ординаторам и студентам.

Издание рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия» и «Ревматология».

1500 ₽

Атлас редких заболеваний

Под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой
2016, 420 с., переплет, ISBN 978-5-904753-32-0

В атласе представлены редкие болезни, как правило, генетически обусловленные, повреждающие в организме одновременно несколько органов и систем. Большинство из них являются тяжелыми и инвалидизирующими, нарушают качество жизни детей и их социальную адаптацию. Для ряда редких болезней уже разработана специфическая терапия, эффективность которой зависит от своевременного начала и регулярного правильного применения лекарственных средств.

Практически все представленные клинические случаи диагностированы в Научном центре здоровья детей, где осуществляются комплексное лечение и реабилитация таких пациентов. Книга поможет ознакомить широкий круг педиатров с клиническими проявлениями редких (орфанных) болезней для раннего выявления, своевременного и эффективного лечения, а также профилактики возникающих осложнений.

Атлас предназначен для педиатров, научных работников, клинических генетиков, врачей всех специальностей, работающих с детьми, организаторов здравоохранения, студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских вузов.

Атлас рекомендован ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия».

1500 ₽

Скоро в продаже:

- «Поликлиническая педиатрия» под ред. А. А. Баранова
- «Факультетская педиатрия» под ред. Л. С. Намазовой-Барановой

По вопросам приобретения учебников издательства «ПедиатрЪ»
звоните по тел. **+7 (499) 132-70-04**,
или пишите: **sales@nczd.ru**

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1688

Е.Н. Гринько

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

Медицинская риторика в формировании коммуникативной компетентности врачей-педиатров

Контактная информация:
Гринько Елена Николаевна, кандидат культурологии, доцент кафедры гуманитарных дисциплин Тихоокеанского государственного медицинского университета
Адрес: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, **тел.:** +7 (423) 245-17-56, **e-mail:** en-grinko@mail.ru
Статья поступила: 08.02.2017 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

В подготовке современного врача большое внимание должно быть уделено формированию коммуникативной компетентности, поскольку успешность врачебной деятельности связана не только с медицинскими знаниями, но и с коммуникативными умениями. Врач — профессия лингвоактивная: речевые умения и навыки общения необходимы врачу в лечебной, профилактической, просветительской, организационно-управленческой деятельности. Медицинская риторика как теория и практика эффективного речевого поведения в условиях публичного монолога и диалога способна внести свой вклад в подготовку будущих педиатров.
Ключевые слова: *коммуникативная компетентность, речевые умения, медицинская риторика, мастерство диалога и монолога, подготовка врача-педиатра.*

(***Для цитирования:*** Гринько Е. Н. Медицинская риторика в формировании коммуникативной компетентности врачей-педиатров. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 12–15. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1688)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вопросы подготовки врачей, в т. ч. врачей-педиатров, относятся к актуальным вопросам современной медицины. Они вызывают не только научный или организационно-управленческий интерес, но и интерес чисто практический, прагматический со стороны общества, поскольку это общество состоит из родителей, которым небезразлично здоровье детей.

Как совершенно справедливо отметила в своем диссертационном исследовании Л. В. Шавшаева [1], «проблемы современных молодых педиатров — не сиюминутные проблемы, а общие, философско-насыщенные проблемы здравоохранения и завтрашнего общества. Их нерешенность сегодня уже завтра чревата угрозой социальной стабильности, острыми конфликтными ситуациями. Каково качество подготовки кадров на факультете педиатрии, в широком понимании этого процесса, таков и прогноз здоровья детского населения в будущем». В работе автор обосновывает важность формирования конкретных социально-профессиональных черт врача-педиатра для эффективного функционирования специалиста в социуме, а эти черты закладываются в период обучения в вузе. В социально-профессиональной модели педиатра автор выделяет три вида деятельности:

1) деятельность вообще (диагностическая и лечебно-профилактическая);
2) «живая» деятельность (общая и индивидуальная культура и коммуникативная компетентность);
3) предметная деятельность (лечебно-диагностический процесс, осуществляемый в педиатрических многопрофильных стационарах) [1].

Как видим, коммуникативная компетентность «вплетена» в модель деятельности врача-педиатра и представляет собой одну из важнейших ее составляющих.

Elena N. Grinko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Medical Rhetoric in the Formation of Communicative Competence of Pediatricians

In the training of modern doctors, great attention should be paid to the formation of communicative competence, since the success of medical practice is not only related to medical knowledge, but also to communicative skills. Doctor is a linguoactive profession: speech and communication skills are necessary for the doctor in medical, preventive, educational, organizational and management activities. Medical rhetoric as a theory and practice of effective speech behavior in a public monologue and dialogue can contribute to the preparation of future pediatricians.
Key words: *communicative competence, speech skills, medical rhetoric, dialogue and monologue skills, pediatrician training.*

(***For citation:*** Grinko Elena N. Medical Rhetoric in the Formation of Communicative Competence of Pediatricians. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 12–15. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1688)

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ

Признавая важность грамотного речевого поведения врача, вынуждены отметить недостаточную разработанность теоретических вопросов коммуникативной компетентности врача, а тем более практических путей, средств и методов выработки и совершенствования речевого общения врачей разных специализаций. Тем не менее имеющиеся научные исследования в данной области позволяют делать некоторые выводы, опираться на выявленные позитивные закономерности, и учитывать негативные тенденции.

Так, например, в диссертационной работе Л. Л. Алексеевой [2] выражена распространенная на сегодняшний день в научной среде точка зрения, что в новой медицинской парадигме привлекается больше внимания к правам пациента, а это приводит и к новому пониманию сути отношений между врачом и пациентом, при которых возвращается субъектность и целостность взгляда на больного человека: «Больной не должен пониматься как носитель заболевшего органа, а должен рассматриваться и лечиться как человек в целом». При таком подходе возрастает роль взаимоотношений врача и пациента, характер общения.

Проведенное автором исследование на тему «Личностные особенности и коммуникативный потенциал медицинского персонала в амбулаторной педиатрии» [2] позволило сделать ряд важных выводов:

1) коммуникативный потенциал врача, который складывается из коммуникативной установки и коммуникативной толерантности, в основном и определяет характер общения между врачом и пациентом;
2) на неудовлетворенность пациента качеством медицинской помощи существенное влияние оказывает дисгармонично сформированный коммуникативный потенциал врача;
3) коммуникативный потенциал есть производное от личностных особенностей врача, но в бóльшей степени от полученного образования и особенностей профессиональной деятельности.

К сожалению, констатирует Л. Л. Алексеева, «коммуникативный потенциал медицинских работников, в частности врачей-педиатров, достаточно низок. В основном общение «врач–пациент» ограничено функционально-ролевыми рамками» [2]. Общение между врачом (медицинской сестрой) и пациентом преимущественно ведется по деятельностной схеме «субъект–объект», при этом отмечается, что «у большой части обследуемых врачей сформировался стереотипный подход к родителям пациентов» [2]. «Врач как субъект общения, — продолжает автор, — недостаточно реализует эмотивную функцию, выражающуюся в его эмоциональной связи с действительностью, о чем свидетельствуют результаты методики, выявляющей «помехи» в установлении эмоциональных контактов» [2]. Как видим, при всей важности коммуникативной грамотности врача на сегодняшний день только ее недостаточно для решения проблемы качественного и полноценного исцеления пациента.

В научной среде идет поиск решения данной проблемы с разных позиций — лингвистики, теории коммуникации, социальной психологии, медицинской психологии и др. Это способствует лучшему пониманию специфики коммуникации в медицинской сфере, коммуникативной компетентности медицинского работника и ее речевой составляющей. Свой вклад в решение данной проблемы может внести и медицинская риторика, будучи интегративной дисциплиной.

МЕДИЦИНСКАЯ РИТОРИКА: РИТОРИЧЕСКИЙ КАНОН В РЕЧЕВОЙ ПОДГОТОВКЕ ВРАЧА

Мы понимаем медицинскую риторику как частную филологическую дисциплину, ориентированную на сферу подготовки и профессиональной деятельности врача в области речемыслительной и коммуникативной культуры. В ранее опубликованной статье мы обосновали ее содержание, структуру и роль в подготовке педиатра [3]. Данная статья представляет собой развитие идей применения медицинской риторики при обучении будущих педиатров [4].

Медицинская риторика опирается на общее учение и включает два основных раздела — классический риторический канон как базу формирования речемыслительной культуры врача и общение в структуре повседневной и профессиональной деятельности врача. Каждый из этих разделов вносит свой вклад в развитие коммуникативной, речевой культуры врача. Так, классический риторический канон, включающий инвенцию, диспозицию, элокуцию и ораторию, способствует выработке различных, весьма важных аспектов коммуникативной компетентности врача, в т. ч. и педиатра — умения думать, строить тексты разных видов, выражать эмоции, произносить речи и использовать невербальные средства общения.

Во-первых, топика (от греч. topos — место), представляющая собой совокупность «общих мест» (смысловые модели, отражающие специфику мыслительной деятельности человека и необходимые для развития той или иной темы) и способы их применения на этапе инвенции, помогает выработать умение разработать идею, развить мысль, подобрать аргументы [3]. Основные смысловые модели-топы (род-вид, целое-части, свойства, определение, сопоставление, причина-следствие, обстоятельства и ряд других) составляют основу мыслительных операций, научного описания мира, в т. ч. области медицины. Без модели «род–вид» нет ни одной классификации или типологии. Так, в учебнике по анатомии находим: «В животном организме различают ткани: 1) эпителиальные, 2) соединительные, или опорно-трофические, 3) мышечные, 4) нервную ткань». Модель «целое–части» широко используется в медицинском научном описании: «Стенка артерий состоит из трех оболочек: внутренней (интима), средней (медиа) и наружной (адвенция)». При научном изучении крови помимо других сведений необходимо узнать, каковы ее функции (топ «свойства»): она приносит клеткам питательные вещества (питательная функция); доставляет кислород клеткам организма, а от клеток к легким — углекислый газ для выделения его наружу (газотранспортная функция); выполняет защитную функцию, так как лейкоциты обладают способностью к фагоцитозу и т. п. Сравнение и противопоставление — не редкость в научном тексте: «По химическому составу лимфоплазма близка к плазме крови, но содержит вдвое меньше белка», «В отличие от симптомов простуды, симптомы гриппа обычно появляются внезапно». И так далее.

Во-вторых, диспозиция обучает искусству создавать тексты разных видов, в том числе повествовать, описывать и рассуждать. Описание в медицинской области находим и в научных письменных текстах, и в устной речевой коммуникации врача. В письменной речи это может выглядеть так: «Фонендоскоп (фон- + греч. endon — внутри + skopeo — исследовать) — прибор для аускультации, состоящий из звукоприемного устройства в виде капсулы с мембраной, гибких резиновых или пластмассовых звукопроводов, заканчивающихся оливами» [5]. В устном общении описание содержится в дискурсе врача при расспросе пациента о его состоянии,

при уточнении характера симптома, его вида, качества (например, какая боль — тупая, острая, резкая, внезапная, тянущая и т. п.), при объяснении свойств какого-то лекарственного средства или лечебного метода, при выдаче рекомендаций по лечению и поведению пациента (например, обязательно двигаться, гулять не менее 30 мин в день, но спокойно, в размеренном темпе, без резких движений и т. п.). Врачу приходится повествовать самому и слушать рассказ пациента об этапах развития заболевания, о последовательных проявлениях болезни, о самостоятельных действиях пациента до обращения его к врачу, при этом необходимо умело направлять ход повествования, уточнять, выявлять несказанное, уточнять и добавлять до полной картины и т. п. Не менее часто приходится рассуждать: убеждать, разъяснять, выявлять причинно-следственные связи и зависимости, сопоставлять, сравнивать и противопоставлять. И этот дискурс неизбежен при постановке диагноза, выборе стратегии лечения, при просветительской и профилактической беседе с пациентом или группой людей.

В-третьих, элокуция, которая содержит огромный арсенал изобразительно-выразительных средств (фигур мысли и фигур речи, тропов, устойчивых выражений), позволяет осознать роль воображения и эмоций в речи человека, в том числе и врача, освоить этот богатейший резерв повышения коммуникативной компетентности. Выше мы уже называли проблему недостаточной реализации эмотивной функции у врачей-педиатров, которую выявила в своем исследовании Л. Л. Алексеева и указала как на серьезную помеху в установлении эффективных взаимоотношений врача и пациента [2]. Интересно отметить широкое распространение в медицинской области метафорической терминологии, что, казалось бы, противоречит научному стилю. Но, наоборот, метафора позволяет «схватить» суть медицинского явления через мгновенный образ. Так, М. В. Озингин в своем диссертационном исследовании приводит широкую картину метафоризации русской медицинской терминологии [6]. Им выявлено 3500 терминов подобного рода, при этом оказалось, что «наиболее активно термины-метафоры используются в офтальмологии, психиатрии, при изучении инфекционных болезней, в дерматовенерологии, хирургии, судебной медицине, терапии, гинекологии, акушерстве, анатомии, травматологии, ортопедии, фтизиатрии, стоматологии, гистологии, онкологии, оториноларингологии, эндокринологии». Это наименования синдромов, симптомов, поз, видов, разновидностей, форм и др. В медицинской терминологии широко представлены единицы с компонентами «вид», «картина», «рисунок», «размер», «форма», «фигура», «поза», «положение», «походка»: например, вид болотной тины, картина взболтанного яйца, поза балерины, размер куриного яйца, рисунок пчелиных сот, симптом вишневой косточки, тип башмачка, рисунок елочки, вид плакучей ивы, вегетативная буря, кошачье ухо, заячья губа, купол плевры, туманное зрение, вязкое мышление, гусиная кожа, синдром Хлестакова, синдром Плюшкина, симптом Ван Гога и др. [6].

В-четвертых, раздел оратории дает возможность познакомиться с искусством речи — информирующей, аргументирующей (убеждающей и агитирующей) и эпидейктической (похвальной или порицающей). Оратория включает теоретический и практический материал по подготовке и произнесению речей, описание их видов, целей, задач, правил построения; раскрывает речевые и психологические умения оратора; описывает коммуникативную культуру оратора — коммуникативные качества речи, технику речи, использование невербальных средств коммуникации. Обретение этих умений работает на общую речевую культуру человека, его коммуникативную компетентность вообще и на коммуникативную компетентность врача, которая проявляется и в ситуации монолога при осуществлении просветительской и профилактической деятельности, и в ситуации диалога с пациентами.

МЕДИЦИНСКАЯ РИТОРИКА: ДИАЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕНИЕ ПЕДИАТРА

Второй раздел медицинской риторики носит название «Общение в структуре повседневной и профессиональной деятельности врача». Он посвящен риторике диалога, раскрывает общие закономерности речевого общения в диалоге, вопросы речевого этикета в светской, обыденной и профессиональной медицинской среде, описывает риторику беседы и спора, специфику, стратегии и тактики медицинского дискурса.

Во-первых, риторика учитывает, что диалог является важнейшей формой общения с присущими ему общими закономерностями взаимодействия. Так, например, в структуре общения проявляется цель, точнее говоря, цели — ближайшие, непосредственно выражаемые говорящим, и долговременные, отдаленные. Они могут быть явными или скрытыми, осознанными и неосознанными. И в диалоге нужно уметь это учитывать, в том числе и врачу. Например, ближайшая явная цель пациента — интеллектуальная и лечебная: получить информацию, помощь, лечение. Но долговременная и скрытая, которая связана с его личностными особенностями, может содействовать достижению ближайшей цели или противоречить ей, т. к. она может быть проявлением желания человека утверждать свой статус знатока, сильного человека, профессионала и т. п.

Во-вторых, поскольку в диалоге проявляется ритуальность и социальная регламентированность, риторика описывает речевой этикет — общекультурный (светский, бытовой) и профессиональный. Речевой этикет в профессиональной медицинской среде строится, прежде всего, на Кодексе профессиональной этики врача Российской Федерации [7] и содержит целый ряд этико-деонтологических условий. В Кодексе ряд статей прямо указывает на речевой этикет. Так, в разделе I «Врач и общество» в статье 13 говорится, что врач, пропагандируя здоровый образ жизни через средства массовой информации, несет полную ответственность за свои действия и советы перед гражданами и медицинским сообществом [7]. А в разделе II «Врач и пациент» в статьях 28, 30, 32, 34, 37 определены принципы речевого общения, по которым врач должен учитывать все особенности личности пациента, уважать его честь и достоинство, а при оказании медицинской помощи — руководствоваться исключительно интересами пациента, объективную информацию о состоянии здоровья пациента давать доброжелательно, план медицинских действий разъяснять в доступной форме, при этом отношения в диаде врач–пациент строятся на основе взаимного доверия и обоюдной ответственности [7]. Для врача-педиатра эти принципы также актуальны при общении с родителями юного пациента.

В-третьих, при обучении будущего врача-педиатра важным аспектом подготовки выступает риторика беседы, ее сущность, виды, структура, а также две основные стратегии беседы и два типа собеседников, непродуктивные модели беседы. Мы рассматриваем виды общения в профессиональной медицинской среде, специфику профессиональной беседы, стратегии и тактики медицинско-

го дискурса, характерные для общения врача и пациента, выделенные на основе разных стадий лечебного процесса, специфику общения врача-педиатра. Специфика медицинского общения проявляется в неравенстве собеседников: врач наделен коммуникативной властью, научным знанием и соответствующим ему инструментарием, а пациент оказывается в заведомо подчиненной роли. Но при этом общение должно содержать личностную компоненту, врач должен видеть в своем пациенте субъекта взаимодействия. Это противоречие должно быть снято в риторике беседы. Специфика медицинского общения проявляется и в непродуктивных моделях беседы. В качестве примера можем привести такую актуальную для врача непродуктивную модель беседы, как «жалобы» по типу «у меня все плохо, у меня все болит, там ломит, здесь ноет, все болезни мои». Причиной реализации такой модели может быть ипохондрия, или потребность в сочувствии и общении из-за одиночества человека и т. п. В ситуации общения педиатра с пациентом или родителями пациента такой тип беседы может возникать, например, в ситуации гиперопеки и сверхтревожности родителей, преувеличенной боязни за жизнь и здоровье ребенка.

В-четвертых, в коммуникативной культуре человека, в том числе врача, важным является умение отстаивать свою позицию, свою точку зрения: эти вопросы рассматривает, соответственно, риторика спора. Она раскрывает сущность и виды спора; стратегии, тактики и правила спора; виды аргументов и виды вопросов; запрещенные приемы спора; дискуссии в научной и профессиональной медицинской среде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинская риторика может успешно решать проблему подготовки врачей-педиатров, формирования у них коммуникативной компетентности, поскольку дисциплина включает вопросы развития речемыслительной деятельности и выработки умений речевого общения с учетом специфики медицинской сферы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е. Н. Гринько http://orcid.org/0000-0002-7095-9132

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шавшаева Л.В. *Модель профессиональной и культурологической социализации врача-педиатра:* Автореф. дис. … канд. философ. наук. — Саранск; 2006. — 18 с. [Shavshaeva LV. *Model' professional'noi i kul'turologicheskoi sotsializatsii vracha-pediatra.* [dissertation abstract] Saransk; 2006. 18 p. (In Russ).] Доступно по http://www.dissercat.com/content/model-professionalnoi-i-kulturologicheskoi-sotsializatsii-vracha-pediatra/. Ссылка активна на 03.02.2017.
2. Алексеева Л.Л. *Личностные особенности и коммуникативный потенциал медицинского персонала в амбулаторной педиатрии:* Автореф. дис. … канд. псих. наук. — СПб; 2002. — 20 с. [Alekseeva LL. *Lichnostnye osobennosti i kommunikativnyi potentsial meditsinskogo personala v ambulatornoi pediatrii.* [dissertation abstract] St. Petersburg; 2002. 20 p. (In Russ).] Доступно по http://www.dissercat.com/content/lichnostnye-osobennosti-i-kommunikativnyi-potentsial-meditsinskogo-personala-v-ambulatornoi. Ссылка активна на 03.02.2017.
3. Гринько Е.Н. Концепция медицинской риторики // *Бюллетень науки и практики*. — 2016. — № 4 — С. 295–302. [Grinko EN. The concept of medical rhetoric. *Byulleten' nauki i praktiki.* 2016;(4):295–302. (In Russ).] doi: 10.5281/zenodo.54621.
4. Гринько Е.Н. Медицинская риторика в подготовке врачей-педиатров // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 3 — С. 235–238. [Grinko EN. Medical rhetoric in training pediatricians. *Current pediatrics*. 2016;15(3):235–238. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1559.
5. Большой медицинский словарь. [Bol'shoi meditsinskii slovar'. (In Russ).] Доступно по http://slovariki.org/bolsoj-medicinskij-slovar/48737. Ссылка активна на 03.02.2017.
6. Озингин М.В. *Роль метафоры в структурировании и функционировании русской медицинской терминологии*: Автореф. дис. … канд. филол. наук. — Саратов; 2010. — 22 с. [Ozingin MV. *Rol' metafory v strukturirovanii i funktsionirovanii russkoi meditsinskoi terminologii.* [dissertation abstract] Saratov; 2010. 22 p. (In Russ).] Доступно по http://www.dissercat.com/content/rol-metafory-v-strukturirovanii-i-funktsionirovanii-russkoi-meditsinskoi-terminologii. Ссылка активна на 03.02.2017.
7. Кодекс профессиональной этики врача Российской Федерации (5 октября 2012 г.). [Kodeks professional'noi etiki vracha Rossiiskoi Federatsii (October 5, 2012). (In Russ).] Доступно по http://www.Consultant.ru>document/cons_doc_LAW_174773. Ссылка активна на 03.02.2017.

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1689

Рецензия на книгу В.А. Альбицкого, Л.С. Намазовой-Барановой, С.А. Шер «Союз педиатров России: исторический очерк 1927–2017 гг.» (*М.: Педиатръ*, 2017. 204 с.)

А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев

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

К 90-летию образования Союза педиатров России

Контактная информация:
Запруднов Анатолий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (499) 164-08-97, **e-mail:** kafpedinf@yandex.ru
Рецензия поступила: 21.02.2017 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

Выход монографии совпал с очередным XVIII съездом Союза педиатров России, прошедшим в феврале 2017 г. под эгидой 90-летия образования организации. Авторы книги, подготовившие материал, несомненно, специально к этому событию, учитывали ее востребованность у широкого круга врачей-педиатров, а также обучающейся молодежи. Авторы известны своими работами по истории отечественной педиатрии, в частности по привлекшей огромное внимание педиатрической общественности книги «История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук» (В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, С.А. Шер. М.: Педиатръ, 2013. 465 с.).

Истории педиатрии как учению о детских болезнях обычно уделяется сравнительно мало внимания. Чаще всего в учебниках приводятся сведения об этапах развития педиатрии, подчеркиваются роль и значение некоторых крупнейших ученых, внесших заметный вклад в практическое здравоохранение, известных своими научными работами.

Лишь в последние годы появились публикации о деятельности и истории работы крупных педиатрических лечебных учреждений, о становлении научных школ и кафедр, педиатрических факультетов, а также жизнеописания выдающихся педиатров. Однако настолько всеобъемлющей работы, как настоящая монография, в нашей стране еще не издавалось. Таким образом, восполняя исторический пробел, рецензируемая монография становится уникальным изданием по содержанию и предназначению. Главная особенность книги — фактологическая направленность. Именно тщательно выверенные факты позволяют создать целостную картину зарождения, формирования и непрерывного развития педиатрических обществ и союзов в стране. Только факты дали возможность научного анализа деятельности педиатрических сообществ, выделить наиболее важные этапы становления педиатрии как в практическом, так и научном отношении.

Солидная по объему монография (16,5 печ. листов) содержит предисловие, 7 глав и 3 приложения. Подчеркивая изначальность будущих медицинских обществ в России с XVIII в., авторы в сжатой форме прослеживают предысторию создания общества детских врачей в России (глава 1). Нелишне заметить, что большинство упомянутых врачей, деятельность которых была связана с охраной здоровья детей, практически неизвестны современным педиатрам. Между тем наши предшественники понимали, что совершенствование методов лечения и профилактики болезней у детей невозможно без обмена знаниями, практического опыта, внедрения результатов научных исследований. Вряд ли эти основополагающие положения нуждаются в дополнительном обосновании.

С интересом (не оторваться от текста) читается 2-я глава, посвященная работе детских врачей Советского Союза. Рассматривается сущность Общества детских врачей в предвоенное время, во время Великой Отечественной войны, в послевоенный период и более поздние (1962–1988) годы. На съездах, проходивших в эти временные отрезки, обсуждались наиболее актуальные проблемы педиатрии, намечались реальные пути их решения, подчеркивалась необходимость тесного взаимодействия педиатрической науки и практики. Принципиально важно, что ведущие педиатры страны опубликовали большое количество учебников, монографий, руководств по всем педиатрическим дисциплинам, что стало прочной основой для совершенствования знаний и приобретения навыков врачами и обучающейся молодежи.

Поскольку Союз педиатров России является непосредственным правопреемником Всероссийского об-

Anatolii M. Zaprudnov, Lyubov' A. Kharitonova, Konstantin I. Grigor'ev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

For the 90th Anniversary of the Union of Pediatricians of Russia

щества детских врачей, то исторический анализ деятельности общества детских врачей РСФСР представляет особый интерес (глава 3). Как на довоенных, так и послевоенных форумах в центре внимания были наиболее животрепещущие проблемы педиатрии — пневмония, антибиотикотерапия, ревматизм, туберкулез, патология новорожденных, рахит, нефропатии, болезни крови, аллергология, иммунология и др. Подчеркивалась необходимость совершенствования оказания помощи детскому населению Российской Федерации. Немаловажно, что и в настоящее время многие проблемы педиатрии, обсуждаемые с 50-х годов прошлого столетия, столь же актуальны и требуют постоянного внимания и изучения в современных условиях. Принципиально, что на съездах обсуждались не только сугубо педиатрические проблемы, но также актуальные вопросы детской хирургии, акушерству и детской гинекологии, офтальмологии, оториноларингологии и др. В настоящее время даже трудно представить отсутствие содружества и взаимопонимания между педиатрами и так называемыми узкими специалистами. Немаловажно, что истоки совместной работы всех педиатров были заложены в предыдущие годы.

Авторы уделили отдельное внимание описанию работы педиатрического содружества в новой России, начиная с 27 января 1994 г., когда вместо Всероссийского общества детских врачей был организован Союз педиатров России. В 4-й главе приведен Протокол Учредительной конференции, состав Исполнительного комитета Союза педиатров России, перечислены основные вехи и закономерности развития Союза педиатров России, связанные, несомненно, с основными переломными моментами в истории страны.

Более формально написаны последующие две главы. Это касается описания форумов педиатров (съездов, научно-практических конференций, симпозиумов), которых за 23 года было организовано более 60 (глава 5), и основных направлений деятельности Союза педиатров России (глава 6). Однако знание конкретных мероприятий, проводимых под руководством членов Исполкома Союза педиатров, — весьма полезная информация. Подчеркнем, что большое внимание уделяется поддержке молодых ученых и специалистов: проведению Школы молодых специалистов, организации и проведению конкурсов, выделению грантов на выполнение перспективных научных исследований. Важно понимать масштабы международного сотрудничества, что характеризует высокую амбициозность и коммуникабельность руководства Союза педиатров России. В рамках более 30 научных договоров осуществляется сотрудничество с национальными педиатрическими обществами США, Франции, Германии, Турции, Китая, Кыргыстана и др. Активное участие российских детских врачей в международных педиатрических форумах и конгрессах подтверждает их возросший авторитет и востребованность.

«Общепринятая, азбучная истина — историю делают люди». Цель следующего раздела (глава 7) — дать характеристику председателей: тех, кого российские педиатры в течение 90 лет «не назначали, а избирали своими лидерами». Весьма оригинальна приведенная авторами классификация. А.А. Кисель и Г.Н. Сперанский были культурным и интеллектуальным мостом между царской и советской Россией, Ю.Ф. Домбровская и А.Ф. Тур — классики советской педиатрии, В.П. Бисярина, М.Я. Студеникин, А.В. Мазурин защищали Родину на фронтах Великой Отечественной войны и успешно представляли отечественную педиатрию в конце советского периода.

Создание Союза педиатров России происходило в стране, испытавшей социально-экономические и политические трудности. В этих условиях особенно проявилась роль академика РАН, профессора А.А. Баранова. Обладая высоким профессионализмом, А.А. Баранов, помимо высокий организованности, сумел творчески подойти к процессу формирования, становления и развития Союза в нашей стране, способствовал укреплению международного сотрудничества с педиатрами стран ближнего и дальнего зарубежья. Появились новые формы работы организации в современных условиях, расширилась издательская деятельность. Все это в совокупности уже является историческим фактом.

Монография хорошо воспринимается, чему способствует дизайн книги, в которой приведено немалое количество фотографий наших предшественников — учителей и корифеев отечественной педиатрии.

Тираж составляет всего 500 экземпляров, что, безусловно, явно недостаточно. По нашему мнению, монография должна стать настольной книгой каждого заведующего педиатрической кафедрой, руководителей крупных медицинских учреждений Российской Федерации. Логично издание, точнее переиздание, настоящей монографии, возможно, приуроченное к очередному съезду педиатров, которая может стать примером педиатрической историографии.

В качестве пожелания. В последующем, вероятно, могут появиться дополнения (сведения) о деятельности региональных педиатрических обществ Москвы, Санкт-Петербурга (Ленинграда), городов Поволжья (Казань, Саратов, Самара), Европейской части (Тверь, Воронеж, Рязань) и Юга (Ростов-на-Дону, Краснодар, Ставрополь, Махачкала) страны, Сибири (Томск, Омск, Иркутск, Барнаул, Чита), Дальнего Востока. Это существенным образом обогатит историю становления развития и совершенствования педиатрической науки в нашей стране.

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1690

Фрагмент диссертационной работы О.Л. Ломакиной «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом — эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи» (http://www.nczd.ru/sites/default/files/pdfs/diss_lomakina.pdf)

Е.И. Алексеева[1, 2], О.Л. Ломакина[1], С.И. Валиева[1, 3], Т.М. Бзарова[1, 2]

[1] Национальный научно-практический 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

Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, чл.-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ННПЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru
Статья поступила: 16.02.2017 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

В статье представлен международный опыт мониторинга пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Основная цель большинства существующих международных регистров детей с ювенильным идиопатическим артритом — это оценка различных аспектов эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в сравнении с метотрексатом. Результатов анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом в доступной литературе мы не встретили.
Ключевые слова: *дети, системный ювенильный идиопатический артрит, регистр.*

(***Для цитирования:*** Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 18–23. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), — это артрит длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет, при исключении другой патологии суставов [1–3]. ЮИА является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость колеблется от 1 на 1000 детей

Ekaterina I. Alekseeva[1, 2], Olga L. Lomakina[1], Saniya I. Valieva[1, 3], Tatiana M. Bzarova[1, 2]

[1] National Scientific and Practical 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

Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes the international experience in monitoring of patients with juvenile idiopathic arthritis. The main goal of most existing international registers of children with juvenile idiopathic arthritis is to evaluate various aspects of the effectiveness and safety of genetic engineering biological drugs in comparison with methotrexate. No results from the analysis of the effectiveness of registers as a tool for long-term monitoring of the disease and medical care for children with systemic juvenile idiopathic arthritis have been found in the available literature.
Key words: *children, systemic juvenile idiopathic arthritis, register.*

(***For citation:*** Alekseeva Ekaterina I., Lomakina Olga L., Valieva Saniya I., Bzarova Tatiana M. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017; 16 (1): 18–23. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690)

до 7–21 случая на 100 тыс. человек в год в США и Северной Европе соответственно [3, 4]. На территории Российской Федерации распространенность ЮИА у детей в возрасте до 18 лет достигает 62,3, первичная распространенность (впервые установленные случаи) — 16,2 на 100 тыс., из них у подростков 116,4 и 28,3, у детей в возрасте до 14 лет — 45,8 и 12,6 соответственно [1]. Клинические варианты ЮИА определяются на основании числа пораженных суставов в первые 6 мес заболевания и наличия внесуставных проявлений [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Реальная распространенность системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) неизвестна. По некоторым оценкам, в Европе она составляет 0,3–0,8 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет [4]. Доля сЮИА в структуре ювенильного артрита колеблется от 5 до 15% в Северной Америке и Европе [2], 50% — в Японии [5]. В регистре Минздрава России зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% в структуре ювенильного артрита [6]. Системный ЮИА развивается у детей в возрасте до 18 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 1–5 лет [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Системный ЮИА в настоящее время рассматривается не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание [6, 7], к развитию которого приводит активация врожденного иммунитета. Эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела не выявляются [6]. Ведущую роль играет продукция активированными макрофагами провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (Interleukin, IL) 6, 1, 18, фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) и др. [7]. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадку, полиморфную сыпь, серозит; увеличение размеров печени, селезенки и лимфатических узлов; деструктивный артрит, гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукцию амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена) [6, 7]. Развитие гипохромной анемии связывают с гиперпродукцией IL6, стимулирующего секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и развития анемии [6]. В повышенных концентрациях IL6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что обусловливает не только такие клинические симптомы, как усталость, сонливость, депрессия, но также когнитивные расстройства и отставание в росте детей с сЮИА. С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов также ассоциируется развитие вторичного амилоидоза — грозного осложнения сЮИА [6, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 2013) выделяет 3 субтипа системного ЮИА [2]:

- с активными системными проявлениями и разной степенью активности артрита;
- без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита;
- с признаками гемофагоцитарного синдрома.

Для гемофагоцитарного синдрома характерны постоянная лихорадка, геморрагическая сыпь, кровотечение; развитие полиорганной недостаточности; нарушение сознания вплоть до комы; значительное увеличение размеров печени и/или селезенки и/или лимфатических узлов; цитопения, снижение скорости оседания эритроцитов, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы и ферритина; развитие коагулопатии; снижение или отсутствие активации натуральных киллеров [6, 7].

ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Дети с подозрением на сЮИА госпитализируются в ревматологические отделения медицинских организаций, в которых есть возможность проведения пункции костного мозга, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, генетического обследования с целью диагностики и лечения этого тяжелого заболевания [5].

Диагноз системного ЮИА, по международным критериям, должен быть установлен в течение 2 нед от манифестации его проявлений [2, 6]. На этапе установления диагноза исключаются заболевания, которые могут протекать с похожей клинической картиной: злокачественные новообразования (нейробластома, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); аутовоспалительные синдромы; воспалительные заболевания кишечника; другие ревматические болезни (системная красная волчанка, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, саркоидоз, болезнь Кастельмана); иммунодефицитные состояния; инфекционные заболевания (острый воспалительный ответ, бактериальный эндокардит, острая ревматическая лихорадка, иерсиниоз, сальмонеллез, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, болезнь Лайма, боррелиоз, микоплазменная инфекция; инфекции, вызванные вирусами, группы герпеса и др.); токсико-аллергические реакции на лекарственные препараты.

Детям с подозрением на сЮИА комплекс диагностических мероприятий проводится в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [1].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Целью лечения больных сЮИА является купирование системных проявлений заболевания — боли, утомляемости и скованности, а также предотвращение деструкции хряща и кости, минимизация деформаций и улучшение подвижности суставов с сохранением роста и развития ребенка.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого выбора для лечения больных сЮИА. НПВП — это средства симптоматического, противовоспалительного и антипиретического действия. НПВП назначаются всем пациентам на этапах обследования и установления диагноза, а также на любом этапе болезни при наличии показаний [1]. В качестве монотерапии НПВП применяются не более 1 мес.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов. Преимуществом ГКС является то, что их можно применять при жизнеугрожающих системных проявлениях и гемофагоцитарном синдроме, а также в качестве «промежуточного» лечения при переходе в острый период заболевания или в период ожидания эффекта от приема препаратов второй линии.

В соответствии с клиническими рекомендациями, применение ГКС для перорального и/или внутривенного и/или внутрисуставного введения строго рекомендуется только после проведения дифференциальной диагностики и установления диагноза сЮИА [1, 8]. Системное применение ГКС (пульс-терапия мегадозами метилпреднизолона, пероральный прием в дозах от 1 до 2 мг/кг массы тела) проводится только при жизнеугрожающих системных проявлениях (стойкая фебрильная лихорадка, кардит, серозит, гемофагоцитарный синдром) [8].

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность, монотерапия ГКС проводится не более 2 нед, поскольку длительное применение препаратов этой группы сопровождается развитием ряда серьезных побочных явлений, в числе которых стероидная зависимость и резистентность, остеопороз, нанизм, стероидный диабет и др.

Иммунодепрессанты

Среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается метотрексату. В ряде исследований была доказана его эффективность при ЮИА, а также изучен профиль безопасности препарата на протяжении нескольких лет применения [1, 2, 8]. В настоящее время определена максимальная эффективная доза метотрексата для лечения ЮИА — 15 мг/м^2 площади поверхности тела. Метотрексат применяется перорально либо вводится парентеральным путем (обычно в виде подкожных инъекций). По данным ряда исследований, при подкожном введении метотрексата развивается более выраженный эффект и наблюдается меньше нежелательных явлений, чем при применении препарата в таблетированной форме [8].

При сЮИА метотрексат недостаточно эффективен в отношении системных проявлений и не является препаратом выбора у больных на фоне активных системных проявлений без артрита. Метотрексат применяется у детей с активным артритом в сочетании с другими препаратами, в т. ч. генно-инженерными биологическими агентами (ГИБП) [1–3, 8].

Другие иммунодепрессанты — циклофосфамид, сульфасалазин, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин — для лечения сЮИА не применяются [1].

Циклоспорин при сЮИА показан лишь при гемофагоцитарном синдроме.

Лефлуномид имеет ограниченное применение при сЮИА с разной степенью активности артрита без системных проявлений.

Генно-инженерные биологические препараты

В течение последних лет открылись новые перспективы применения ГИБП при ЮИА. В отличие от метотрексата или других иммунодепрессантов мишенями для ГИБП являются провоспалительные цитокины (TNFα, IL1, IL6), их рецепторы, CD (Cluster designation) или костимулирующие молекулы. Было показано, что биологические препараты являются мощным средством блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время зарегистрирован целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения у детей с ЮИА [1, 8].

В России для лечения детей с сЮИА с возраста 2 лет зарегистрированы два ГИБП — человеческие моноклональные антитела к рецептору IL6 (тоцилизумаб) и к IL1β (канакинумаб). Эффективность обоих препаратов доказана в клинических исследованиях: частота достижения улучшения по критериям $ACR_{педи}$ 70 и 90 при применении тоцилизумаба у пациентов с сЮИА составила 89 и 65%, канакинумаба — 67 и 47%, частота достижения стадии неактивной болезни — 65 и 60% соответственно [9, 10]. Вместе с тем, в соответствии с рекомендациями ACR, ГИБП первого выбора при сЮИА является ингибитор IL1 анакинра, не зарегистрированный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) по этому показанию. Тоцилизумаб и канакинумаб применяются в качестве препаратов 2-й или 3-й линии выбора в случае неэффективности анакинры [2]. Тоцилизумаб или канакинумаб в качестве монотерапии (без метотрексата) в сочетании с НПВП и/или ГКС применяются при сЮИА с активными системными проявлениями без активного артрита. При наличии артрита ГИБП используются в сочетании с метотрексатом [1].

При неэффективности НПВП, ГКС, тоцилизумаба и канакинумаба у пациентов с рецидивирующими системными проявлениями используют ритуксимаб — химерные моноклональные антитела к CD20+ (В лимфоциты) [1].

В случае частичной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба и ритуксимаба (ремиссия системных проявлений и рецидивирующий артрит) применяются ингибиторы TNFα (растворимый рецептор к TNFα этанерцепт, моноклональные антитела к TNFα адалимумаб) в комбинации с метотрексатом [1, 8].

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

У 40% больных наблюдается моноциклическое течение болезни, и пациенты полностью восстанавливаются спустя определенный период; у отдельных пациентов —

полициклическое течение юношеского артрита с системным началом, характеризующееся эпизодами активности болезни и периодами ремиссии без лекарственных препаратов [6, 7]. У 50% детей отмечается персистирующее течение заболевания с прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью [6]. У пациентов, длительно получающих ГКС, развиваются также осложнения гормональной терапии [7, 8]. Синдром активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром) по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений [7].

Американская коллегия ревматологов (2011) выделила следующие факторы неблагоприятного прогноза сЮИА [2]:

- при юношеском артрите с системным началом без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 мес (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении ГКС системного действия;
- при юношеском артрите с системным началом и активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов и/или деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Учитывая появление ГИБП для лечения больных сЮИА, начали создаваться новые электронные системы мониторинга эффективности и безопасности ГИБП — регистры пациентов. Регистр — это система клинического мониторинга популяции пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии, с момента постановки диагноза и до исхода заболевания, позволяющая наблюдать реальную клиническую практику ведения больных в течение продолжительного времени и оценивать ее результаты.

По данным регистра можно наблюдать за состоянием пациентов в динамике, оценивать эффективность и безопасность методов терапии, делать выводы о состоянии и структуре заболеваемости, инвалидности, распространенности ЮИА; формировать план закупок лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

В отличие от клинических исследований в регистр можно внести большое (неограниченное) число пациентов; за пациентом можно наблюдать неограниченное время; регистр дает возможность оценить эффективность и безопасность противоревматических препаратов в реальной клинической практике; в регистре могут принять участие все центры, которые занимаются диагностикой и лечением пациентов с определенной патологией.

Один из первых регистров пациентов с ЮИА был создан в Германии в 2007 г.— DRFZ (Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin). В регистре аккумулированы данные о 14 000 пациентов с ЮИА, информация о которых пополнятся 1 раз в год [11].

Также в 2007 г. в Германии был создан регистр BIKER [12], целью которого является долгосрочное наблюдение за детьми с ЮИА, получающими ГИБП. В настоящее время в регистр включены данные о 6918 пациентах с ЮИА [11–13], доля системного артрита в регистре составляет 4,5% (311 больных). Наиболее распространенной категорией в регистре BIKER являются пациенты с серонегативным полиартритом. Одной из основных задач регистра BIKER является оценка эффективности ГИБП и их влияния на фоновую терапию у детей с ЮИА [12].

В 2012 г. в Германии создан регистр JUMBO, в который включаются только пациенты с ЮИА, достигшие совершеннолетнего возраста, получающие этанерцепт и/или этанерцепт с метотрексатом [13].

В Северной Америке первый регистр CORRONA (Консорциум ревматологических исследователей Северной Америки) для больных ревматоидным артритом был разработан в 2001 г. В него включены клинические, лабораторные, томографические и фармакологические данные более чем 40 000 пациентов [14]. В 2005 г. опубликован отчет, согласно которому в регистр было включено уже 9,5 тыс. человек; в отчете были представлены сведения о распределении больных по вариантам течения ревматоидного артрита, эффективности ГИБП, в основном этанерцепта или сочетания ГИБП со стандартной противоревматической терапией [14].

В 2010 г. создан регистр CARRA (Североамериканский исследовательский альянс по детской ревматологии), с которым сотрудничают 400 педиатров-ревматологов. В регистр включаются педиатрические пациенты с ревматическими болезнями [15]. На сегодняшний день в регистр CARRA включены сведения о 9525 пациентах с ревматическими болезнями, из них около 6500 детей с ЮИА. В рамках регистра проводятся исследования эффективности ГИБП при ревматических болезнях у детей, изучение особенностей болевого синдрома, влияния терапии ГИБП на физическую активность и состояние здоровья пациентов с различными вариантами ЮИА и др. [15]. На основе данных регистра CARRA также проводился анализ частоты развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с сЮИА. Так, например, в исследовании, включившем 389 больных сЮИА, 23 (6%) пациента на фоне терапии ГИБП развили такие фатальные осложнения, в том числе множественные, как синдром активации макрофагов (20; 5,1%), гемофагоцитарный синдром с поражением легких (15; 3,9%), легочная гипертензия (16; 4,1%), легочный альвеолярный протеиноз (5; 1,3%), интерстициальные поражения легких (7; 1,8%) [16]. Ассоциацией CARRA были разработаны различные протоколы ведения больных сЮИА, что связано с различиями в терапевтических подходах среди североамериканских ревматологов. Членами ассоциации разработаны 4 плана лечения сЮИА, которые должны применяться в течение первых 9 мес терапии. В схемы лечения включены только ГКС или метотрексат, анакинра или тоцилизумаб с/без ГКС. Для оценки эффективности 4 схем терапии у детей стандартизованы графики клинического и лабораторного мониторинга, которые могут применяться в клинической практике [15].

В Великобритании также ведутся регистры детей с ЮИА: так, BSPAR Etanercept Registry объединяет

регистр Британского общества детской ревматологии и регистры Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья (RCPCH). В британские регистры включены около 12 000 детей с ревматическими заболеваниями. BSPAR Etanercept Registry оценивает только эффективность и безопасность этанерцепта. В регистр включены 852 пациента с ЮИА, получающих этанерцепт (2060 пациенто-лет наблюдения), и 260 пациентов контрольной группы, получающих метотрексат [16].

В Голландии в 2009 г. создан Голландский регистр пациентов с ЮИА (Dutch national arthritis and biologics in children register). На настоящий момент в регистр включены 335 пациентов с суставным вариантом и 86 с сЮИА [17]. Регистр ориентирован на повседневную клиническую практику и оценку частоты назначения и эффективности ингибиторов TNF при ЮИА — адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба. По результатам одного из исследований, которое проводилось в рамках регистра, у 41 пациента с ЮИА по вопроснику оценки функциональной недостаточности (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) было показано повышение качества жизни и уровня образования при раннем назначении ГИБП [17].

В голландском регистре также проводился анализ результатов долгосрочного наблюдения за больными, получающими ГИБП. Описаны результаты лечения 335 пациентов с ЮИА без системных проявлений и 86 детей с сЮИА. ГИБП назначались в период с 1999 по 2010 г. Результаты анализа показали, что у пациентов с ЮИА без системных проявлений за весь период наблюдения наиболее часто применялся этанерцепт, у больных сЮИА — анакинра. ГИБП были более эффективны у детей с ЮИА без системных проявлений: показатели активности болезни по индексу JADAS до начала биологической терапии у них были ниже, чем у пациентов с сЮИА. По результатам анализа было также показано, что с момента начала эры ГИБП у пациентов с ЮИА сократилась частота применения ГКС и иммунодепрессантов.

По данным другого Голландского национального регистра, в 2012 г. был опубликован отчет об эффективности и безопасности второго и третьего биологического агента после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [17]. В этом исследовании 26% пациентов были переключены на терапию вторым и 7% — на терапию третьим биологическим агентом. Эффективность второго препарата была ниже, чем первого. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 мес. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 мес после переключения на второй препарат у 47% пациентов лечение было продолжено, а 51% были переключены на третий ГИБП [17].

В 2002 г. под эгидой Чешского ревматологического общества разработан проект ATTRA, включающий несколько клинических регистров и представляющий собой многоцентровую систему, которая была создана для контроля эффективности ГИБП при ревматических болезнях. Всего в регистр ATTRA включены около 3500 детей с ревматическими заболеваниям. До 2013 г. в регистр были включены 276 пациентов с ЮИА. Одним из проектов регистра является оценка эффективности и стоимости лечения ингибиторами TNF у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [18].

Одним из крупнейших регистров пациентов с ЮИА, который ведет мониторинг лечения метотрексатом и ГИБП, является регистр PHARMACHILD Детской ревматологической международной организации (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO). Главной задачей данного регистра является изучение нежелательных и серьезных нежелательных явлений у пациентов, получающих метотрексат и ГИБП. В базу данных включены сведения о 7250 пациентах с ЮИА. Пациенты получали различные иммунодепрессанты и ГИБП; 1674 (23%) лечились только метотрексатом (без ГИБП), 3025 (42%) — одним ГИБП с/без метотрексата, 1163 (16%) получали более чем одним ГИБП с/без метотрексата. Результаты анализа данных, включенных в регистр, показали, что при использовании комбинации ГИБП с метотрексатом увеличивается частота нежелательных явлений и серьезных инфекций [18–21].

Самый большой регистр пациентов с системным ЮИА ведется в Японии: в него включены 417 пациентов с системным артритом, в том числе получающие тоцилизумаб. Основная задача регистра — оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба. Результаты одного из исследований, которое проводилось в рамках регистра, показали рост частоты серьезных инфекций у пациентов, получающих тоцилизумаб в сочетании с глюкокортикостероидами [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной нам литературы позволяет сделать заключение, что системный ЮИА — это редкий агрессивный вариант ювенильного артрита с неблагоприятным прогнозом более чем у половины пациентов. Течение и исход сЮИА зависят от быстрой правильной диагностики и адекватной противоревматической терапии. В настоящее время для лечения сЮИА применяется широкий спектр противоревматических препаратов, включая НПВП, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты. Значительно улучшило прогноз сЮИА использование генно-инженерных биологических агентов. Включение ГИБП в протоколы лечения ЮИА стало основанием для разработки регистров, которые позволяют вести многолетний мониторинг пациентов в реальной клинической практике. Основная цель большинства существующих регистров детей с ЮИА — оценка различных аспектов эффективности и безопасности ГИБП в сравнении с метотрексатом.

Результатов анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга заболевания и медицинской помощи детям с сЮИА в доступной литературе мы не встретили, что с нашей точки зрения весьма актуально.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спонсор регистра сЮИА — компания «Рош», официальное юридическое лицо — ЗАО «Рош-Москва».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer, Novartis, Centocor.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer, Novartis.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

О. Л. Ломакина — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева http://orcid.org/0000-0002-3874-4721

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. *Ревматические болезни у детей. Клинические рекомендации для педиатра*. — М: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Baranov AA, Alexeeva EI. *Revmaticheskie bolezni u detei. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatra*. Moscow: Pediatr"; 2016. 144 p. (In Russ).]
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
3. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2275–2282.
4. Danner S, Sordet C, Terzic J, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1377–1381.
5. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654–1660. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.
6. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. p. 205–216.
7. *Детская ревматология. Атлас*. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 66–69. [Baranov AA, Alexeeva EI, editors. *Detskaya revmatologiya. Atlas*. 2nd ed. Moscow: Pediatr"; 2015. p. 66–69. (In Russ).]
8. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // *Качество жизни. Медицина.* — 2008. — №1 — С. 14–20. [Alexeeva EI. Rheumatic diseases and their influence on quality of life of children and their families. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2008;(1):14–17. (In Russ).]
9. Alexeeva EI, Baranov AA, Valieva SI, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology*. 2013;2013:548312. doi: 10.1155/2013/548312.
10. Алексеева Е.И. Денисова Р.В. Канакинумаб в лечении ревматических болезней у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 6 — С. 9–14. [Alexeeva EI, Denisova RV. Canakinumab in the treatment of rheumatic diseases in children. *Current pediatrics*. 2014;13(6):9–14. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1195.
11. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. [10 years experience in the German JIA. Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. (In German).] *Arthritis Rheum (Munich)*. 2011;31(5):334–342.
12. Horneff G, Minden K, Foeldvari I, et al. [Current news from the BIKER register. (In German).] *Z Rheumatol*. 2014;73(10):897–906. doi: 10.1007/s00393-014-1397-9.Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1638–1644. doi: 10.1136/ard.2003.014886.
13. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, et al. [Biologics register JuMBO. Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis. (In German).] *Z Rheumatol*. 2013;72(4):339–346. doi: 10.1007/s00393-012-1063-z.
14. Cassell S, Tutuncu Z, Kremer J, et al. Psoriatic arthritis (PsA) patients (pts) have different rates of adverse events (AE) than rheumatoid arthritis (PA) pts when treated with tumor necrosis factor inhibitors: analysis from the CORRONA database. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting; 2005 Nov 12–17; San Diego, USA.
15. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):375–383. doi: 10.1002/acr.21558.16.
16. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol*. 2008;35(2):343–348.
17. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):721–727. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.
18. Zavada J, Uher M, Sisol K, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):96–102. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205202.
19. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
20. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2759–2770. doi: 10.1002/art.39234.
21. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5):599–605.

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691

М.А. Солошенко[1], Е.И. Алексеева[1, 2], Т.М. Бзарова[1, 2], К.Б. Исаева[1], Р.В. Денисова[1], О.Л. Ломакина[1], Е.М. Кащенко[1], А.В. Карасёва[1]

[1] Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, чл.-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ННПЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru
Статья поступила: 20.02.2017 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

В обзоре обобщен международный опыт иммунизации пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) против пневмококка. Показана высокая эффективность и безопасность пневмококковых вакцин у детей с ЮИА. Многочисленные исследования демонстрируют адекватный иммунный ответ после вакцинации даже на фоне терапии иммуносупрессивными и генно-инженерными биологическими препаратами. Профилактика пневмококковой инфекции позволяет предотвратить развитие пневмоний у больных ЮИА.
Ключевые слова: *дети, ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, пневмококковая инфекция, профилактика, безопасность.*

(***Для цитирования:*** Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Ломакина О.Л., Кащенко Е.М., Карасёва А.В. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка. Обзор международного опыта. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 24–28. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1691)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа болезней, как правило, с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом и неуклонно прогрессирующим течением. Ювенильный артрит характеризуется развитием деструкции хрящевой и костной ткани, а также возникновением широкого спектра тяжелых внесуставных проявлений, приводящих к ранней инвалидизации больных [1]. Дети, страдающие ЮИА, относятся к группе высокого риска развития бактериальных и вирусных инфекций, в т.ч. управляемых средствами вакцинопрофилактики [2, 3].

Профилактика инфекционных заболеваний у детей с ЮИА приобретает особое значение, поскольку требует

Margarita A. Soloshenko[1], Ekaterina I. Alekseeva[1, 2], Tatiana M. Bzarova[1, 2], Kseniya B. Isaeva[1], Rina V. Denisova[1], Olga L. Lomakina[1], Elena M. Kaschenko[1], Anna V. Karaseva[1]

[1] National Scientific and Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International Experience

This review summarizes the international experience of pneumococcal immunization of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The high efficiency and safety of pneumococcal vaccines in children with JIA is shown. Numerous studies have demonstrated an adequate immune response after vaccination even during therapy with immunosuppressive and genetically engineered biological agents drugs. Prevention of the pneumococcal infection helps avoid the development of pneumonia in patients with JIA.
Key words: *children, juvenile idiopathic arthritis, vaccination, pneumococcal infection, prevention, safety.*

(***For citation:*** Soloshenko Margarita A., Alekseeva Ekaterina I., Bzarova Tatiana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Lomakina Olga L., Kaschenko Elena M., Karaseva Anna V. Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 24–28. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1691)

решения вопроса выхода из порочного круга. С одной стороны, длительное применение иммунодепрессантов у большинства пациентов с ЮИА повышает вероятность развития осложнений и тяжесть течения интеркуррентных инфекций [4–6]. С другой — отмена, иногда на достаточно длительное время, патогенетической терапии (иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты) в случае развития острой инфекции в большинстве случаев угрожает пациентам с ЮИА обострением основного заболевания и прогрессированием патологического процесса [7].

ИММУНИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Принятие решения о вакцинации ребенка с ЮИА требует от педиатров и ревматологов особой ответственности. Длительная антивакцинальная пропаганда сформировала предубежденность в отношение прививок не только у населения страны, но и у многих врачей, в том числе и ревматологов. На настоящий момент довольно распространена практика систематических отводов от профилактических прививок на длительные сроки в группах пациентов с хроническими заболеваниями [8]. Так, несмотря на наличие современных инструкций по использованию вакцин и публикацию руководств для врачей, где рекомендована расширенная иммунизация лиц, страдающих хроническими заболеваниями, и пациентов с вторичным иммунодефицитом, в том числе на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, информации о качестве формирующегося противоинфекционного иммунного ответа, безопасности процедуры и ее дальнейшего влияния на ревматическую патологию недостаточно [9, 10]. С другой стороны, отсутствуют и достоверные эпидемиологические данные о связи прививок с развитием аутоиммунных заболеваний [8].

На сегодняшний день заболевания, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, остаются глобальной проблемой общественного здравоохранения [11]. Пневмококки могут вызвать развитие пневмонии, менингита и бактериемии, отита, синусита, бронхита. Пневмококки передаются при непосредственном контакте с выделениями из дыхательных путей пациентов и здоровых носителей. Рост устойчивости пневмококка к обычным антибиотикам подчеркивает необходимость вакцинации, которая будет использоваться для управления пневмококковой инфекцией.

Несмотря на имеющиеся международные рекомендации по иммунизации против пневмококковых заболеваний, отмечается разная профилактическая активность между странами и в целом низкая распространенность вакцинации от этой инфекции среди пациентов с ревматоидным артритом [12]. Пневмококковые вакцины предназначены для защиты от серотипов, наиболее часто вызывающих тяжелые пневмококковые инфекции. В настоящее время на международном рынке имеются три пневмококковые вакцины, охватывающие разное число серотипов: конъюгированные 10-и 13-валентные (ПКВ10 и ПКВ13) и неконъюгированная 23-валентная полисахаридная (ППВ23). Последняя показана для использования у детей в возрасте старше 2 лет и взрослых, имеющих высокий риск тяжелых (инвазивных) пневмококковых заболеваний [13], ПКВ10 — у детей в возрасте до 5 лет [14], а ПКВ13 может применяться с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту [15].

Большинство пациентов с ЮИА обычно получают иммунодепрессанты, и в соответствии с рекомендациями Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) им должна проводиться иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной [16]. Исследований специфической эффективности вакцинации у данных пациентов относительно немного.

В наблюдательном проспективном исследовании J. Nagel и соавт. изучен риск возникновения тяжелой пневмококковой инфекции у 505 взрослых больных с ревматоидным артритом [17]. С использованием диагностических кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра проанализирована заболеваемость пневмококковой этиологии за 4 года до вакцинации и в течение 4,5 лет после. В исследовании оценивался риск развития тяжелых инфекций. К ним относили пневмонии, другие инфекции нижних дыхательных путей, менингит, сепсис, септический артрит. Относительный риск развития инфекции был рассчитан как частное число инфекционных событий до и после вакцинации. Пациенты с ревматоидным артритом вакцинировались ПКВ7, которая была предшественницей ПКВ13. Результаты анализа показали, что иммунопрофилактика обеспечила снижение риска предполагаемых серьезных пневмококковых инфекций примерно на 45% по сравнению с невакцинированными пациентами.

В другом исследовании этого же автора у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом сравнивались уровни антител после вакцинации ПКВ7 с уровнем заболеваемости серьезными пневмококковыми инфекциями [18]. В исследование были включены 497 пациентов, из них с ревматоидным артритом — 248, со спондилоартритом — 249; 85 больных получали метотрексат, 169 — комбинацию метотрексата и ингибитора фактора некроза опухолей (Tumor necrosis factor, TNF) α, 157 — один ингибитор TNF α, 85 — нестероидные противовоспалительные препараты/анальгетики. Всем пациентам вводилась 1 доза ПКВ7. Уровни антител к серотипам пневмококка 6B и 23F анализировались с использованием стандартного иммуноферментного анализа до и через 4–6 нед после вакцинации. Результаты исследования показали, что у пациентов с тяжелыми инфекциями после вакцинации титры поствакцинальных антител как к серотипу 6B, так и к серотипу 23F были значительно ниже средних значений в когорте. Пациенты с высокими титрами поствакцинальных антител реже переносили серьезные инфекции.

В исследовании M. C. Kapetanovic и соавт. 88 взрослых больных ревматоидным артритом, которые получали ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, были вакцинированы ПКВ7 [19]. Уровень специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) класса G к серотипам пневмококка 23F и 6B был измерен до вакцинации и через 4–6 нед

после нее. Иммунный ответ определяли как частное значение уровня антител после вакцинации к их уровню до иммунизации, и он считался положительным при соотношении ⩾ 2. В когорте больных, получавших ритуксимаб (*n* = 26) и абатацепт (*n* = 17), было выявлено снижение иммунного ответа по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб, метотрексат, и контрольной группой.

В дальнейшем эти результаты были подтверждены в более широком исследовании, в котором все пациенты (*n* = 505) были разделены на шесть групп. В первую группу были включены больные ревматоидным артритом, получавшие метотрексат, во вторую — метотрексат в комбинации с ингибиторами TNF α, в третью — монотерапию ингибиторами TNF α, в четвертую — больные спондилоартритом, получавшие метотрексат в комбинации с ингибиторами TNF α, в пятую — пациенты, лечившиеся только ингибиторами TNF α. В контрольную группу были включены пациенты со спондилоартритом, получавшие нестероидные противовоспалительные препараты/анальгетики. Результаты исследования показали, что у пациентов, лечившихся ингибиторами TNF α, среднегеометрическое отношение антител до и после вакцинации не отличалось от значения в контрольной группе [20]. У пациентов, получавших метотрексат или его комбинацию с ингибитором TNF α, отмечалось снижение уровня вакцинального ответа по сравнению с контрольной группой.

В работе M. Kapetanovic и соавт. было показано, что среди 149 взрослых больных ревматоидным артритом лучшая продукция антител в ответ на вакцинацию против пневмококка отмечена в группе, получающей только ингибитор TNF α (инфликсимаб, этанерцепт) в отличие от групп пациентов, в лечении которых были использованы комбинация ингибиторов TNF α с метотрексатом или только метотрексат [21].

K. L. Winthrop и соавт. провели два исследования (A и B) у пациентов с ревматоидным артритом, у которых в 2011/2012 гг. применяли ППВ23 [22]. В исследование A были включены 200 пациентов, которые получали метотрексат. Больные были рандомизированы на 2 группы, получавшие в комбинации с метотрексатом либо тофацитиниб, либо плацебо. В группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии метотрексатом с тофацитинибом, титры антипневмококковых антител были ниже в сравнении с группой контроля. В исследовании B (*n* = 183) пациенты получали тофацитиниб, либо его комбинацию с метотрексатом. После рандомизизации на 2 группы пациенты первой продолжали получать тофацитиниб, во второй препарат был отменен. Пациентов обеих групп вакцинировали ППВ23 и вакциной против гриппа. Титр антипневмококковых антител оценивался спустя 35 сут. После вакцинации серотипспецифические IgG у пациентов во всех группах были значительно увеличены [22].

По данным K. Migita и соавт., при вакцинации ППВ23 пациентов с ревматоидным артритом, получавших такролимус, иммунный ответ в виде продукции специфических IgG и индекса опсонизации был в несколько раз ниже у больных, лечившихся метотрексатом с такролимусом, чем в группе монотерапии такролимусом [23].

В исследовании E. Coulson и соавт. было показано, что однократное введение ППВ23 в дебюте ревматоидного артрита до назначения терапии обеспечивает защиту против пневмококковой пневмонии в течение 10 лет у пациентов с ЮИА на фоне терапии метотрексатом [24].

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании C. O. Bingham и соавт. иммунизацию больных ревматоидным артритом, получавших ритуксимаб в сочетании с метотрексатом или только метотрексат (группа сравнения), проводили через 24 (столбнячный анатоксин, Т-зависимый антиген) и 28 нед (ППВ23, Т-независимые антигены) после начала лечения ритуксимабом [25]. Сообщается, что по сравнению с контролем поствакцинальный ответ и среднегеометрические концентрации IgG через 4 нед после иммунизации ППВ23 были существенно ниже в группе пациентов, получавших ритуксимаб [25].

В исследовании ARRIVE изучалась эффективность и переносимость ППВ23 у 21 взрослого больного ревматоидным артритом, получавших абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно в сочетании с метотрексатом. Всех пациентов вакцинировали за 7 сут до введения очередной дозы абатацепта. Положительный иммунный ответ через 1 мес после вакцинации на 1 и более серотипов зарегистрирован у 81% больных, на 2 и более — у 71%, на 3 и более — у 48%, на 4 и более — у 33%. Авторы указывают на необходимость проверки полученных результатов в крупномасштабных исследованиях [26].

В исследовании N. E. Aikawa и соавт. больные ЮИА были разделены на две группы: пациенты первой получали этанерцепт (*n* = 17), второй — метотрексат (*n* = 10). Всем пациентам провели однократную иммунизацию ППВ23 [27]. Клинические и лабораторные параметры ЮИА оценивались до и после вакцинации. Спустя 2 мес у всех пациентов удалось добиться адекватного ответа на вакцинацию (сероконверсия ⩾ 50% от всех серотипов). Уровни специфических IgG были сходными в группах пациентов с/без ингибиторов TNF [27].

В педиатрической практике на данный момент существует небольшое число исследований по эффективности и безопасности вакцинации против пневмококка. Одно из них выполнено греческими учеными E. Farmaki и соавт. с участием 63 детей с ЮИА. Первая группа (*n* = 31) получала ингибитор TNF α, во второй (*n* = 32) — проводили стандартную противоревматическую терапию [28]. После введения первой дозы ПКВ7 в обеих группах средние геометрические титры всех серотипов вакцины были значительно увеличены. У детей, получающих ингибиторы TNF α, отмечалась значительно более низкая средняя геометрическая концентрация титров антител против серотипов 4, 14 и 23F. Ни у одного пациента не выявлено серьезных побочных эффектов на фоне вакцинации.

Обобщая изложенный материал, необходимо отметить, что, по данным различных исследований, почти 2000 детей и подростков с ревматическими заболеваниями были привиты инактивированными вакцинами. Ни в одном из 30 ранее опубликованных исследований

не выявлено никаких признаков обострения основного заболевания [29].

В соответствии с рекомендациями EULAR при проведении вакцинации больных с ревматическими заболеваниями важно учитывать следующие положения [30]:

- вакцинация осуществляется в неактивной фазе основного заболевания;
- проведение иммуносупрессивной терапии в средних терапевтических дозах (метотрексат, преднизолон, их комбинация и другие препараты) снижает иммунный ответ на пневмококковую вакцинацию при сохранении способности к сероконверсии;
- пациентам, которым планируется терапия ритуксимабом, вакцинация должна быть проведена до начала лечения. Если же лечение уже начато, то вакцинацию необходимо осуществить как минимум через 6 мес от начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса;
- при явной необходимости иммунизация инактивированными вакцинами возможна в любое время;
- пациентам с ревматическими заболеваниями иммунизация против пневмококковой инфекции настоятельно рекомендована, поскольку риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей у них достаточно высок.

Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне иммуносупрессивной и биологической терапии. Необходимы дальнейшие исследования для разработки более четких показаний к вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных противоревматических препаратов у пациентов с ревматическими болезнями, в том числе в российской популяции пациентов.

В 2013 г. Бразильское общество ревматологов опубликовало рекомендации по вакцинации. Согласно этим рекомендациям, пневмококковая вакцина должна быть введена всем пациентам с ЮИА. Вакцинация безопасна и вызывает адекватный иммунный ответ. Живые ослабленные вакцины можно вводить пациентам, если они не получают высокие дозы иммуносупрессивных или биологических препаратов (в этих случаях данных о безопасности не достаточно). Таким образом, вакцинацию живыми ослабленными вакцинами рекомендуется рассматривать в индивидуальном порядке [31].

Лондонское общество ревматологов также настаивает на пневмококковой вакцинации пациентов на иммуносупрессивной терапии с целью предупреждения развития инфекций [32]. В Германии рекомендуется вакцинация пациентов не менее чем за 3 мес до инициации биологической терапии [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая данные международных исследований и рекомендаций, мы сделали вывод о положительном влиянии вакцинации против пневмококка в группе пациентов с ЮИА. Проведенные исследования показали эффективность иммунного ответа, а также снижение частоты и степени тяжести инфекций дыхательных путей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, Е. М. Кащенко, А. В. Карасёва — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева http://orcid.org/0000-0002-3874-4721

М. А. Солошенко http://orcid.org/0000-0002-6150-0880

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников* / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
2. Гольдштейн А.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции // *Вакцинация*. — 2004. — № 2 — С. 10–11. [Gol'dshtein AV. Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii. *Vaktsinatsiya*. 2004;(2):10–11. (In Russ).]
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.
4. Лыскина Г.А. *Вторичная инфекция и возможности ее лечения и профилактики при системных заболеваниях соединительной ткани у детей / Сб. тезисов IX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство»*. — М.; 2002. [Lyskina GA. *Vtorichnaya infektsiya i vozmozhnosti ee lecheniya i profilaktiki pri sistemnykh zabolevaniyakh soedinitel'noi tkani u detei*. In: (Conference proceedings) *Sb. tezisov IX Rossiiskogo Natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»*. Moscow; 2002. (In Russ).]
5. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли во взрослой и детской ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 1 — С. 82–94. [Bzarova TM, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Safety of tumor necrosis factor blockers in adult's and children's rheumatologic practice. *Current pediatrics*. 2010;9(1):82–94. (In Russ).]
6. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9): 1163–1172. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7.

7. Thakur A, Pedersen LE, Jungersen G. Immune markers and correlates of protection for vaccine induced immune responses. *Vaccine*. 2012;30(33):4907–4920. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.049.
8. Репина И.Б., Галкина Л.А. *Вакцинация детей с осложненным преморбидным фоном. Учебное пособие*. — М.: ГБУЗ МО МОНИКИ; 2015. — 32 с. [Repina IB, Galkina LA. *Vaktsinatsiya detei s oslozhnennym premorbidnym fonom. Uchebnoe posobie*. Moscow: GBUZ MO MONIKI; 2015. 32 p. (In Russ).]
9. Шамшева О.В., Скачкова Л.О., Поляков В.Г., Михайлова С.Н. Вакцинация детей с хронической патологией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. Спецвыпуск «Инфекционные болезни у детей». — 2001. — С. 67–72. [Shamsheva OV, Skachkova LO, Polyakov VG, Mikhailova SN. Vaktsinatsiya detei s khronicheskoi patologiei. *Pediatriia. Spetsvypusk «Infektsionnye bolezni u detei»*. 2001;67–72. (In Russ).]
10. Костинов М.П., Тарасова А.А. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей*. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. / Kostinov M.P., Tarasova A.A. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: MDV; 2009: 252 p. (In Russ).]
11. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14):129–144.
12. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015;33(12):1446–1452. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Sep 3; 59(34):1102-6.
14. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoi infektsii u detei. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pnev.pdf. Ссылка активна на 21.02.2017.
15. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. Weekly Epid. Rec. 2007; 82 (12): 93–104.
16. Muller-Ladner C, Muller-Ladner U; European League Against Rheumatism. [Vaccinations in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases--EULAR recommendations for pediatric and adult patients. (In German).] *Med Monatsschr Pharm*. 2012;35(10):353–366.
17. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754.
18. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:124. doi: 10.1186/s13075-015-0636-z.
19. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358.
20. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-3732. doi: 10.1002/art.30580.
21. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjoholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
22. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–695. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191.
23. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:149. doi: 10.1186/s13075-015-0662-x x.
24. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289–1291. doi: 10.1136/ard.2010.144451. (Erratum in *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):158. Long, Kin So [corrected to So, Kin Long]. http://ard.bmj.com/content/70/7/1289.long)
25. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthr Rheum*. 2010;62(1): 64–74. doi: 10.1002/art.25034.
26. Schiff M, Kaell A, Tay L, et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl II):437.
27. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine*. 2015;33(5):604–609. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.030.
28. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
29. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(2):325–337. doi: 10.1542/peds.2014-1079.
30. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.
31. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, et al. [2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. (In English, Portuguese).] *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):4–23. doi: 10.1590/S0482-50042013000100002.
32. Prelog M. Vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving immunotherapies. *J Clin Cell Immunol*. 2013;S6:007. doi: 10.4172/2155-9899.S6-007.
33. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, et al. [Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals. (In German).] *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128 Suppl 4:337–376. doi: 10.1007/s00508-016-1033-6.

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692

И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, М.Д. Митиш, Т.В. Потехина, Н.А. Харитонова

Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья

Контактная информация:
Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением для недоношенных детей ННПЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 134-15-19, **e-mail:** belyaeva@nczd.ru
Статья поступила: 17.02.2017 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

В статье представлен анализ исследований, в которых изучались становление и развитие микрофлоры (микробиоты) кишечника у детей и ее патогенетическая роль. Приведено описание этапов колонизации кишечника младенца, механизмов взаимовлияния микробиот младенца и матери. Показана связь динамики становления микробиоты ребенка с характером вскармливания; отмечена саногенетическая роль грудного вскармливания в отношении микрофлоры младенца. Представлены связь качественных и количественных характеристик микробиоты с отсроченными рисками развития метаболических и аллергических заболеваний. Особое внимание уделено анализу влияния антибиотиков на становление микробиоты, в том числе у недоношенных детей. В статье представлены современные подходы к коррекции нарушений кишечной микробиоты препаратами-пробиотиками, обоснованы методы выбора пробиотиков. Одним из таких препаратов является зарегистрированный в России пробиотик, содержащий Bifidobacterium lactis BB-12 и Streptococcus thermophilus, который успешно используется для коррекции дисбиоза у новорожденных младенцев, в т. ч. у недоношенных.
Ключевые слова: *микробиота кишечника, новорожденные, младенцы, грудное вскармливание, пробиотики.*

(***Для цитирования:*** Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитонова Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 29–38. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692)

ВВЕДЕНИЕ

Микрофлора кишечника является одним из основных факторов, определяющих состояние здоровья человека. В процессе эволюции за ним закрепилась роль охранительной системы в отношении повреждающих факторов внешней среды [1, 2]. За тысячелетия эволюции макро- и микроорганизмов сформировалась сложная экосистема кишечной микробиоты, в которую входят комменсалы и/или симбионты [3, 4]. Микробиота кишечника поддерживает тонкое равновесие и осуществляет модулирование саногенетических иммунных реакций у макроорганизма.

Современные молекулярно-генетические методы позволяют по-новому оценить качественные и количественные характеристики кишечной микробиоты (микробиома), их связи с различной патологией и про-

Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Maria D. Mitish, Tatyana V. Potekhina, Natalia A. Kharitonova

National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders

The article analyzes the studies of the formation and development of the gut microflora (microbiota) in children and its pathogenetic role. The stages of colonization of the infant's intestine and the interaction mechanisms between the child's and mother's microbiotas are described. The relationship between the formation dynamics of the child's microbiota and the nature of feeding is shown; a sanogenetic role of breastfeeding in relation to the infant's microflora is noted. The connection of qualitative and quantitative microbiota characteristics with delayed risks of development of metabolic and allergic diseases is described. Particular attention is paid to the analysis of the effect of antibiotics on the formation of microbiota, including in preterm infants. The article describes current approaches to the correction of the gut microbiota disorders with probiotic preparations and substantiates the methods for choosing probiotics. One of these preparations is a probiotic registered in Russia and containing B. lactis BB-12 and S. thermophilus, which is successfully used to correct dysbiosis in newborn infants, including in preterm infants.
Key words: *gut microbiota, newborns, infants, breastfeeding, probiotics.*

(***For citation:*** Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Mitish Maria D., Potekhina Tatyana V., Kharitonova Natalia A. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 29–38. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692)

цессами саногенеза, например с так называемой дорожной картой микробиома человека [5]. Комплексные исследования позволяют проводить анализ микробиоты человека в режиме реального времени, создавать пространственно-временные модели патологических состояний с участием микрофлоры [6]. Усилия ученых были сосредоточены преимущественно на систематизации микробиома взрослого человека и изучении его связей с тяжелыми заболеваниями [7–9]. Анализ микробиоты у детей был ограничен возможностями исследований и малыми объемами выборок [10–12], поэтому факторы формирования микрофлоры младенца остаются недостаточно изученными.

Известно, что организм человека колонизирован комбинированными микробными популяциями, различными в зависимости от локуса (например, полость рта, глотка; дыхательная система, кожа, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты), при этом многие эффекты сложных взаимодействий между организмом хозяина и микробными симбионтами еще не изучены полностью. Простая идентификация отдельных микробов или микробных генотипов часто не проясняет их фенотипическую экспрессию [10]. Таким образом, в дополнение к технологиям, основанным на идентификации микробиома, важно выяснить функции микробных сообществ, обитающих в определенной нише. Это представляет интерес для идентификации мРНК и экспрессии белка микробных генов, а также метаболитов, которые являются результатом взаимодействия микробов с организмом хозяина. Для расширения исследований микробиома применяются новые дисциплины — метатранскриптомика, метапротеиномика и метаболомика, что позволяет идентифицировать продукты экспрессии генов (мРНК), белков и метаболитов, продуцируемых в сложном микробном сообществе, например в фекалиях [12].

Согласно современным представлениям, здоровая микрофлора характеризуется высоким разнообразием и способностью сопротивляться изменениям под влиянием физиологического стресса. В противоположность этому микрофлора при заболеваниях имеет сниженное видовое разнообразие, в ней меньше «полезных» микробов и/или имеются патобионты [13]. Дисбиоз желудочно-кишечного тракта считается одним из самых важных факторов, влияющих на развитие многих желудочно-кишечных заболеваний, таких как воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки, а также системных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и неалкогольный жировой гепатоз [14, 15].

В последние годы установлены достоверные связи между нарушениями качественного и количественного состава микробиоты кишечника с разнообразной неинфекционной патологией, прежде всего с патологией обмена веществ и аутоиммунными заболеваниями. Многие из этих заболеваний приобретают особую медико-социальную значимость уже у детей школьного возраста и далее в старших возрастных группах [16, 17].

Выполнены экспериментальные исследования, позволяющие уточнить роль изменений кишечной микробиоты, начиная с детского возраста, в патогенезе последующих эндокринно-метаболических расстройств, что позволяет использовать характеристики микропейзажа желудочно-кишечного тракта в качестве предикторов метаболических нарушений, прежде всего избыточного веса [14, 17].

В эксперименте установлена важная роль кишечной микробиоты в патогенезе метаболического синдрома [17]. Так, отмечено, что нестерильные мыши имеют на 42% больше общего жира в организме и на 47% больше жира в гонадах, чем стерильные особи. По-видимому, присутствие микробиоты само по себе повышает использование энергии из рациона организма хозяина. Колонизация стерильных мышей кишечной микробиотой от обычных мышей приводит к 60% увеличению жировой массы тела, что связано с повышенной резистентностью к инсулину, несмотря на снижение потребления энергии в рационе [18, 19]. Эти же исследователи показали, что трансплантация фекалий с микробиотой мышей с ожирением приводит к значительному увеличению общего жира в организме, чем колонизация микробиоты от доноров без ожирения [20].

В период беременности микробиота женщины подвергается существенным изменениям; характер микрофлоры может быть связан с отдаленными рисками метаболических нарушений. В эксперименте установлено, что микробиота кишечника беременной женщины в третьем триместре резко изменяется по сравнению с первым и характеризуется снижением общего разнообразия и увеличением протео- и актинобактерий [20]. При переносе микробиоты беременной женщины стерильным мышам-реципиентам у последних происходит изменение обмена веществ, аналогичное по направленности метаболическому синдрому. Подобная картина не наблюдается при переносе стерильным мышам микробиоты, выделенной у беременных женщин в первом триместре [21]. Онтогенетический смысл изменений характера кишечной микробиоты во время беременности приспособительный: изменение направленности метаболизма в интересах внутриутробного ребенка.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Еще в начале 2000-х гг. было высказано предположение, что различия в составе кишечной микробиоты в неонатальном периоде могут предшествовать развитию атопии [22].

Основные паттерны неонатальной кишечной микрофлоры у детей, впоследствии развивших/не развивших атопию в раннем детском возрасте, имеют отличия. Так, M. Kalliomaki и соавт. была изучена кишечная микробиота 76 детей с высоким риском развития атопических заболеваний в возрасте 3 нед и 3 мес жизни [22]. В возрасте 12 мес у этих же пациентов произвели аллергические тесты: дети, показавшие по меньшей мере одну положительную реакцию прик-теста, были расценены как группа с атопией, не имевшие положительной реакции — как группа без атопии. Атопическая сенсибилизация наблюдалась у 29% детей. Дети с атопией имели больше клостридий ($9{,}3\times10^7$ против $3{,}3\times10^7$ КОЕ/мл) и меньше бифидобактерий ($1{,}8\times10^9$ против $6{,}1\times10^9$ КОЕ/мл) в кишечной микробиоте, чем младенцы без атопии [23]. Таким образом, было показано, что особенности состава ранней кишечной микробиоты связаны с онтогенезом иммунной системы и различной предрасположенностью к атопии.

Развитие новых молекулярно-генетических технологий позволило более детально изучить состав кишечной микробиоты в раннем детстве, установить, что микробиота кишечника влияет на онтогенез иммунной системы и развитие аллергии, и даже выявить конкретные состояния кишечной микробиоты, приводящие к развитию атопии. Так, в исследовании, опубликованном в 2016 г. в журнале Nature [23], оценивалась взаимосвязь состояния микробиоты кишечника у младенцев в возрасте 1–3 мес с развитием атопии (в т. ч. бронхиальной астмы) после достижения двухлетнего возраста. Установлено достоверное снижение уровней *Bifidobacterium, Lactobacillus, Faecalibacterium* и *Akkermansia* и более высокие уровни некоторых грибов у детей, развивавших впоследствии аллергические состояния; выделено 3 варианта состава кишечной микробиоты, связанных с последующей различной степенью аллергизации детей (риском аллергии, чувствительностью только к одному или к нескольким аллергенам) через механизмы «перепрограммирования» дифференцировки Т клеток. Так, у младенцев, развивших поливалентную аллергию в возрасте 2 лет, состояние кишечной микробиоты в 1 мес жизни характеризовалось более низкими уровнями кишечных бактерий, особенно *Bifidobacterium, Lactobacillus, Faecalibacterium* и *Akkermansia*, и более высокими уровнями некоторых грибов, включая *Candida* и *Rhodotorula*. У 4 детей в возрасте 4 лет была диагностирована астма: выявлено, что снижение одних и тех же (из четырех представленных выше) типов бактерий в микробиоте в трехмесячном возрасте можно признать предикторами астмы в старшем возрасте. Кроме того, установлено, что дети, имеющие кишечную микробиоту, связанную с повышенным риском поливалентной аллергии и астмы, характеризовались особым метаболитным профилем, отличным от профиля микробиоты кишечника у детей с более низким риском развитии аллергии [24].

В исследовании *in vitro* иммунные клетки от здоровых взрослых доноров были смешаны со стерильными растворами, содержащими метаболиты из перемешанных образцов микробиоты, связанных с риском последующей аллергии и астмы. При этом культура иммунных клеток приобрела свойства Т хелперов 2-го типа, связанных с аллергией. Метаболиты также снижали процент Т-регуляторных клеток, которые подавляют аллергические реакции. Авторами определен специфический липид, названный 12,13-DiHOME, который содержался в микробиоте новорожденных с высоким риском развития аллергии. Одного этого липида было достаточно, чтобы подавить «группу Т клеток, необходимых для предотвращения аллергической реакции» [24]. Таким образом, микробоассоциированные метаболиты неонатальной кишечной микробиоты могут представлять собой важный «драйвер» фенотипа иммунных клеток в раннем возрасте, связанный с отсроченным развитием болезни.

РОЛЬ ИЗМЕНЕННОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ

Распространение метаболических заболеваний, в т. ч. ожирения, в большинстве промышленно развитых стран предопределило необходимость углубленных исследований этиопатогенетических факторов этой патологии [25, 26]. С одной стороны, были установлены варианты генотипов, способствующие манифестации нарушений обмена [27]. С другой — ожирение справедливо относят к многофакторным заболеваниям, при которых наследственная предрасположенность реализуется лишь при сочетанном воздействии эпигенетических факторов (факторов среды) [28].

Общеизвестна роль особенности питания в развитии метаболических расстройств (прежде всего ожирения), однако остаются недостаточно расшифрованными механизмы, через которые эта роль реализуется. Одним из таких механизмов, как установлено в последние годы, являются особенности микробиоты кишечника [29]. Так, было установлено, что у животных с ожирением на 50% было сокращено представительство *Bacteroidetes* и настолько же увеличено количество *Furmicutes* [30]. Однако исследования у человека не подтвердили такой характер изменений. В последние годы M. Kalliomaki и соавт. показали, что некоторые изменения микробиоты у детей могут быть ранними предикторами развития ожирения в последующие годы [31]. При оценке с помощью современных молекулярно-генетических методик (в т. ч. проточной цитометрии) у детей, впоследствии развивших ожирение, установлено сниженное количество бифидобактерий в кишечной микробиоте. Роль изменений других составляющих микрофлоры в развитии ожирения требует дальнейшего изучения.

При ограничении калорийности питания и клинически явном уменьшении ожирения (потере веса) в микробиоте пациентов отмечено увеличение содержания *Bacteroidetes* [32] и увеличение бактериального разнообразия микробиоты [33].

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ, НАЧИНАЯ С ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА

В течение многих десятилетий предполагали, что кишечник новорожденного стерилен. Эти предположения строились на основе результатов культуральных исследований. Использование молекулярно-генетических методов (в частности, полимеразной цепной реакции) позволило обнаружить большое разнообразие микроорганизмов в меконии; предоминантные бактерии в меконии — *Staphilococcus, Enterobacteria*. Таким образом, меконий не стерилен в связи с внутриутробной микробной колонизацией желудочно-кишечного тракта [34]. Современные методики позволили обнаружить наличие микробов в амниотической жидкости (без разрыва оболочек плодного пузыря). Таким образом, микроорганизмы амниотической жидкости способны колонизировать кишечник еще внутриутробно; кроме того, обнаружены корреляции между степенью микробной колонизации и продолжительностью гестации [35].

В последние годы подтверждено, что колонизация кишечника человека может быть начата определенными микробными сообществами *in utero* — в плаценте и амниотической жидкости [36]. Так, авторы изучали анте- и неонатальную микробную передачу и кишечную колонизацию на примере 15 пар мать–ребенок; все дети были рождены в срок путем кесарева сечения. Были собраны образцы амниотической жидкости, плаценты, молозива, мекония, фекалий матери и новорожденных на 3–4-е сут жизни. Отмечено, что плацента и амниотическая жидкость имеют особую микробиоту, которая отличается низким разнообразием и преобладанием протеобакте-

рий. Общие характеристики микробиоты, обнаруженной в плаценте, амниотической жидкости и меконии, предполагают микробную передачу от матери к плоду. В возрасте 3–4 сут кишечная микробиота младенца начинает напоминать микробиоту, обнаруженную в молозиве. Таким образом, ступенчатый процесс микробной колонизации кишечника может быть инициирован уже внутриутробно микробиотой, присутствующей в плаценте и амниотической жидкости. Бактериальный трансфер от матери к внутриутробному ребенку может представлять новую мишень для разработки мер, направленных на снижение риска неинфекционных заболеваний путем модуляции взаимодействий хозяин–микроб в раннем онтогенезе.

В последние годы установлена значимость способа родоразрешения в определении характера микробной колонизации младенца. Так, по данным M.G. Dominguezbello и соавт., у новорожденных после естественных родов (*per vias naturalis*) кишечная микробиота сходна с микрофлорой влагалища матери (преобладает род *Bifidobacterium — B. longum* и *B. catenulatum spp.*), тогда как после кесарева сечения кишечник колонизирован бактериями, выделяемыми из ротовой полости и с кожи медицинского персонала [11]. F. Backhed и соавт. установили, что по сравнению с детьми от вагинальных родов фекальный микробиом младенца после кесарева сечения имеет бóльшее содержание таких микробов, как *Enterobacter hormaechei / E. cancerogenus; Haemophilus parainfluenzae / H. aegyptius, H. influenzae, H. haemolyticus; Staphylococcus saprophyticus / S. lugdunensis, S. aureus; Streptococcus australis и Veillonella dispar / V. parvula*, т.е. у этих новорожденных первичная колонизация осуществлялась бактериями окружающей среды, в т.ч. с кожи и ротовой полости окружающих лиц [37]. Напротив, при вагинальных родах кишечная флора новорожденных содержит больше микробов рода *Bacteroides, Bifidobacterium, Parabacteroides, Escherichia / Shigella,* которые являются у них наиболее распространенными; наиболее рано выделяются *Escherichia / Shigella*, что согласуется с повышенным уровнем ДНК *Escherichia* в меконии и плаценте [38]. Различия, связанные со способом родоразрешения, постепенно уменьшаются — к 4 и 12 мес, но микробиота младенцев после кесарева сечения остается более разнородной. В то же время представители рода *Bacteroides*, в частности *B. ovatus / B. xylanisolvens, B. thetaiotaomicron, B. uniformis и B. vulgatus / B. dorei*, встречались редко или отсутствовали у младенцев после кесарева сечения, и эта особенность сохранялась в возрасте 4 и 12 мес.

Снижение разнообразия микрофлоры кишечника, задержка колонизации *Bacteroidetes* и снижение Th1-ответа у детей раннего возраста, рожденных путем кесарева сечения, отмечено также в исследовании H. Jakobsson и соавт. [39]. Авторы оценивали влияние метода родоразрешения на развитие кишечной микробиоты у грудных детей и изучали различия в характере колонизации до созревания сбалансированного иммунного ответа Th1/Th2. Кишечная микробиота была изучена через 1 нед после родов и в 1, 3, 6, 12 и 24 мес у 24 детей, рожденных естественным путем (n = 15) или после кесарева сечения (n = 9). Уровни Th1- и Th2-ассоциированных хемокинов в крови были оценены в 6, 12 и 24 мес. Установлено, что младенцы, рожденные путем кесарева сечения, имели низкое общее разнообразие микробиоты в течение первых 2 лет жизни, более низкую численность и разнообразие *Bacteroidetes* и значительно более низкие уровни Th1-ассоциированных хемокинов CXCL10 и CXCL11 в крови. Таким образом, кесарево сечение связано с более низким общим микробным разнообразием, задержкой колонизации *Bacteroidetes* и снижением Th1-ответа в течение первых 2 лет жизни.

Большой теоретический и практический интерес вызывают поиски возможного частичного восстановления микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, с помощью микробного вагинального трансфера [40]. Дети, рожденные путем кесарева сечения, были протерты марлей, которую инкубировали в материнском влагалище за 30–60 мин до операции. Обработку новорожденного проводили в течение 1–3 мин после рождения, начиная с ротовой полости, лица и далее остальных частей тела. Микробиота кишечника, ротовой полости и кожи новорожденных после кесарева сечения, подвергшихся обработке, имела сходство с вагинально рожденными детьми, с более быстрым восстановлением в полости рта и на коже, чем в образцах микробиоты, полученных из ануса.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ МЛАДЕНЦА И МАТЕРИ

Установлено, что 72% микробиоты младенца в раннем неонатальном периоде формируется под влиянием микробиоты кишечника матери, в т.ч. основных ее видов, таких как *Escherichia / Shigella, B. longum, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis, B. thetaiotaomicron, Bilophila wadsworthia.* Лактобактерии влагалища матери транзиторно колонизируют кишечник новорожденного [37]. Некоторые виды бактерий не были найдены у матерей, в т.ч. *Propionibacterium acnes, Streptococcus agalactiae* и *Veillonella sp. Oral taxon* 780: возможно, они выделялись из других локусов матери или из окружающей среды. Тем не менее распространенность этих видов сократилась с возрастом, и они полностью исчезли к возрасту 12 мес, что, вероятно, отражает уменьшение приспособительных возможностей этих микробов в кишечнике человека.

Передача микрофлоры от матери к младенцу при кесаревом сечении нарушается. Установлено, что при кесаревом сечении реже встречаются сочетания выделения у ребенка и матери *Bacteroides*, чаще — *E. faecalis*. Передача от матери к ребенку *Bifidobacterium* после кесарева сечения наблюдается с меньшей частотой в сравнении с таковой после вагинальных родов [41]. Таким образом, результаты указывают на то, что большинство микробов, колонизирующих кишечник новорожденного, происходят от матери; при этом способ родоразрешения — важный фактор формирования кишечной флоры у доношенных детей в раннем возрасте.

В свою очередь, микрофлора кишечника матери оказалась тесно связанной не только с ее диетой и образом жизни, но и с наличием/отсутствием избыточного веса. Бóльший индекс массы тела (ИМТ ⩾ 25) матерей был связан с более высокими концентрациями *Bacteroides, Clostridium* и *Staphylococcus* и более низкими — *Bifidobacterium* в микробиоте их детей [42]; содержание *Akkermansia muciniphila, Staphylococcus* и *Clostridium difficile* были ниже у детей от матерей с нормальным весом и нормальной прибавкой в весе во время беременности.

РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В СТАНОВЛЕНИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

К настоящему времени сформулирован и достаточно полно обоснован постулат об определяющем влиянии характера питания младенца на его микробиоту, многократно подтверждена саногенетическая значимость грудного вскармливания. Установлено, что грудное молоко имеет собственную микробиоту [43]. При грудном вскармливании в микробиоте кишечника младенца преобладают бифидобактерии, при прекращении грудного вскармливания характер микробиоты изменяется: начинается приближение ее к таковой взрослого организма [37]. Установлено, что ИМТ лактирующей матери связан с составом микробиоты грудного молока. Так, и в молозиве, и спустя 6 мес лактации в грудном молоке женщин с нормальным ИМТ преобладают *Bifidobacterium*, а при избыточном ИМТ — *Lactobacillus* и *Staphylococcus* при сниженном содержании *Bifidobacterium* [44]. Таким образом, при избыточном наборе веса во время беременности или ожирении у беременных может быть запущен «порочный круг» неблагоприятного метаболического развития их детей, в т.ч. с участием микробиоты кишечника, связанной с избыточным весом и ожирением, которая передается младенцам [44].

На микробиоту грудного молока влияет способ родоразрешения. Так, в грудном молоке женщин после кесарева сечения отмечены выраженные композиционные изменения: уменьшено содержание *Leuconostocaceae* и увеличено *Corynebacteriaceae* по сравнению с женщинами, родившими естественным путем; причем это различие определяется в молозиве и сохраняется в 1 и 6 мес лактации, что указывает на долгосрочный эффект. Отмечено, что грудное молоко женщин после экстренного кесарева сечения имеет микробиоту, сходную с молоком женщин после вагинальных родов. Предполагают, что гормональные изменения при физиологических родах влияют на состав микробиоты [44].

Микробиота грудного молока зависит от стадии лактации: так, в молозиве вначале преобладают *Weissella* и *Leuconostoc (Lactobacillus)*, затем к ним присоединяются стафилококки, стрептококки и лактококки; в зрелом молоке преобладают молочнокислые бактерии, но постепенно увеличиваются бактерии, обычно выделяемые из полости рта — *Veillonella, Leptotrichia, Prevotella* [44].

Состав микробиоты грудного молока отличается от микрофлоры других локусов и не является результатом контаминации. Предполагаемые пути формирования микробиоты грудного молока — энтеромолочный (через лимфоидную ткань кишечника) и эндоцитоз (повышенная проницаемость кишечника во время родового стресса с участием избирательного механизма в отношении определенных бактерий — лактобацилл) [44].

При грудном вскармливании имеет место не только прямой перенос микробиоты грудного молока к ребенку, но и опосредованное влияние на становление микробиоты кишечника других факторов грудного молока — пребиотиков, гормонов, факторов роста, лизоцима, жирнокислотных и белковых компонентов, иммуномодулирующих и противовоспалительных веществ. После прекращения грудного вскармливания «последействие» многих его факторов сохраняется; микробиота кишечника младенца приближается к таковой взрослого к возрасту от 1 года до 3 лет [37].

РАЗЛИЧИЯ МИКРОБИОТЫ У МЛАДЕНЦЕВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГРУДНОМ ИЛИ ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

После рождения микробиом кишечника младенца характеризуется низким видовым разнообразием и высокими темпами бактериального роста до достижения 2 или 3 лет [45]. Факультативные анаэробные бактерии, в т.ч. *Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia coli* и *Enterobacteria*, как полагают, являются первыми бактериями, колонизирующими кишечник. Их функция состоит в потреблении кислорода и создании среды для заселения облигатными анаэробами [46, 47]. Они позже сменяются на факультативные анаэробы, которые в дальнейшем доминируют в желудочно-кишечном тракте, в первую очередь *Actinobacteria* и *Firmicutes* [48]. Это изменение доминирующего представительства таксонов может быть связано с первой диетой — кормлением грудным молоком или молочной смесью. На грудном вскармливании доминирующие *Actinobacteria* представлены видами *Bifidobacterium*, в частности *B. breve, B. longum, B. dentium, B. infantis* и *B. pseudocatenulatum* [49].

Имеются данные, что на протяжении первой недели жизни в микробиоме новорожденных, находящихся на грудном или смешанном вскармливании, существенных различий нет [37]. Однако уже к возрасту 4 мес были отмечены явные различия между детьми на исключительно грудном вскармливании и на искусственном. У первых отмечен повышенный уровень микроорганизмов-пробиотиков — *Lactobacillus johnsonii / L. gasseri, L. paracasei / L. casei* и *B. longum.* У детей на искусственном вскармливании к 4 мес повышены уровни *C. difficile, Granulicatella adiacens, Citrobacter spp., Enterobacter cloacae, Bilophila wadsworthia*, что согласуется с данными других исследователей [50, 51]. Вместе с тем имеются противоречивые сведения относительно различий в численности *Bifidobacterium* между детьми раннего возраста, вскармливаемыми грудным молоком и молочными смесями. Некоторые исследования показали, что у детей на искусственном вскармливании количественное преобладание *Bifidobacterium spp.* аналогично тем детям, кто получал грудное вскармливание [49, 52]. Тем не менее другое исследование продемонстрировало в два раза большее количество *Bifidobacterium* у детей при грудном вскармливании, чем при кормлении молочными смесями [50].

Вариабельность в количественном содержании *Bifidobacterium*, возможно, связана с различиями в составе молочной смеси. Использование смесей, обогащенных пребиотиками галактоолигосахаридами и фруктоолигосахаридами, может объяснять высокий уровень *Bifidobacterium*, обнаруженный у детей при искусственном вскармливании [53]. В то же время кишечная микробная популяция у детей, вскармливаемых традиционной молочной смесью, как сообщается, содержала на 20% меньше *Bifidobacterium* [54].

Изучались особенности метаболитов и ферментов, производимых микроорганизмами, в зависимости от характера вскармливания [55]. При искусственном вскармливании отмечен переизбыток бактерий, продуцирующих β-агаразы, β-порфираназы и пектатлиазы. У младенцев на исключительно грудном вскармливании выявлено более высокое содержание микроорганизмов, которые участвуют в окислительном фосфорили-

ровании и синтезе витаминов группы В (рибофлавин, тетрагидрофолат, биотин) [55]. Прекращение грудного вскармливания приводит к постепенному приближению состава микробиоты к «взрослому» типу (*Bacteroides, Bilophila, Roseburia, Clostridium* и *Anaerostipes*); если младенец до 12 мес жизни получает грудное молоко, у него преобладают *Bifidobacterium, Lactobacillus, Collinsella, Megasphaera* и *Veillonella* — бактерии, которые были обнаружены в грудном молоке [56]. Таким образом, грудное вскармливание обеспечивает преемственность формирования микробных сообществ на первом году жизни с доминированием бифидо- и лактобактерий, при этом микробиом кишечника ребенка сохраняет функциональное сходство с таковым у матери и имеет большее разнообразие, чем при искусственном вскармливании.

В то же время последние исследования показывают, что при использовании современных молочных смесей, обогащенных биологически активными компонентами, различия в микробиоте младенцев, получающих эти продукты или грудное молоко, не так существенны, особенно в период, когда начинается введение блюд прикорма [57]. Помимо этого, в становлении микробиоты младенца в этом возрасте прослеживается влияние материнских факторов, прежде всего способа родоразрешения и диеты женщины [44]. Немаловажно обогащение современных молочных смесей пребиотиками, способствующими росту бифидобактерий [58].

У младенцев, начиная с конца первого года жизни, определяется все большее разнообразие колонизирующих микроорганизмов; современные методики исследований позволяют выявлять их новые разновидности, что неоправданно расширяет таксономию и затрудняет оценку значимости отдельных микробных филов. Вероятно, необходима разработка адекватной систематизации микроорганизмов, подобной разработанной Линнеем всеобщей систематизации растений [59]: это позволит продолжить перспективные исследования обратных связей в системе макроорганизм–микроорганизм и уточнить роль микробиома в созревании ферментных систем макроорганизма как фактора подготовки к переходу на «взрослый» тип питания [57].

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА

Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между ранним применением антибиотиков и фенотипом болезни взрослых. Установлено, что антибиотики могут вызывать как транзиторные, так и персистирующие повреждения кишечной микрофлоры, которые сопряжены с иммунными сдвигами (в т. ч. с нарушениями секреции иммуноглобулинов А, уменьшением барьерной функции слизистой оболочки, замедленным созреванием пейеровых бляшек и Т клеток), нарушениями метаболического гомеостаза, колонизацией условно-патогенными микробами. В отдаленной перспективе эти сдвиги в микробиоте могут быть связаны с развитием ожирения, бронхиальной астмы, атопии, диабета 1-го типа, рассеянного склероза; обсуждаются связи с повышением риска аутизма и онкопатологии [60].

Тревожный факт — уменьшение разнообразия состава кишечной микробиоты на фоне антибактериальной терапии [61]. Исследования демонстрируют широкий диапазон снижения микробного разнообразия после воздействия антибиотиков, при этом микробиота продолжительно восстанавливается до исходного уровня. В период восстановления ребенок наиболее уязвим в связи с низким содержанием индигенных микробов, необходимых для подавления потенциальных патогенных микроорганизмов и патобионтов [60].

Ведущими зарубежными микробиологами определено четыре основных типа антибиотиксвязанного дисбиоза, являющегося основой ряда дальнейших заболеваний:

- потеря ключевых микробных таксонов;
- снижение разнообразия микробиоты;
- «сдвиг» метаболической активности микробиоты;
- преобладание патогенных микроорганизмов.

Развитие различных заболеваний связано с каскадным течением дисбиоза, зависящим от взаимодействия системы хозяин–микробиом. Так, за развитие аллергии и атопических заболеваний могут быть ответственны два типа дисбиоза — потеря ключевых микробных таксонов и преобладание патогенов и патобионтов [60].

НЕДОНОШЕННЫЕ МЛАДЕНЦЫ: ОСОБАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОНТОГЕНЕЗА МИКРОБИОТЫ

Современные исследования позволили оценить влияние различных факторов на становление микробиоты кишечника у недоношенных детей. Так, установлено, что микроорганизмы, обнаруженные в амниотической жидкости, могут не только колонизировать кишечник плода, но и способствовать его преждевременному рождению [35]. Медиаторы воспаления, попадающие в организм незрелого плода с околоплодными водами, могут уже внутриутробно вызывать воспалительные изменения в кишечнике [62]. У недоношенных, родившихся в срок 23–32 нед, меконий уже не является стерильным [34]. Выявлены различия в микрофлоре недоношенных младенцев в зависимости от факта приема антибиотиков их матерями.

Для недоношенных детей особенно важно обеспечение грудного вскармливания как фактора, снижающего риск развития некротизирующего энтероколита [63], поскольку грудное молоко предотвращает аномальную колонизацию желудочно-кишечного тракта [64]. При этом частота тяжелого заболевания у недоношенных на грудном вскармливании снижается почти в 2 раза [65]. Антибиотики, вынужденно широко используемые при выхаживании недоношенных младенцев, могут существенно уменьшить разнообразие их микробиоты, что также способствует развитию некротизирующего энтероколита [66]. Установлено, что каждый день «эмпирического» лечения антибиотиками повышает риск развития заболевания вплоть до летального исхода у недоношенных младенцев [66].

Таким образом, при выхаживании недоношенных детей и назначении терапии необходимо учитывать особую ранимость, хрупкое равновесие их кишечной микробиоты [67].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ-ПРОБИОТИКОВ: СОВРЕМЕННАЯ САНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

Препараты-пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, предназначенные для направленного воздействия на кишечную микробиоту человека [68, 69].

Термин «пробиотики» был предложен D. Lilly и R. Stillwell в 60-е годы XX века и с тех пор широко используется в научной медицинской литературе [70]. Тем не менее указание на их использование имеет свидетельство еще с древних времен. Более 2 тыс. лет назад в Риме (76 г. н. э.) Плиний использовал ферментированное молоко для лечения диареи. В 1906 г. французский исследователь H. Tissier обнаружил защитный эффект от колонизации кишечника ребенка бифидобактериями [71]. Научное обоснование профилактического использования микроорганизмов — сапрофитов и симбионтов — было получено русским ученым И. И. Мечниковым, который установил ведущую роль гнилостных процессов в кишечнике в происхождении многих заболеваний и в ускорении процессов старения, а также предложил использовать для вытеснения нежелательных микроорганизмов молочнокислые бактерии *L. bulgaricus*, содержащиеся в кефире [68].

В последние годы объем исследований, посвященных пробиотикам, прогрессивно увеличивается: постоянно регистрируются новые штаммы пробиотиков (как пищевых добавок, так и лекарств); пробиотиками обогащаются многие молочные продукты, в т. ч. и предназначенные для детского питания [72]. Установлено, что эффекты этих препаратов являются штаммспецифичными, т. е. определяются свойствами конкретного штамма [73].

В практической педиатрии использование пробиотиков было начато в 60–70-е годы XX века; за прошедшие десятилетия отечественными и зарубежными исследователями выполнено множество исследований, объясняющих эффективность пробиотиков при различной патологии детского возраста. Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований позволили выработать согласованные рекомендации по применению пробиотиков в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний у детей. Наиболее изученными при этом оказались *L. rhamnosus GG (LGG), L. reuteri, B. lactis* и *Saccharomyces boulardii.* Установлено, что при риске развития острых инфекционных внебольничных диарей у детей, находящихся вынужденно на искусственном вскармливании, пробиотические добавки обладали профилактическим действием [74]. Хотя этот эффект не всегда находил подтверждение [75], такое действие установлено для штаммов *LGG, L. reuteri, B. lactis*.

В плане профилактики развития нозокомиальных диарей у госпитализированных пациентов с хроническими заболеваниями (в т. ч. для профилактики внутрибольничной ротавирусной инфекции), а также при лечении пациентов с уже развившейся диареей была достоверно продемонстрирована эффективность штаммов *B. lactis* BB-12, *Streptococcus thermophilus, B. bifidum* и *LGG*. Так, при вскармливании младенцев смесью с добавками указанных пробиотиков эпизоды диареи были менее тяжелыми, протекали с меньшим обезвоживанием [76]. В лечении острых инфекционных диарей, как вирусных, так и бактериальных, была установлена эффективность в первую очередь *LGG* и *S. boulardii*, во вторую — *L. reuteri* [77–79], при этом в плацебоконтролируемом исследовании был определен дозозависимый эффект *L. reuteri* [80]. Наибольшая эффективность установлена при сочетанном применении оральной регидратации и пробиотика [81].

В педиатрической практике нередко развитие антибиотикассоциированных диарей: это состояние развивается почти у 10% детей в возрасте до 2 лет на фоне антибиотикотерапии. Установлено, что предотвратить развитие антибиотикассоциированных диарей возможно при использовании пробиотиков *LGG* и *S. boulardii* [82]. В отношении диареи путешественников профилактическая эффективность установлена для *S. boulardii*; для эффективной эрадикации хеликобактерной инфекции достоверно действующих пробиотиков пока не установлено, хотя отмечено уменьшение симптомов при применении *LGG* и *S. boulardii*.

Социально значимая проблема — младенческие колики, снижающие качество жизни не только самого ребенка, но и всей его семьи, при этом использование препаратов симетикона зачастую неэффективно [83]. Были апробированы различные штаммы пробиотиков не только для профилактики [83], но и в лечении синдрома колик. Наряду с коррекцией питания установлена высокодостоверная роль пробиотика *L. reuteri*: его применение позволило уменьшить не только риск развития колик, но и других функциональных расстройств (срыгиваний, запоров). Также было проведено исследование с комбинацией *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* TH-4, показавшее положительное действие при коликах [84].

О роли препаратов-пробиотиков в предупреждении развития некротизирующего энтероколита у недоношенных свидетельствуют исследования, подтвердившие стабилизацию барьерной функции слизистой оболочки и конкурентное вытеснение патогенной флоры у пациентов, получавших пробиотики [85], а также стимулирование иммунного ответа этими препаратами через toll-подобные рецепторы [86]. Не все пробиотики при этом эффективны: наибольшая эффективность определена для *B. breve*, сочетания *B. lactis* и *S. thermophilus, LGG, L. acidophilus* и *L. reuteri.*

Интересны исследования, посвященные использованию пробиотиков в профилактике аллергии. Установлено, что применение беременными женщинами одновременно пре- и пробиотиков способствовало значительному снижению частоты атопического дерматита у детей и тенденции к общему сокращению аллергических реакций [87]. В то же время многие авторы высказали сомнение в профилактической антиаллергической роли пробиотиков [88, 89]. Таким образом, исследования эффективности приема пробиотиков при аллергических заболеваниях требуют дифференцированной оценки различных форм этой патологии: так, положительный эффект при атопическом дерматите пробиотики могут оказать у детей с повышенным уровнем иммуноглобулина Е и положительными кожными тестами [90].

Возможности применения пробиотиков с целью профилактики и лечения ожирения нуждаются в дальнейшем изучении. В настоящее время выполнены единичные исследования эффективности коррекции микробиоты у взрослых пациентов с ожирением: использование в комплексной терапии пробиотического штамма *L. plantarum* способствовало значительному снижению уровня холестерина и фибриногена в плазме [91]. Сходный эффект в диетотерапии пациентов с ожирением оказывало применение йогуртов, содержащих *L. acidophilus, B. longum* и олигофруктозу [92].

Коррекция метаболических нарушений у беременных (в т. ч. уровня глюкозы) также возможна с помощью при-

менения пробиотиков (впоследствии пробиотик назначался женщинам в течение года после родов для профилактики развития ожирения) [93].

В исследованиях показано, что микробиота кишечника может выполнять определенные функции в коррекции метаболических, нейрогормональных и иммунных нарушений, связанных с ожирением [94]. В этом случае использование биологически активных стратегий, ориентированных на экосистему кишечника, выступает в качестве дополнительного инструмента для контроля нарушений обмена веществ.

Введение пробиотиков, пребиотиков и их комбинации (синбиотики) оказывает положительный эффект на метаболизм жиров в экспериментальных исследованиях [29]. Последующие исследования в этой области могут быть полезными для поиска путей профилактики ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ.

Препараты-пробиотики считаются высоко безопасными, они редко вызывают негрубые побочные эффекты, чаще всего метеоризм [95]. Тем не менее у иммунокомпрометированных пациентов (в т. ч. у новорожденных детей) в редких случаях они могут быть этиологическим фактором инфекционно-воспалительных процессов [94]. Рекомендуется с осторожностью использовать пробиотики у пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также с функционирующим центральным венозным катетером: для таких детей необходима разработка модифицированных пробиотиков.

Нами выполнено исследование эффективности и безопасности использования у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела и получающих антибактериальную терапию, комбинированного пробиотика, содержащего *B. lactis* ВВ-12 (10^8 КОЕ) и *S. thermophilus* ТН-4 (10^7 КОЕ). Включение в комплексную терапию этого пробиотика обеспечило снижение частоты пищеварительных дисфункций у недоношенных пациентов, более быстрое достижение полного энтерального питания, удовлетворительной динамики прибавки массы тела и стабилизации общего состояния, что позволило сократить длительность стационарного лечения [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет демонстрируют важную роль становления кишечной микробиоты в адаптации как здорового, так и больного ребенка, в определении направленности патологических процессов на фоне интенсивного роста и развития всех органов и систем. Восстановление нарушенного какой-либо патологией баланса микрофлоры — это важный саногенетический процесс, независимо от того, носит ли он спонтанный характер или индуцируется комплексной терапией с включением пре- и/или пробиотиков. С учетом современных достижений медицинской генетики, вероятно, в рамках дальнейшего развития персонализированной медицины следует ожидать разработки таргетных подходов в коррекции нарушений микрофлоры, что позволит существенно повысить эффективность профилактики и лечения различных патологий детского возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер Инновации».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

И. А. Беляева сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

Е. П. Бомбардирова, М. Д. Митиш, Т. В. Потехина, Н. А. Харитонова — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

И. А. Беляева http://orcid.org/0000-0002-8717-2539

Е. П. Бомбардирова http://orcid.org/0000-0002-6677-2914

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
2. Cabreiro F, Gems D. Worms need microbes too: microbiota, health and aging in Caenorhabditis elegans. *EMBO Mol Med*. 2013;5(9):1300–1310. doi: 10.1002/emmm.201100972.
3. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 2004;12(3):129–134. doi: 10.1016/j.tim.2004.01.001.
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244.
5. Godheja J, Shekhar SK, Modi DR. Advances in molecular biology approaches to guage microbial communities and bioremediation at contaminated sites. *International Journal of Environmental Bioremediation & Biodegradation*. 2014;2(4):167–177. doi: 10.12691/ijebb-2-4-4.
6. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
7. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
8. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99–103. doi: 10.1038/nature12198.
9. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):834–841. doi: 10.1038/nbt.2942.
10. Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? *Pediatr Res*. 2006;59(1):96–101. doi: 10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2.
11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
12. Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*. 2014;510(7505):417–421. doi: 10.1038/nature13421.
13. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63 Suppl 2:28–40. doi: 10.1159/000354902.
14. Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, et al. The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PLoS One*. 2011;6(7):e22448. doi: 10.1371/journal.pone.0022448.

15. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):557–566. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.557.
16. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
17. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904; doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
18. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
19. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host–bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717): 1915–1920. doi: 10.1126/science.1104816.
20. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
21. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
22. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):129–134. doi: 10.1067/mai.2001.111237.
23. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176.
24. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592–602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
25. europa.eu [Internet]. European Commision. Ten Key Facts about Nutrition and Obesity. Nutrition and Obesity. Brussels, Belgium: European Commision; 2014 [cited 2017 Jun 29]. Available from: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/documents/10keyfacts_nut_obe.pdf.
26. Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, et al. Interventions for childhood obesity in the first 1000 days: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2016;50(6):780–789. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.010.
27. Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome — the future of personalised medicine? *Lancet*. 2010;375(9725): 1497–1498. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60598-3.
28. Graf C, Ferrari N. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Visc Med*. 2016;32(5):357–362. doi: 10.1159/000449268.
29. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010;53(4):606–613 doi: 10.1007/s00125-010-1662-7.
30. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31): 11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
31. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):534–538.
32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122):1022–1023. doi: 10.1038/4441022a.
33. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–588. doi: 10.1038/nature12480.
34. Mshvildadze M, Neu J, Schuster J, et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr*. 2010;156(1):20–25. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.063.
35. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
36. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. doi: 10.1038/srep23129.
37. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
38. Gosalbes MJ, Llop S, Valles Y, et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(2):198–211. doi: 10.1111/cea.12063.
39. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
40. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250–253. doi: 10.1038/nm.4039.
41. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013;8(11):e78331. doi: 10.1371/journal.pone.0078331.
42. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894–899.
43. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):1–10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
44. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
45. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(9): 2889–2900. doi: 10.1128/AEM.00342-14.
46. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
47. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One*. 2012;7(8):e44595. doi: 10.1371/journal.pone.0044595.
48. Turroni F, Peano C, Pass DA, et al. Diversity of bifidobacteria with in the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7(5):e36957. doi: 10.1371/journal.pone.0036957.
49. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(1):61–67. doi: 10.1097/00005176-200001000-00019.
50. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011;17(6):478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
51. Penders J, Vink C, Driessen C, et al. Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;243(1):141–147. doi: 10.1016/j.femsle.2004.11.052.
52. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence Beyond delivery mode, breast-feeding, andantibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):77–84. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.
53. Marques TM, Wall R, Ross RP, et al. Programming infant gut microbiota: influence of Dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol*. 2010;21(2):149–156. doi: 10.1016/j.copbio.2010.03.020.
54. Knol J, Boehm G, Lidestri M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(449):31–33. doi: 10.1080/08035320510043529.
55. Lombard V, Golaconda Ramulu H, Drula E, et al. (2014). The carbohydrate-active enzymes database (CAZy) in 2013. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D490-5. doi: 10.1093/nar/gkt1178.
56. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2891–1904. doi: 10.1111/1462-2920.12238.

57. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494. doi: 10.3389/fmicb.2014.00494.
58. Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G. Prebiotics in infant formula. *Gut Microbes*. 2014;5(6):681–687. doi: 10.4161/19490976.2014.972237.
59. Brussow H. Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. *Microb Biotechnol*. 2013;6(4):326–334. doi: 10.1111/1751-7915.12048.
60. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
61. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):151–167. doi: 10.1007/s00431-014-2476-2.
62. Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. *PLoS One*. 2011;6(3):e17776. doi: 10.1371/journal.pone.0017776.
63. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010;156(4):562–567.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040.
64. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2011;6(6):e20647. doi: 10.1371/journal.pone.0020647.
65. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827–e841. doi: 10.1542/peds.2011-3552.
66. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392–397. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.035.
67. Neu J. The microbiome and its impact on disease in the preterm patient. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1(4):215–221. doi: 10.1007/s40124-013-0031-7.
68. who.int [Internet]. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada; 2002. 11 p. [cited 2017 Jun 29]. Available from: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
69. Huff BA. Caveat emptor. «Probiotics» might not be what they seem. *Can Fam Physician*. 2004;50:583–587.
70. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965;147(3659):747–748. doi: 10.1126/science.147.3659.747.
71. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de la transformation de la flore bacterienne de l'intestin. (In French). *C R Soc Biol*. 1906;60:359–361.
72. Mugambi M, Musekiwa A, Lombard M, et al. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J*. 2012;11(1):58. doi: 10.1186/1475-2891-11-58.
73. Presti I, D'Orazio G, Labra M, et al. Evaluation of the probiotic properties of new Lactobacillus and Bifidobacterium strains and their in vitro effect. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(13):5613–5626. doi: 10.1007/s00253-015-6482-8.
74. Sazawal S, Menon V, Deb S, et al. Efficacy of milk fortified with a probiotic Bifidobacterium lactis (DR-10TM) and prebiotic galacto-oligosaccharides in prevention of morbidity and on nutritional status. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2004;13:S28.
75. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):454–475. doi: 10.1097/01.mpg.0000221913.88511.72.
76. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with Bifidobacterium breve c50 and Streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:147–152. doi: 10.1097/00005176-200408000-00004.
77. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(5):370–375. doi: 10.1080/07315724.2005.10719487.
78. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al. A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics*. 1991;88(1):90–97. doi: 10.1203/00006450-199005000-00026.
79. Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 1997;86(5):460–465. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08913.x.
80. Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, et al. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(12):1103–1107. doi: 10.1097/00006454-199712000-00002.
81. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
82. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149(3):367–372.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.053.
83. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):228–233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
84. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267.
85. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):584–671. doi: 10.1002/ebch.1976.
86. Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2008;32(2):127–137. doi: 10.1053/j.semperi.2008.01.006.
87. Koletzko S. Probiotics and prebiotics for prevention of food allergy: indications and recommendations by societies and institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63 Suppl 1:S9–S10. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
88. Kendler M, Uter W, Rueffer A, et al. Comparison of fecal microflora in children with atopic eczema/dermatitis syndrome according to IgE sensitization to food. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(2):141–147. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00371.x.
89. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006474. doi: 10.1002/14651858.CD006474.pub2.
90. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(7):899–906. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02513.x.
91. Bukowska H, Pieczul-Mroz J, Jastrzebska M, et al. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with Lactobacillus plantarum in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis*. 1998;137(2):437–438. doi: 10.1016/S0021-9150(97)00283-9.
92. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(9):843–849. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601399.
93. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;101(11):1679–1687. doi: 10.1017/S0007114508111461.
94. Probiotics. *Med Lett Drugs Ther*. 2007;49(1267):66–68.
95. Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. Lactobacillus acidophilus sepsis in a neonate. *J Perinatol*. 2001;21(4):258–260. doi: 10.1038/sj.jp.7200509.
96. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Турти Т.В., и др. Кишечная микробиота у недоношенных детей: современное состояние проблемы (обзор литературы) // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т. 12. — № 3 — С. 296–303. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Turti TV, et al. Intestinal microbiota in premature children: the modern state of the problem (literature analysis). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):296–303. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i3.1354.

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1693

О.А. Клочкова[1], А.Л. Куренков[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], А.М. Мамедьяров[1], Х.М. Каримова[1], М.А. Кузнецова[1]

[1] Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича

Контактная информация:
Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинико-экспертной и научно-методической работы, врач-педиатр, невролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ педиатрии ННПЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, **тел.:** +7 (499) 134-01-69, **e-mail:** klochkova_oa@nczd.ru
Статья поступила: 22.11.2016 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

Ботулинотерапия остается наиболее эффективным и безопасным методом снижения локальной спастичности у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Однако перечень показаний для инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) при ДЦП ограничен как с точки зрения выбора целевых мышц, так и возраста начала лечения. В связи с этим врачам приходится руководствоваться данными клинических исследований, обзоров и консенсусов экспертов, носящих рекомендательный характер. Одним из наиболее актуальных вопросов современной ботулинотерапии ДЦП является оценка рисков и преимуществ начала инъекций в раннем возрасте (до 2 лет) с целью профилактики ортопедических осложнений и стимуляции оптимального двигательного развития ребенка. В обзоре представлен анализ истории развития современных подходов к применению ботулинотерапии при ДЦП, тактике выбора целевых мышц и доз при многоуровневых инъекциях. Акцент сделан на последние международные данные о целесообразности и безопасности снижения допустимого возраста начала ботулинотерапии при ДЦП. Представлены результаты исследований влияния раннего начала инъекций БТА на двигательное развитие, формирование вторичных ортопедических осложненийу детей в возрасте до 2 лет жизни, а также морфологические изменения в нейромоторном аппарате в экспериментах на животных. Подробно рассмотрена концепция «ключевых мышц» как одного из возможных ориентиров при планировании безопасных и эффективных ранних инъекций.
Ключевые слова: *дети, детский церебральный паралич, спастичность, ботулинотерапия, ботулинический токсин типа А, концепция «ключевых мышц».*

(***Для цитирования:*** Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., Каримова Х.М., Кузнецова М.А. Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 39–48. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1693)

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — наиболее частая причина тяжелых двигательных нарушений и формирования спастичности в детском возрасте [1, 2]. ДЦП — результат непрогрессирующего повреждения развивающегося головного мозга ребенка в пре-, пери- или постнатальном периоде, характеризующийся нарушением развития моторики и поддержания позы, а также многообразной сопутствующей патологией: расстройством чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи и развития, симптоматической эпилепсией [3].

Двигательные нарушения при ДЦП являются следствием поражения верхнего мотонейрона и условно подразделяются на симптомы со знаком «+» (позитивные) и «-» (негативные). К «позитивным» симптомам относят повышение сухожильных рефлексов, общей рефлекторной возбудимости (стартл-рефлекса) и спастичность, отмечаемую более чем у 90% пациентов с ДЦП [4–6], к «негативным» — мышечную слабость (центральный парез), утрату дифференцированного мышечного контроля (патологические синергии) и контроля тонких движений. Несмотря на названия, обе группы симптомов отрицательно сказываются на двигательном развитии ребенка с той лишь разницей, что «+»-симптомы в большей степени поддаются терапевтической, в том числе фармакологической, коррекции. При этом абсолютное большинство предлагаемых лечебных и реабилитационных мероприятий направлено на коррекцию спастичности и ее последствий [7, 8].

Спастичность — скоростьзависимое повышение мышечного тонуса вследствие поражения верхнего мотонейрона и гипервозбудимости рецепторов растяжения скелетных мышц. При ДЦП спастичность может клинически проявляться уже на первом году жизни, стойко присутствовать на всем протяжении активно-

го двигательного развития ребенка и постепенно угасать лишь к возрасту 12–15 лет [9], оставляя за собой весь спектр необратимых ортопедических деформаций и сформировавшийся патологический двигательный стереотип. В связи с этим коррекция спастичности особенно актуальна и перспективна для пациентов самого младшего возраста на ранних стадиях двигательного развития, учитывая нейрональную пластичность, реабилитационный потенциал и высокие шансы успешной профилактики ортопедических осложнений [10–12].

Наиболее эффективным, безопасным и приоритетным методом коррекции локальной спастичности при ДЦП на сегодняшний день признано применение инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) [7, 8, 13].

Ботулинический токсин представляет собой нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum*. Попадание ботулинического токсина в мышцу приводит к блокаде выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, денервации мышечных волокон и локальному мышечному параличу [14]. Впервые применение свойств ботулинического токсина в медицине для коррекции косоглазия было описано в конце 70-х годов американским офтальмологом A. B. Scott [15]. С этого времени было определено более 100 различных показаний для ботулинотерапии, в том числе предложенная в 1993 г. L. A. Koman и соавт. коррекция эквинусной деформации стоп вследствие спастичности икроножных мышц при ДЦП [16]. Именно это показание для ботулинотерапии на сегодняшний день и остается единственным официально зарегистрированным при ДЦП в большинстве стран мира [7]. Однако многие национальные рекомендации и реальная клиническая практика давно вышли за пределы официальных показаний и ограничений к ботулинотерапии при ДЦП [17–19]. В первую очередь это коснулось выбора целевых мышц и расчета доз БТА при коррекции многоуровневой спастичности. В настоящее время активно развиваются и совершенствуются различные терапевтические концепции ботулинотерапии при ДЦП, учитывающие последние данные об эффективности и безопасности данного метода. Одним из наиболее актуальных и обсуждаемых вопросов в данной области является целесообразность и правомочность смещения границ начала применения ботулинотерапии к самому раннему возрасту в попытке влияния на исходное формирование двигательных функций у ребенка с ДЦП и ранней профилактики деформаций суставов.

Ниже представлены результаты анализа развития и формирования современных подходов к применению ботулинотерапии при ДЦП с подробным изучением концепции «ключевых мышц» и безопасности раннего использования многоуровневых инъекций БТА у детей.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

Эволюция концепций применения ботулинотерапии при ДЦП

Несмотря на высокий уровень доказанной эффективности (уровень «А», согласно критериям доказательной медицины [20]), до сих пор не существует единой терапевтической стратегии выбора целевых мышц для инъекций БТА при ДЦП, а подход к расчету доз препарата значительно менялся с течением времени [1].

Наиболее наглядно этапы эволюции выбора целевых мышц и доз можно проследить на примере препарата Ботокс (Onabotulinumtoxin A), с которого началось использование и исследование применения БТА при ДЦП [16]. Начиная с первых сообщений о применении ботулинотерапии при ДЦП, отмечалось постепенное увеличение

Olga A. Klochkova[1], Alexey L. Kurenkov[1], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Ayaz M. Mamedyarov[1], Khadizhat M. Karimova[1], Margarita A. Kuznetsova[1]

[1] National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Concept of «Key Muscles» and the Early Onset of Botulinum Therapy in Spastic Forms of Cerebral Palsy

The botulinum therapy remains the most effective and safe method for reducing local spasticity in patients with cerebral palsy (CP). However, the list of indications for injections of botulinum toxin type A (BTA) in cerebral palsy is limited both in terms of target muscles and the treatment initiation age. In this regard, doctors are guided by the data of clinical studies, reviews and consensuses of experts, which are advisory in nature. One of the most urgent issues in the modern CP botulinum therapy is the evaluation of risks and benefits of initiating injections at an early age (up to 2 years) in order to prevent orthopedic complications and stimulate the optimal motor development of a child. The review analyzes the history of the development of modern approaches to the use of botulinum therapy in cerebral palsy and the tactics of selecting target muscles and doses for multilevel injections. The authors focus on the latest international data on the feasibility and safety of reducing the admissible initiation age for botulinum therapy in cerebral palsy. The results from the studies of the effect of the early initiation of BTA injections on motor development, formation of secondary orthopedic complications in children under 2 years of age, and morphological changes in the neuromotor apparatus in animal experiments are presented. The concept of «key muscles» is considered in detail as one of the possible reference points in the planning of safe and effective early injections.

Key words: *children, cerebral palsy, spasticity, botulinum therapy, botulinum toxin type A, concept of «key muscles».*

(***For citation:*** Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L., Namazova-Baranova Leyla S., Mamedyarov Ayaz M., Karimova Khadizhat M., Kuznetsova Margarita A. The Concept of «Key Muscles» and the Early Onset of Botulinum Therapy in Spastic Forms of Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 39–48. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1693)

рекомендованных (или допустимых) доз препаратов БТА как на единицу массы тела пациента, так и на всю инъекционную сессию по мере появления новых стратегий ботулинотерапии [21]. Так, предложенная L. A. Koman и соавт. доза 2–4 Ед/кг массы тела (Onabotulinumtoxin A) являлась отражением ***концепции использования ботулинотерапии на одном функциональном уровне*** для решения конкретной клинической задачи — устранения эквинусной установки стоп [16]. В последующих публикациях доза для инъекции в икроножные мышцы была еще выше — 6–8 Ед/кг, и, соответственно, общая доза колебалась в диапазоне от 80 до 200 Ед. Было показано значительное снижение спастичности, и наряду с этим отмечалось улучшение кинематики ходьбы, что подтверждалось результатами видеоанализа походки. Среди побочных эффектов инъекций БТА доминировал один — боль в икроножных мышцах [22]. Однако понимание того, что более 80% детей с ДЦП имеют спастичность на нескольких функциональных уровнях (например, в мышцах голеней, сгибателях коленных и тазобедренных суставах, в верхних конечностях), подтолкнуло к внедрению ***концепции многоуровневой ботулинотерапии*** и повышению допустимых доз Onabotulinumtoxin A до 12 Ед/кг [23]. Проведение за одну процедуру инъекций БТА в мышцы, расположенные на нескольких функциональных уровнях, по аналогии с одномоментным ортопедическим многоуровневым вмешательством, позволяло изменить патологический двигательный стереотип и значимо влиять на функциональный исход лечения [24]. Развитию и распространению многоуровневой ботулинотерапии, основанной на выделении функциональных сегментов (патологических двигательных паттернов), способствовало появление инструментальных методов объективной оценки моторики, в частности компьютерного и видеоанализа походки [25].

Использование ***многоуровневых инъекций средними дозами БТА*** (12–15 Ед/кг) показало свою эффективность в коррекции эквинусной деформации стоп [26], улучшении функции голеностопного сустава [27, 28], силы захвата кисти [29] и общей двигательной активности пациентов с ДЦП. Более того, в ряде работ было показано, что средние дозы были более эффективными по сравнению с низкими дозами, использованными в первых исследованиях [23, 30]. Ключевым аспектом концепции многоуровневых инъекций средними дозами БТА являлось то, что наилучшие результаты могут быть достигнуты только при раннем начале ботулинотерапии [10, 31, 32].

Для препарата Диспорт (Abobotulinumtoxin A) — второго из зарегистрированных для применения при ДЦП — практически с первых же работ был описан широкий диапазон терапевтических доз, в частности от 5 до 28 Ед/кг в публикации A. P. Cosgrove и соавт., который оставался практически неизменным по мере совершенствования терапевтических концепций [33].

Развитием многоуровневой ботулинотерапии стало дальнейшее повышение используемых доз БТА: согласно первому Европейскому консенсусу по применению ботулинотерапии при ДЦП, до 25 Ед/кг (400–600 Ед) для Onabotulinumtoxin A и 25 Ед/кг (900 Ед) для Abobotulinumtoxin A [34]. Данная ***концепция многоуровневых инъекций высокими дозами БТА*** предполагает одновременное введение терапевтических доз препарата во все заинтересованные группы мышц в случаях с выраженной многоуровневой спастичностью [35]. Поскольку в этом случае БТА распределяется во многие мышцы на нескольких уровнях, частота системных побочных эффектов остается невысокой [36, 37], хотя имеются публикации о тяжелых нежелательных явлениях при использовании высоких доз БТА у детей [38, 39]. Для профилактики подобных осложнений и предотвращения чрезмерного увеличения общей дозы препарата было предложено рассчитывать дозу БТА на функциональный сегмент конечности, а не на каждую отдельную целевую мышцу [40, 41].

Российская практика ботулинотерапии при спастических формах ДЦП эволюционировала теми же темпами, однако с некоторым запозданием на первых этапах. В России применение препаратов БТА с целью лечения спастичности у детей с церебральным параличом началось с 1999 г. и было включено в стандарты лечения ДЦП в 2004 г. [42–44]. В настоящее время в России для применения у детей при ДЦП зарегистрированы только препараты БТА Onabotulinumtoxin A и Abobotulinumtoxin A. И если в 2011–2012 гг. в российских публикациях суммарные рекомендованные дозы препаратов БТА составляли 12 Ед/кг (суммарно до 300 Ед) для Onabotulinumtoxin A и 30 Ед/кг (не более 900 Ед суммарно) для Abobotulinumtoxin A [45, 46], то в течение следующих нескольких лет широкое распространение получила практика высокодозовых многоуровневых инъекций БТА. Так, в многоцентровом российском исследовании применения Abobotulinumtoxin A 88% всех участвовавших пациентов проводились многоуровневые инъекции, а общая доза препарата при первичном введении составляла 30–31 Ед/кг и могла быть увеличена до 40 Ед/кг и более (суммарно до 1300 Ед) при повторных инъекциях без развития значимых осложнений [47]. Для Onabotulinumtoxin A также были представлены результаты безопасного использования многоуровневых инъекций до 20 Ед/кг [48].

Тенденция к постоянному наращиванию суммарных доз БТА с целью получения максимального эффекта при тяжелой многоуровневой спастичности вступала в противоречие с нарастающими рисками системных осложнений, особенно при тяжелых формах ДЦП. Потребовались новые решения и стратегии применения БТА. От тенденции к постоянному увеличению доз БТА было предложено перейти к дифференцированному подходу в расчете доз при проведении многоуровневых инъекций БТА пациентам с разными функциональными уровнями по классификации основных моторных функций (Gross motor function classification system, GMFCS) [7, 28, 49]. Для пациентов с уровнями GMFCS IV–V и частыми сопутствующими соматическими заболеваниями, высокими рисками осложнений было рекомендовано снижение суммарных доз на инъекционную сессию. Согласно S. C. Love и соавт. [50], для детей с ДЦП с уровнями GMFCS I–IV рекомендовано придерживаться диапазонов доз Onabotulinumtoxin A 16–20 Ед/кг, для пациентов с GMFCS V — 12–16 Ед/кг.

Другим решением проблемы выбора доз при многоуровневых инъекциях БТА стала разработка концепции

«ключевых мышц», обеспечивающей снижение дозы препарата за счет очень раннего начала ботулинотерапии и выбора единичных («ключевых») мышц для инъекций БТА [51, 52].

Концепция «ключевых мышц» при проведении ботулинотерапии у детей с церебральным параличом

Впервые концепция «ключевых мышц» при ДЦП была представлена в 1998 г. R. Placzek и соавт. и в дальнейшем подвергалась совершенствованию [51, 52]. Данная концепция объединила успешно применявшуюся ранее методику многоуровневых инъекций БТА и основополагающую для всей детской неврологии и реабилитации идею о приоритете выбора методов лечения, стимулирующих естественные этапы двигательного развития ребенка с ДЦП. Ее основные положения [51, 52]:

- цель ботулинотерапии и всего лечения — облегчение приобретения ребенком нового двигательного навыка, перехода к следующему физиологическому этапу двигательного развития;
- подход к выбору целевых («ключевых») мышц, основанный на естественном двигательном развитии ребенка;
- максимально раннее начало ботулинотерапии;
- максимально продолжительное использование возможностей ботулинотерапии.

Цели ботулинотерапии. Согласно данной терапевтической концепции, первичной целью реабилитации и ботулинотерапии является достижение ребенком с ДЦП следующего этапа двигательного развития с перспективой освоения самостоятельной вертикализации и ходьбы. В случае освоения ходьбы целью лечения становится поддержание и улучшение навыка перемещения. Если двигательные возможности минимальны, и их развитие остановилось на начальных этапах, то задачей реабилитации и ботулинотерапии является оптимизация и поддержание двигательной активности на данном уровне. При этом ботулинотерапия неизменно рассматривается лишь как один из терапевтических методов, встроенных в систему многопрофильной помощи пациенту с ДЦП. В идеальном случае положительный эффект от освоения ребенком следующего этапа двигательного развития после проведенного лечения должен сохраняться дольше, чем фармакологическое антиспастическое действие БТА [51].

Этапы двигательного развития, используемые в качестве ориентиров при планировании лечения, были сформулированы согласно теории Пете [53], классификаций GMFCS [54] и Всемирной организации здравоохранения [55] (табл.).

Выбор «ключевых мышц». «Ключевыми» (целевыми для инъекций БТА) считают мышцы, которые вследствие своей спастичности препятствуют освоению ребенком следующего двигательного навыка (см. табл.). Помимо них, БТА также вводят в мышцы с высоким риском формирования контрактуры или с уже сформировавшимся небольшим ограничением движения. Инъекции БТА не проводят в мышцы, спастичность которых не препятствует текущему двигательному развитию ребенка, не угрожает скорым формированием контрактуры либо является компенсаторным механизмом, обеспечивающим движение.

Таким образом, в отличие от исходной концепции многоуровневых инъекций БТА, концепция «ключевых

Таблица. Этапы физиологического двигательного развития ребенка и «ключевые» мышцы, влияющие на освоение новых навыков
Table. Stages of physiological and motor development of a child and «key» muscles affecting the development of new skills

Этап двигательного развития	Возраст освоения навыка в норме	Функциональная цель лечения	Спастичные мышцы, чаще всего препятствующие освоению навыка	Уровень GMFCS, которому примерно соответствует освоенный навык
Игра обеими руками в положении лежа на спине	До 4 мес (самые ранние сроки для постановки диагноза ДЦП и начала лечения)	Ребенок играет обеими руками, захватывает игрушки и тянет их в рот	*m. biceps brachii, m. triceps brachii*	V
Переворот со спины на живот и с живота на спину	4–6 мес	Ребенок способен смещать центр тяжести, приподнимая руки и ноги и отталкиваясь ими	Мышцы группы hamstrings (*m. semimembranosus, m. semitendinosus*)	
Сидение	6–8 мес	Ребенок уверенно сидит с разогнутыми вытянутыми вперед ногами вначале с опорой на руки, затем — без	hamstrings, приводящие мышцы бедра (*m. adductor: magnus, brevis, longus*)	IV
Ползание, ходьба на коленях и четвереньках	8–10 мес	Ребенок ходит на четвереньках, распределяя часть веса на руки	Мышцы рук, приводящие мышцы бедра, hamstrings (в положении на четвереньках)	III
Вертикализация у опоры и ходьба вдоль опоры	10–14 мес	Ребенок встает у опоры, уверенно стоит и ходит вдоль нее, пытается балансировать без опоры	Мышцы рук, приводящие мышцы бедра, *m. gastrocnemius*, (*m. psoas*)	II
Самостоятельные ходьба, бег, прыжки	12–24 мес	Ребенок перемещается свободно и независимо	Приводящие мышцы бедра, *m. gastrocnemius*, hamstrings, (*m. psoas*)	I

Примечание. GMFCS — система измерения больших моторных функций.
Note. GMFCS — Gross Motor Function Classification System.

мышц» допускает проведение инъекций не во все спастичные мышцы, что позволяет сократить суммарные дозы БТА и тем самым уменьшить риски нежелательных явлений и формирования вторичной резистентности к препарату.

По мнению авторов данной концепции, достаточными для достижения функциональных целей ботулинотерапии являются дозы:

- Abobotulinumtoxin A: ⩽ 20 Ед/кг для первичной инъекции и ⩽ 30 Ед/кг (суммарно до 1000 Ед) для повторных инъекций;
- Onabotulinumtoxin A (и аналогично ему Incobotulinumtoxin A, Ксеомин): ⩽ 12 Ед/кг для первичной инъекции и ⩽ 15 Ед/кг (суммарно до 300 Ед) для повторных инъекций [56].

Раннее начало ботулинотерапии. Применение ботулинотерапии при ДЦП в большинстве стран мира официально разрешено начиная с 2-летнего возраста. Однако к этому возрасту ребенок в норме проходит уже все шесть вышеперечисленных основных этапов двигательного развития. Таким образом, период активного становления моторики остается за пределами официальных границ применения БТА.

При ДЦП процесс освоения крупных моторных навыков полностью завершается к возрасту 7 лет [57]. Патологический гипертонус при ДЦП может формироваться уже на первом году жизни и достигать своего максимума к возрасту 4 лет для детей со спастическими формами ДЦП и к 5 годам — при дискинетических формах ДЦП [9]. Поэтому инъекции БТА и реабилитация, направленные на освоение новых движений, могут быть наиболее эффективны при их начале не позднее 4–5 лет жизни. Однако речь должна идти не только о «количественном» достижении определенных навыков, но и о «качестве» их освоения. Более позднее приобретение двигательных навыков впоследствии отражается как на состоянии опорно-двигательного аппарата, так и на психоэмоциональном развитии ребенка с ДЦП, так как именно первые годы и даже месяцы жизни играют ключевую роль с точки зрения созревания центральной нервной системы и максимального использования резервов нейрональной пластичности: чем моложе мозг, тем выше его резервы и способность к обучению [58, 59].

На первом году жизни двигательное развитие и выполнение целенаправленных движений определяются потребностями ребенка. Ребенок пробует различные движения, пытаясь достичь поставленной цели. В результате многократных повторений повышается качество и скорость движения, и данный паттерн закрепляется как рабочий [59]. У ребенка с ДЦП комбинация используемых движений может значительно отличаться вследствие спастичности, нарушения координации, патологических мышечных синкинезий и т. д. В результате многократное повторение подобного движения ведет к закреплению неправильного двигательного стереотипа, нефизиологичному двигательному развитию и даже исключению (игнорированию) целой конечности в повседневной активности, что в свою очередь отражается на структурной организации развивающегося головного мозга [58, 60].

Головной мозг новорожденного ребенка содержит большое количество «запасных» проводящих путей, часть из которых в норме редуцируется в течение первых месяцев жизни в отсутствии их активного использования. Формирование и перераспределение кортикальных моторных и сенсорных представительств конечностей также определяется степенью их активности [60]. Нейрореабилитация в педиатрии опирается на возможность перераспределения функции между пострадавшими и уцелевшими участками развивающегося головного мозга и сохранения в норме утрачиваемых дополнительных проводящих путей. С этой точки зрения, максимально раннее устранение спастичности способствует расширению двигательной активности ребенка, возможности выработки физиологичного двигательного стереотипа и его закрепления на уровне нейронных связей центральной нервной системы.

Влияние ранней ботулинотерапии на двигательное развитие пациентов с ДЦП

К сожалению, несмотря на очевидность данных взаимосвязей, по-прежнему мало хорошо спланированных, доказательных исследований, оценивающих эффективность ботулинотерапии у детей самого раннего возраста. В первом систематическом обзоре исследований ботулинотерапии у детей в возрасте до 2 лет был представлен анализ 299 работ, показавший эффективность использования данного метода для снижения спастичности, профилактики контрактур и отсрочки хирургического вмешательства. При этом лишь 3 работы имели дизайн рандомизированных контролируемых исследований и показали эффективность включения ранних инъекций БТА в комплексную реабилитацию детей самой младшей группы (64 ребенка в возрасте от 11 мес) [61–63]. Эти исследования продемонстрировали снижение спастичности как в мышцах верхних, так и нижних конечностей и сохранение положительных результатов реабилитации в ближайшие (12 мес) и отдаленные (3,5 года) сроки наблюдения, что соответствовало результатам исследований у детей старшей возрастной группы. Авторы обзора пришли к выводу, что расширение возрастного диапазона инъекций БТА в сторону детей в возрасте до 2 лет безопасно и эффективно с точки зрения снижения спастичности и профилактики ортопедических осложнений, но не имеет достаточно доказательств об улучшении двигательной функции, что требует проведения дальнейших исследований [12].

Положительный функциональный эффект раннего применения инъекций БТА у детей в возрасте от 9 до 36 мес был продемонстрирован в одном из последних рандомизированных контролируемых исследований [64].

Влияние ботулинотерапии на развитие ортопедических осложнений при ДЦП

Формирование вывиха в тазобедренном суставе в первые два года жизни ребенка с ДЦП наблюдается крайне редко, но процессы развития патологической латерализации бедра отмечаются уже и в этом возрасте [65]. Риск вывиха бедра пропорционален степени тяжести двигательных нарушений и наиболее выражен у нехо-

дячих детей с двусторонними формами ДЦП, как минимум 1/3 которых рано или поздно потребуют хирургического вмешательства на тазобедренных суставах [66]. Раннее применение ботулинотерапии способствует профилактике вывиха в тазобедренном суставе при ДЦП или отсрочке хирургического вмешательства [65, 67, 68]. Вместе с тем остается спорным вопрос о возможности и степени влияния ботулинотерапии на улучшение индекса миграции головки бедра. В рандомизированном контролируемом исследовании H. K. Graham и соавт. [63] у детей с ДЦП с исходным индексом миграции головки бедра от 10 до 40% был продемонстрирован меньший процент дальнейшей латерализации бедра в группе, получавшей ботулинотерапию и отводящий бедренный ортез, по сравнению с группой, проходившей только физическую реабилитацию. Однако абсолютные числа отличий были клинически малозначимы, и сами авторы пришли к выводу, что «возможно небольшое терапевтическое преимущество при применении комбинации ботулинотерапии и отводящего бедренного ортеза в профилактике спастического вывиха бедра у детей с ДЦП, однако «…» патологическая латерализация бедра продолжает прогрессировать даже в группе, получающей данное лечение».

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют в большей степени говорить о профилактической, но не лечебной роли ботулинотерапии в коррекции ортопедических осложнений, и в первую очередь спастического вывиха бедра. Данная профилактика представляется наиболее эффективной и целесообразной на самых ранних этапах появления спастичности и формирования патологических установок конечностей.

Максимально продолжительное использование возможностей ботулинотерапии. Максимально продолжительное использование ботулинотерапии подразумевает профилактику формирования антител к БТА. В рамках концепции «ключевых мышц» основным фактором предотвращения вторичной иммунологической резистентности при раннем начале многоуровневой ботулинотерапии является строгое соблюдение рекомендованных диапазонов доз и интервалов между повторными инъекциями [52].

Безопасность применения ботулинотерапии у детей младшего возраста

Клиническая безопасность ранней ботулинотерапии

Ретроспективный анализ применения инъекций БТА при ДЦП и акушерском параличе у 74 детей в возрасте до 2 лет (из них 28 младше 1 года жизни) показал сопоставимость частоты и тяжести побочных эффектов с детьми старше 2 лет [11]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были повышенная утомляемость и слабость продолжительностью 1–4 сут. Применение БТА в течение 12 лет при лечении косолапости у 239 детей в возрасте до 2 лет (523 инъекции Onabotulinumtoxin A) также было безопасно и сопровождалось развитием осложнения лишь в 1 случае (0,19%), не связанном непосредственно с проведенными инъекциями [69]. В отечественном наблюдении О. И. Алборова и соавт. использование инъекций БТА у 11 пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет (в среднем 1,6 года) с парезом Эрба также продемонстрировало эффективность и отсутствие значимых нежелательных явлений [70].

В рандомизированных контролируемых исследованиях с участием детей в возрасте до 2 лет описаны побочные эффекты применения БТА разной степени тяжести. В наблюдениях K. Tedroff и соавт. [61] и C. A. Olesch и соавт. [62] — это легкие и самостоятельно разрешающиеся симптомы: сыпь, слабость сгибателей пальцев, боль в месте инъекции. В исследовании H. K. Graham и соавт. описаны как легкие нежелательные явления (сыпь, инфекция верхних дыхательных путей, боль в месте инъекции, тошнота и рвота в течение 48 ч после инъекции БТА — у 16% всех инъецированных пациентов), так и серьезные осложнения (пневмония, недержание мочи, гриппоподобный синдром с лихорадкой, сонливостью, рвотой и слабостью, бронхоспазм после ингаляционного наркоза, потребовавшие специализированного лечения вплоть до госпитализации, — у 6%) [63]. В этой же выборке отмечены 2 случая гибели пациентов в результате асфиксии во время эпилептического приступа, расцененные как не связанные с ранее проведенным лечением БТА [63].

В целом, применение ботулинотерапии у детей в возрасте до 2 лет имеет схожий профиль безопасности со старшими возрастными группами. Тяжелые формы ДЦП, использование высоких доз БТА и ингаляционного наркоза повышают риски развития осложнений, в первую очередь со стороны дыхательной системы.

Влияние ранней ботулинотерапии на формирующуюся двигательную систему ребенка

Применение ботулинотерапии у детей самого младшего возраста порождает ряд специфических вопросов, связанных с влиянием токсина на продолжающиеся после рождения процессы миелинизации нервных волокон и формирования нервно-мышечных соединений, а также развитие всей опорно-двигательной системы. В настоящее время большинство этих вопросов могут получить лишь косвенные ответы, основанные на экспериментальных работах на новорожденных и молодых животных.

БТА влияет в первую очередь на нервно-мышечные соединения. С этой точки зрения, раннее введение БТА в мышцы детей с ДЦП первых лет жизни может влиять на процесс созревания и распределения, а также на морфологию концевых пластинок. Экспериментальные работы на крысах показали анатомические и физиологические отличия нервно-мышечных соединений у молодых и взрослых особей, что может отчасти объяснять различия в клинической эффективности использования инъекций БТА в разных возрастных группах людей [71]. Учитывая имеющиеся данные о слабости и структурных изменениях паретичных мышц при ДЦП, дополнительное повреждение концевых пластинок при раннем введении БТА было бы крайне нежелательным [72].

С другой стороны, ранняя коррекция спастичности способствует нормализации роста мышцы в длину. В экспериментальных исследованиях на крысах с наследственной спастической параплегией [73] было показано, что

раннее введение БТА в мышцы голеней способствовало профилактике укорочения мышц, препятствовало формированию контрактур, ходьбы на носках и компенсаторного удлинения ахиллова сухожилия. Однако не было представлено данных, сопровождалась ли нормализация длины мышц после инъекций БТА нормализацией их гистологической структуры.

G. J. Clowry и соавт. сопоставили результаты введения БТА или физиологического раствора в мышцы лап здоровых 7-дневных крыс [74]. Гистологическое исследование показало значимое увеличение плотности и кластеризации медленных, экспрессирующих миозин мышечных волокон и снижение двигательной функции в группе крыс, получавших БТА. Данные изменения были объяснены снижением двигательной активности крыс в данной группе, однако необходимо дальнейшее исследование возможного отдаленного эффекта подобных изменений у пациентов с ДЦП.

Мышечная слабость, развивающаяся в ответ на введение БТА, по-видимому, не влияет на процесс роста сухожилий [75]. Структура, прочность и рост ахиллова сухожилия у молодых крыс после введения БТА не отличались от группы контроля. Однако наблюдалось снижение эластичности мышечно-сухожильного комплекса, что в случае с человеком может приводить к уменьшению амортизирующих свойств сухожилия. Амортизирующие свойства ахиллова сухожилия важны в процессе бега и имеют меньшее клиническое значение для большинства детей с ДЦП.

В экспериментах на животных показано влияние внутримышечных инъекций БТА в период активного роста и развития на формирование костной ткани с последующими компенсаторными изменениями. Так, однократное введение БТА в икроножную и четырехглавую мышцы новорожденным кроликам приводило к значимому снижению минеральной плотности костей (преимущественно в области метафизов) через 5 нед после инъекции по сравнению с группой плацебо [76]. В другой работе инъекция БТА молодому кролику при одностороннем параличе жевательной мышцы приводила к снижению минеральной плотности и недоразвитию ипсилатеральных костей лицевого скелета (скуловой кости и ветви нижней челюсти). Однако асимметрия компенсировалась разрастанием тела нижней челюсти [77]. Плотность костей восстанавливалась к 24-й нед после инъекции БТА, что для кролика соответствует возрасту постпубертата. Таким образом, результаты исследований на животных дают основания предполагать, что использование инъекций БТА в раннем постнатальном периоде у человека может также приводить к изменению минеральной плотности костной ткани и влиять на процессы роста и формирования скелета.

Помимо локального влияния БТА непосредственно в месте инъекции не следует забывать и о ранее описанной возможности ретроградного аксонального транспорта токсина в центральную нервную систему [78]. Более того, у взрослых пациентов с цервикальной дистонией введение БТА в мышцы шеи изменяло возбудимость моторных нейронов коры головного мозга [79], что, однако, не наблюдалось при инъекциях БТА в мышцы верхних конечностей [80]. Данные закономерности могут изменяться в ситуации с пациентами младшего возраста за счет меньших размеров всех анатомических структур и длины проводящих путей. Таким образом, БТА может оказывать влияние на моторные пути и центральную регуляцию движений как за счет непосредственного специфического воздействия, так и опосредованно за счет снижения двигательной активности инъецированной мышцы.

В связи с этим, помимо констатации клинической безопасности ранних инъекций БТА, требуются дальнейшие морфологические исследования влияния БТА на процессы созревания нервно-мышечного аппарата и формирования всей двигательной системы, а также наблюдение за отдаленными результатами пациентов, прошедших ботулинотерапию в первые годы жизни.

Существующих в настоящее время научных данных по-прежнему недостаточно для однозначного суждения о целесообразности смещения границ начала ботулинотерапии до 2 лет. Логичные и очевидные на первый взгляд рассуждения о необходимости максимально раннего устранения спастичности для стимуляции моторного развития на самых ранних этапах упираются в отсутствие точных данных о положительном влиянии инъекций БТА на двигательный стереотип ребенка. Имеющиеся работы свидетельствуют лишь о положительной роли ботулинотерапии в профилактике вторичных ортопедических осложнений и ранних оперативных вмешательств. Данный фактор немаловажен в структуре общей реабилитации пациентов с ДЦП, поскольку никакие другие методы снижения локальной спастичности по-прежнему не могут превзойти ботулинотерапию с точки зрения эффективности и безопасности. Однако при наличии хорошего профиля клинической безопасности использования ботулинотерапии у детей до 2 лет жизни остаются открытыми вопросы влияния БТА на ранние этапы развития нервно-моторного аппарата и костной системы. Данные, полученные в экспериментах на животных, противоречивы и содержат немало подтверждений тому, что раннее введение БТА может отразиться на естественном формировании мышц и ассоциированных с ними структур. Будет ли это влияние хуже, чем те деформации, которые неизбежно последуют при отказе от БТА и наличии спастичности, по-прежнему неизвестно. Проведение исследований, которые могли бы обоснованно ответить на эти вопросы, у детей с ДЦП до 2 лет затруднено ввиду этических и методологических аспектов. В результате, имеющиеся риски и потенциальная польза от раннего введения БТА продолжают взвешиваться практикующими врачами и родителями для каждого конкретного ребенка. Попыткой минимизации рисков служит разработка различных терапевтических концепций, одним из вариантов которых является концепция «ключевых мышц». Постановка четких ближайших целей ботулинотерапии и учет текущего этапа двигательного развития ребенка могут способствовать сокращению вводимой дозы БТА и количества целевых мышц.

Кроме того, нельзя забывать, что наличие спастичности при ДЦП — неоднозначный, с клинической точки

зрения, феномен. В сочетании с сохраняющимися патологическими тоническими рефлексами, нарушением проприоцепции и дифференцированного контроля движений спастичность препятствует нормальному моторному развитию ребенка на самых ранних этапах, ведет к формированию и закреплению патологического двигательного стереотипа и образованию стойких контрактур и вывихов в суставах. С этой позиции, спастичность требует максимально ранней и полной коррекции. С другой стороны, спастичность можно рассматривать как механизм компенсации мышечной слабости при ДЦП, обеспечивающий ребенку возможность поддержания позы и движения пусть даже ценой значительного повышения энергозатрат и деформаций опорно-двигательного аппарата.

Таким образом, коррекция спастичности при ДЦП — отнюдь не однозначная задача, а искусство, требующее учета многих переменных. Ни одна из терапевтических концепций лечения ДЦП не идеальна и должна подвергаться непрерывному совершенствованию с учетом появляющихся научных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование инъекций БТА при спастических формах ДЦП показало свою эффективность и безопасность для детей старше 2 лет. В течение последних лет накоплен весомый клинический опыт успешного использования ботулинотерапии у пациентов с ДЦП и другими патологиями в возрасте до 2 лет, показано влияние своевременных инъекций на профилактику ортопедических осложнений, разработана концепция «ключевых мышц» для оптимального планирования ранней ботулинотерапии. Вместе с тем существуют экспериментальные данные о значимом влиянии ботулинического токсина на постнатальные этапы формирования и развития нейромоторного аппарата. Необходимы дальнейшие наблюдения и исследования для обоснованного ответа на вопрос о целесообразности и показаниях к смещению нижних возрастных границ начала ботулинотерапии при ДЦП.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О.А. Клочкова http://orcid.org/0000-0002-4079-3450
А.Л. Куренков http://orcid.org/0000-0002-7269-9100
Л.С. Намазова-Баранова http://orcid.org/0000-0002-2209-7531
Х.М. Каримова http://orcid.org/0000-0001-6560-9552
А.М. Мамедьяров http://orcid.org/0000-0003-0818-6906
М.А. Кузнецова http://orcid.org/0000-0001-6603-3145

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363(9421):1619–1631. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16207-7.
2. Семенова К.А. *Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом*. — М.: Закон и порядок; 2007. — 616 с. [Semenova KA. *Vosstanovitel'noe lechenie detei s perinatal'nym porazheniem nervnoi sistemy i detskim tserebral'nym paralichom*. Moscow: Zakon i poryadok; 2007. 616 p. (In Russ).]
3. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(8):571–576. doi: 10.1017/s001216220500112x.
4. SCPE. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(9):633–640. doi: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00848.x.
5. Wichers MJ, Odding E, Stam HJ, van Nieuwenhuizen O. Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in cerebral palsy: a Dutch population-based study. *Disabil Rehabil*. 2005;27(10):583–589. doi: 10.1080/09638280400018445.
6. Leonard J, Graham HK. *Treatment of motor disorders in cerebral palsy with botulinum neurotoxin*. In: Jankovic J, editor. *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 172–191. doi:10.1016/b978-1-4160-4928-9.00014-7.
7. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1): 45–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005.
8. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885–910. doi: 10.1111/dmcn.12246.
9. Hagglund G, Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:150. doi: 10.1186/1471-2474-9-150.
10. Hagglund G, Andersson S, Duppe H, et al. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy. The first ten years of a population-based prevention programme. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:95–101. doi: 10.1302/0301-620X.87B1.15146.
11. Pascual-Pascual S, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):511–515. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.10.006.
12. Druschel C, Althuizes HC, Funk JF, Placzek R. Off label use of botulinum toxin in children under two years of age: a systematic review. *Toxins (Basel)*. 2013;5(1):60–72. doi: 10.3390/toxins5010060.
13. Tilton AH. Evidence-based review of safety and efficacy in cerebral palsy. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):105–108. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.09.020.
14. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:167–193. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121554.
15. Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin*. 2004;22(2):131–133. doi: 10.1016/s0733-8635(03)00019-6.
16. Koman LA, Mooney JF, Smith B, et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(4):489–495. doi: 10.1097/01241398-199307000-00013.
17. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Poo P, et al. [Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin. (In Spanish).] *Rev Neurol*. 2007;44(5):303–309.
18. Arner M, Himmelmann K, Ponten E, et al. [Upper extremity botulinum toxin treatment in cerebral palsy. Treatment guidelines the first step towards national cooperation. (In Swedish).] *Lakartidningen*. 2008;105(43):3009–3013.
19. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders: management of spasticity and co-existing motor disorders and their early musculoskeletal complications*. London: RCOG Press; 2012. p. 293.

20. Delgado M, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010;74(4):336–343. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f.
21. Placzek R. [Botulinum toxin A in children with infantile cerebral palsy: indications and treatment concepts. (In German).] *Orthopade*. 2010;39(1):23–30. doi: 10.1007/s00132-009-1534-3.
22. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop*. 1998;18(3): 304–11. doi: 10.1097/01241398-199805000-00006.
23. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000;11(1):67–79. doi: 10.1016/S0966-6362(99)00054-5.
24. Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A, Desloovere K. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop*. 2013;7(5):383–387. doi: 10.1007/s11832-013-0511-x.
25. Rathinam C, Bateman A, Peirson J, Skinner J. Observational gait assessment tools in paediatrics — a systematic review. *Gait Posture*. 2014;40(2):279–285. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.04.187.
26. Metaxiotis D, Siebel A, Doederlein L. Repeated botulinum toxin A injections in the treatment of spastic equinus foot. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(394):177–185. doi: 10.1097/00003086-200201000-00021.
27. Goldberg MJ. Botulinum toxin type a improved ankle function in children with cerebral palsy and dynamic equinus foot deformity. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82(6):874. doi: 10.2106/00004623-200006000-00016.
28. Love SC, Valentine JP, Blair EM, et al. The effect of botulinum toxin type a on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5: 50–58. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00038.x.
29. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type a injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: Child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:145–149. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00047.x.
30. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of «high-dose» versus «low-dose» treatment. *Neuropediatrics*. 1999;30(3): 120–124. doi: 10.1055/s-2007-973475.
31. Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, et al. Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-a treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005;20(8):661–666. doi: 10.1177/08830738050200080501.
32. Gough M, Fairhurst C, Shortland AP. Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection? *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(10): 709–712. doi: 10.1017/S0012162205001453.
33. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(5):386–396. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11864.x.
34. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10:215–225. doi: 10.1016/j.ejpn.2006.08.006.
35. Molenaers G, Schorkhuber V, Fagard K, et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(5):421–429. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.07.008.
36. Naumann M, Albanese A, Heinen F, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol*. 2006; 13 Suppl 4:35–40. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01652.x.
37. Willis AW, Crowner B, Brunstrom JE, et al. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(11):818–822. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00818.x.
38. Crowner BE, Brunstrom JE, Racette BA. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin A injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(5):310–313. doi: 10.1097/WNF.0b013e31804b1a0d.
39. Naidu K, Smith K, Sheedy M, et al. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):139–144. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03583.x.
40. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., и др. Общее моторное развитие и формирование функции рук у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича на фоне ботулинотерапии и комплексной реабилитации // *Вестник Российской академии наук*. — 2013. — Т. 68. — № 11 — С. 38–48. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Namazova-Baranova LS, et al. Development of motor functions and manual abilities in pediatric patients with spastic cerebral palsy after botulinum toxin treatment and complex rehabilitation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(11):38–48. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i11.842 (In Russ).]
41. Куренков А.Л., Клочкова О.А. *Ботулинотерапия детского церебрального паралича. В кн.: Азбука ботулинотерапии* / Под ред. С.Л. Тимербаевой. — М.: Практическая медицина; 2014. — С. 148—171. [Kurenkov AL, Klochkova OA. *Botulinoterapiya detskogo tserebral'nogo paralicha*. In: Timerbaeva S.L., editor. *Azbuka botulinoterapii*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. p. 148–171. (In Russ).]
42. Калинина Л.В., Сологубов Е.Г., Лузинович В.М., Дутикова Е.М. Ботокс в комплексном лечении детского церебрального паралича // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2000. — Т. 100. — № 12 — С. 60–63. [Kalinina LV, Sologubov EG, Luzinovich VM, Dutikova EM. Botoks v kompleksnom lechenii detskogo tserebral'nogo paralicha. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2000;100(12):60–63. (In Russ).]
43. Калинина Л.В., Дутикова Е.М. *Детский церебральный паралич*. В кн.: *Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей* / Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. — М.: Каталог; 2001. — С. 86–107. [Kalinina LV, Dutikova EM. *Detskii tserebral'nyi paralich*. In: Orlova O.P., Yakhno N.N., editors. *Primenenie Botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Katalog; 2001. p. 86–107. (In Russ).]
44. Сальков В.Н., Лильин Е.Т., Степанченко О.В., и др. Ботокс при трицепс-синдроме у детей с детским церебральным параличом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2002. — Т. 102. — № 5 — С. 24–25. [Sal'kov VN, Lil'in ET, Stepanchenko OV, et al. Botoks pri tritseps-sindrome u detei s detskim tserebral'nym paralichom. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2002;102(5): 24–25. (In Russ).]
45. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Никитин С.С., и др. *Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. Методические рекомендации № 15 Департамента здравоохранения города Москвы*. — М.; 2011. — С. 3–5. [Kurenkov AL, Batysheva TT, Nikitin SS, et al. *Lechenie spastichnosti u detei s tserebral'nymi paralichami. Metodicheskie rekomendatsii № 15 Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy*. Moscow; 2011. p. 3–5. (In Russ).]
46. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзяева Е.К. Спастичность при детском церебральном параличе: диагностика и стратегии лечения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112. — № 7–2 — С. 24–28. [Kurenkov AL, Batysheva TT, Vinogradov AV, Ziuziaeva EK. Spasticity in children cerebral palsy: diagnosis and treatment strategies. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(7–2):24–28. (In Russ).]
47. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., и др. Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Абоботулотоксина) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 259–269. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KhM, et al. Multilevel botulinum toxin A (abobotulinum toxin A) injections in spastic forms of cerebral palsy: retrospective analysis of 8 Russian centers experience. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):259–269. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1576.

48. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И., и др. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича // *Нервно-мышечные болезни.* — 2014. — № 3 — С. 28–41. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, et al. Use of botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2014;(3):28–41. (In Russ).]
49. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А., и др. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций Abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2016. — Т. 116. — № 11 — С. 121–130. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, et al. Pervyi Rossiiskii konsensus po primeneniyu mnogourovnevykh in»ektsii Abobotulinumtoxin A pri lechenii spasticheskikh form detskogo tserebral'nogo paralicha. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(11):121–130. (In Russ).]
50. Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 2:9–37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x.
51. Placzek R, Siebold D, Funk JF. Development of treatment concepts for the use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2010;2(9):2258–2271. 10.3390/toxins2092258.
52. Placzek R, Salem KH, Meiss LA, et al. The key-muscle concept: a long-term low-dose injection strategy for botulinum toxin A treatment in cerebral palsy. *Acta Orthop Belg*. 2012;78(1):111–116.
53. Russell A, Cotton E, editors. *The Peto system and its evolution in Britain*. London, UK: Acorn Foundation Publications; 1994.
54. Russell D, Rosenbaum P. Gowland C, et al. *Gross Motor Function Measure (GMFM)*. Toronto, Canada: Gross Motor Measures Group; 1993.
55. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S37–S45. doi: 10.1177/15648265040251S105.
56. Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629–1648. doi: 10.3390/toxins7051629.
57. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*. 2002;288(11):1357–1363. doi: 10.1001/jama.288.11.1357.
58. Kargo WJ, Nitz DA. Early skill learning is expressed through selection and tuning of cortically represented muscle synergies. *J Neurosci*. 2003;23(35):11255–11269.
59. Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(2):217–222. doi: 10.1016/S0959-4388(02)00307-0.
60. Баранов А.А., Клочкова О.А., Куренков А.Л., и др. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6 — С. 24–32. [Baranov AA, Klochkova OA, Kurenkov AL, et al. The role of brain plasticity in the functional adaptation of body at cerebral infantile paralysis with the affection of hands. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):24–32. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.515.
61. Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, et al. Botulinum toxin a treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1156–1162. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01767.x.
62. Olesch CA, Greaves S, Imms C, et al. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(1):79–86. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03387.x.
63. Graham HK, Boyd R, Carlin JB, et al. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and «hips at risk»? A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(1):23–33. doi: 10.2106/JBJS.F.01416.
64. Zhu DN, Wang MM, Wang J, et al. [Effect of botulinum toxin A injection in the treatment of gastrocnemius spasticity in children aged 9–36 months with cerebral palsy: a prospective study. (In Chinese).] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(2):123–129.
65. Pascual-Pascual SI. [Use of botulinum toxin in the preventive and palliative treatment of the hips in children with infantile cerebral palsy. (In Spanish).] *Rev Neurol*. 2003;37(1):80–82.
66. Scrutton D, Baird G, Smeeton N. Hip dysplasia in bilateral cerebral palsy: incidence and natural history in children aged 18 months to 5 years. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(9):586–600. doi: 10.1017/s0012162201001086.
67. Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, et al. Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(3):431–435. doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.034.
68. Jung NH, Heinen F, Westhoff B, et al. Hip lateralisation in children with bilateral spastic cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: a 2-year follow-up. *Neuropediatrics*. 2011;42(1):18–23. doi: 10.1055/s-0031-1275344.
69. Chhina H, Howren A, Simmonds A, Alvarez CM. Onabotulinumtoxin A injections: a safety review of children with clubfoot under 2 years of age at BC Children's Hospital. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(2):171–175. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.11.002.
70. Алборов О.И., Филатова Н.Б., Чочиев Г.М., и др. Ботокс в комплексной реабилитации больных с парезом Эрба // *International Journal on Immunorehabilitation*. — 2010. — Т. 12. — № 2 — С. 199a. [Alborov OI, Filatova NB, Chochiev GM, et al. Botoks v kompleksnoi reabilitatsii bol'nykh s parezom Erba. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):199a. (In Russ).]
71. Ma J, Smith BP, Smith TL, et al. Juvenile and adult rat neuromuscular junctions: density, distribution, and morphology. *Muscle Nerve*. 2002;26(6):804–809. doi: 10.1002/mus.10272.
72. Barrett RS, Lichtwark GA. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(9):794–804. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03686.x.
73. Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(5):379–385. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11863.x.
74. Clowry GJ, Walker L, Davies P. The effects of botulinum neurotoxin A induced muscle paresis during a critical period upon muscle and spinal cord development in the rat. *Exp Neurol*. 2006;202(2):456–469. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.008.
75. Eliasson P, Fahlgren A, Pasternak B, Aspenberg P. Unloaded rat Achilles tendons continue to grow, but lose viscoelasticity. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(2):459–463. doi: 10.1152/japplphysiol.01333.2006.
76. Rauch F, Hamdy R. Effect of a single botulinum toxin injection on bone development in growing rabbits. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(3):264–268.
77. Kwon TG, Park HS, Lee SH, et al. Influence of unilateral masseter muscle atrophy on craniofacial morphology in growing rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(8):1530–1537. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.059.
78. Garner CG, Straube A, Witt TN, et al. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord*. 1993;8(1):33–37. doi: 10.1002/mds.870080106.
79. Gilio F, Curra A, Lorenzano C, et al. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol*. 2000;48(1):20–26. doi: 10.1002/1531-8249(200007)48:1<20::aid-ana5>3.3.co;2-l.
80. Boroojerdi B, Cohen LG, Hallett M. Effects of botulinum toxin on motor system excitability in patients with writer's cramp. *Neurology*. 2003;61(11):1546–1550. doi: 10.1212/01.wnl.0000095965.36574.0f.

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1694

О.И. Краснопёрова[1], Е.Н. Смирнова[2], Г.В. Чистоусова[1]

[1] Краевая детская клиническая больница, Пермь, Российская Федерация
[2] Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое описание симптомов у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: описание серии случаев

Контактная информация:
Краснопёрова Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, детский эндокринолог Краевой детской клинической больницы
Адрес: 614066, Пермь, ул. Баумана, д. 22, **тел.:** +7 (342) 221-88-58, **e-mail:** lifeolga@bk.ru
Статья поступила: 23.11.2016 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа, наличие нетипичных форм и длительный латентный период поражения органа-мишени определяют трудности в диагностике этого заболевания, что приводит к позднему выявлению угрожающих жизни состояний и неадекватному лечению таких пациентов. В статье представлен результат ретроспективного анализа 7 клинических случаев аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа у детей, госпитализированных в стационар в период с 2006 по 2016 г. В числе клинических проявлений синдрома были хронический кандидоз (у 7), гипопаратиреоз (у 6), хроническая надпочечниковая недостаточность (у 3) и аутоиммунный гепатит (у 3). Выявлены нетипичные клинические признаки болезни (кольцевидная эритема, гипоплазия зубной эмали, сиалоаденит). У всех детей обнаружены высокие (⩾ 6 норм) титры антител к интерферону ω у 4 — антитела к интерферону α2. Во всех случаях хронической надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного гепатита определялись соответствующие антитела в высоких (⩾ 2 норм) титрах. Клинический полиморфизм, длительное моносимптомное течение, продолжительный латентный период между дебютами проявлений синдрома требуют современных иммунологических методов диагностики и мониторинга остаточной функции органа-мишени с целью своевременного старта терапии и предупреждения кризовых состояний.
Ключевые слова: *дети, аутоиммунный полигландулярный синдром, интерфероны ω и α2, кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность.*

(***Для цитирования:*** Краснопёрова О.И., Смирнова Е.Н., Чистоусова Г.В. Клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое описание симптомов у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа: описание серии случаев. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 49–53. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1694)

Olga I. Krasnoperova[1], Elena N. Smirnova[2], Galina V. Chistousova[1]

[1] Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation
[2] E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Clinical, Immunological and Molecular-Genetic Description of Symptoms in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Description of a Case Series

Clinical polymorphism of autoimmune polyglandular syndrome type 1, the presence of atypical forms and a long latent period of the target organ disease determine the difficulties in diagnosing this disease, which leads to late detection of life-threatening conditions and inadequate treatment of such patients. The article presents the results from a retrospective analysis of 7 clinical cases of autoimmune polyglandular syndrome type 1 in children hospitalized between 2006 and 2016. The clinical manifestations of the syndrome included chronic candidiasis (7 patients), hypoparathyroidism (6), chronic adrenal insufficiency (3), and autoimmune hepatitis (3). The atypical clinical signs of the disease (annular erythema, hypoplasia of tooth enamel, sialadenitis) were revealed. All children had high (⩾ 6 norms) antibody titers to interferon ω, 4 — antibodies to interferon α2. In all cases of chronic adrenal insufficiency and autoimmune hepatitis, the corresponding antibodies were determined in high (⩾ 2 norms) titers. Clinical polymorphism, prolonged monosymptomatic course, prolonged latent period between the debuts of the syndrome manifestations require modern immunological methods of diagnostics and monitoring of the residual function of the target organ for the timely initiation of therapy and prevention of crisis states.
Key words: *children, autoimmune polyglandular syndrome, interferons ω and α2, mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency.*

(***For citation:*** Krasnoperova Olga I., Smirnova Elena N., Chistousova Galina V. Clinical, Immunological and Molecular-Genetic Description of Symptoms in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Description of a Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017; 16 (1): 49–53. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1694)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПГС-1) — редкое наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), расположенного на 21q22.3 хромосоме [1, 2]. Ген кодирует белок, относящийся к группе транскрипторных факторов, и, вероятно, участвует в регуляции аутоиммунного ответа [1]. Предполагают, что отсутствие белка аутоиммунного регулятора приводит к подавлению экспрессии аутоантигенов в тимусе и нарушает негативную селекцию Т лимфоцитов, потенцируя развитие множественных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных проявлений этого заболевания [3, 4]. АПГС-1 характеризуется сочетанием трех основных классических клинических симптомов — хронического кожно-слизистого кандидоза (ХКСК), гипопаратиреоза и первичной хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН). Перечень других (малых) аутоиммунных компонентов АПГС-1 весьма многообразен и включает алопецию, витилиго, гипоплазию зубов, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, синдром мальабсорбции, аутоиммунный кератит, блефарит и др. [1, 5, 6]. Сочетание как минимум двух из трех основных признаков или одного при наличии заболевания у члена семьи первой линии родства служит основанием для постановки диагноза [1–3].

АПГС-1 манифестирует, как правило, одним из классических симптомов в раннем детском возрасте, реже у подростков [1]. Присоединение же нового признака нередко затягивается на несколько лет [1, 2, 7]. ХКСК чаще всего предшествует развитию остальных симптомов и развивается в возрасте до 5 лет [2]. Гипопаратиреоз диагностируется у 73–83% пациентов с АПГС-1, причем к 5 годам имеется уже у 30% [6]. ХНН обычно развивается позднее — в возрасте до 12 лет [2, 4]. Иногда малые признаки появляются ранее основных, и наблюдается стертое течение заболевания [8]. В работе Е. М. Орловой и соавт. указывается на высокую частоту нетипичных клинических признаков АПГС-1 в детском возрасте (у 26% обследованных) [1].

Клинический полиморфизм АПГС-1 и длительный латентный период поражения органа-мишени определяют трудности в диагностике этого заболевания, что приводит к позднему выявлению угрожающих жизни состояний и неадекватному лечению этих пациентов. Именно поэтому в последние годы основным методом ранней доклинической диагностики является генетический анализ. Для гена *AIRE* характерно наличие частых мутаций, и для каждой популяции — своя частая мутация: например, мутация R257X определяется у 67% пациентов российской популяции, также превалирует в финской [1, 4, 6]. Однако в 30% аллелей имеют место другие мутации, установить которые возможно путем полного секвенирования 14 экзонов гена, что не только требует длительного времени, но и весьма затратно. И даже в этом случае до 5–10% мутаций остаются неидентифицированными [6, 7]. Однако не доказана взаимосвязь возраста манифестации, спектра клинических проявлений и мутации в гене *AIRE*, что делает прогноз заболевания неопределенным. Эти обстоятельства требуют внедрения быстрых и точных методов диагностики синдрома с целью предотвращения развития кризовых состояний.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Нами проанализировано 7 случаев АПГС-1 у детей (4 мальчика и 3 девочки), находившихся под наблюдением в эндокринологическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» с 2006 по 2016 г. Диагноз устанавливали при наличии у пациентов двух из трех классических клинических симптомов болезни — ХКСК, гипопаратиреоза и ХНН. Лабораторное подтверждение диагноза кроме общеклинических анализов включало гормональное обследование: тиреоидные гормоны, адренокортикотропный гормон, паратгормон, кортизол, половые гормоны и посевы различных сред на кандиды. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов, привлекались для консультации смежные специалисты (кардиолог, офтальмолог, гастроэнтеролог, дерматолог). У 5 пациентов проведено молекулярно-генетическое исследование гена *AIRE* (в условиях эндокринного отделения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва). Также у 5 пациентов в рамках совместного проекта Университета Бергена (Норвегия) и ЭНЦ «Аутоиммунные полигландулярные синдромы» в лаборатории университета проведено исследование уровня антител к интерферонам (Interferon, IFN) ω и $\alpha 2$ методом HEK-blueIFN α/β, а также уровней антител к 21-гидроксилазе, антигену надпочечников и яичников (SCC), декарбоксилазе арома-L аминокислот (AADC), глютаматдекарбоксилазе (GAD), антигену паращитовидных желез (NALP5), тирозингидроксилазе волосяных фолликулов (TH) методом радиоиммунного анализа.

На момент постановки диагноза возраст детей варьировал от 1 года 3 мес до 10 лет. Наследственный характер заболевания был прослежен в одной семье, где две родные сестры страдают данным синдромом. Клинические проявления синдрома в 5 случаях были представлены классическими симптомами ХКСК и гипопаратиреоза. Кроме того, в случае семейного заболевания имелась классическая триада, включающая ХНН. Возраст манифестации АПГС-1 был относительно ранним и составил в среднем 3,4 ± 1,2 года (0,9–5 лет). Каждый новый компонент синдрома проявлялся в промежутках от нескольких месяцев до 12 лет. В 3 случаях ХКСК развивался у детей первого года жизни, у остальных — в возрасте до 5 лет. Практически у всех пациентов кандидоз кожи и слизистых оболочек предшествовал развитию других компонентов синдрома. Степень поражения варьировала от кандидоза слизистых оболочек до генерализованного поражения кожи и ногтей. Следующими по частоте симптомами оказались гипопаратиреоз (у 6), ХНН (у 3) и аутоиммунный гепатит (у 3). Полная клиническая характеристика синдрома у пациентов, а также возраст появления симптомов представлены в табл. 1.

Хотелось бы отметить, что гипопаратиреоз протекал в виде генерализованных судорог у большинства пациентов (у 6): у детей выявлено снижение уровня ионизированного кальция с 0,59 ± 0,2 до 0,27–0,89 ммоль/л (норма 1,05–1,23 ммоль/л) и уровня паратгормона с 9,81 ± 9,7 до 3,0–26,6 пг/мл (норма 12–95 пг/мл). Надпочечниковая недостаточность диагностирована у трех пациентов, из них две родные сестры с ранним (до 2 лет) дебютом болезни и мальчик с нетипичным течением заболевания, у которого с 5 лет имелась тотальная алопеция, а в 10 лет развилась ХНН. У всех

Таблица 1. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа и вид мутации в гене *AIRE*
Table 1. Clinical polymorphism of autoimmune polyglandular syndrome type 1 and type of mutation in the *AIRE* gene

Пациент	Возраст, лет	Пол	Клинические проявления и возраст манифестации (лет)	Наличие мутации
№ 1	3	Жен	ХКСК (0,9), кольцевидная эритема (0,8), гипопаратиреоз (1), ХНН (3), гипоплазия зубной эмали, аутоиммунный гепатит (3)	R257
№ 2	8	Жен	ХКСК (2), гипопаратиреоз (3), аутоиммунный тиреоидит (3), синдром мальабсорбции (3), гипоплазия зубной эмали, аутоиммунный гепатит (4), ХНН (5), болезнь Фара (6)	R257
№ 3	18	Жен	ХКСК (4,5), гипопаратиреоз (10), сиалоаденит (11)	R257
№ 4	12	Муж	ХКСК (3), гипопаратиреоз (12), синдром мальабсорбции (3)	-
№ 5	16	Муж	ХКСК (5), алопеция (5), ХНН (10), хронический блефарит (11)	W78R
№ 6	5	Муж	ХКСК (0,6), гипопаратиреоз (3)	R257
№ 7	14	Муж	ХКСК (0,9), гипопаратиреоз (4,5), аутоиммунный гепатит (11), синдром мальабсорбции (11)	-

Примечание. ХКСК — хронический кожно-слизистый кандидоз, ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность.
Note. CMCC — chronic mucocutaneous candidiasis, CAI — chronic adrenal insufficiency.

в процессе мониторинга фиксировалось субклиническое повышение уровня адренокортикотропного гормона (от 72 до 82 пг/мл; норма 0–46 пг/мл) на фоне нормальных показателей кортизола крови. Таким образом, тщательное наблюдение позволило на доклиническом этапе предотвратить угрожаемые для жизни состояния. У пациентов с аутоиммунным гепатитом (у 3) отмечено тяжелое лабильное течение заболевания с полиорганностью проявлений, резистентностью к терапии. Остальные компоненты АПГС-1 выявлялись значительно реже.

В двух случаях течение заболевания было нетипичным: у одного ребенка заболевание проявлялось алопецией с возраста 5 лет, у другого — синдромом мальабсорбции с 3 лет. ХКСК присутствовал в анамнезе, однако второй классический компонент проявился значительно позже — ХНН в 10 лет в первом и гипопаратиреоз в 12 лет во втором случае.

Результаты молекулярно-генетического исследования

Столь разнообразная клиническая симптоматика и вариабельность возраста манифестации диктует необходимость поиска точных и надежных маркеров АПГС-1. У пяти наших пациентов проведено молекулярно-генетическое исследование гена *AIRE*. У 3 девочек и 1 мальчика установлена частая гомозиготная мутация R257X (см. табл. 1). У 1 пациента с алопецией — более редкая мутация W78R. Однако эти методы диагностики не позволяют прогнозировать дальнейшее развитие симптомов, а лишь подтверждают диагноз. Кроме того, у 5 из 7 наших пациентов было проведено определение антител к IFN ω и IFN α2, а также антител к органам-мишеням (табл. 2). Полученные результаты наглядно отражают выраженность аутоиммунного процесса в том или ином органе-мишени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2006 г. A. Meager было показано, что антитела к группе IFN 1-го типа (α2 и ω) определяются только у пациентов с тимомой и АПГС-1 и не определяются у пациентов с другими заболеваниями [9]. Позднее, в 2008 г. A. Meloni и соавт. на группе из 174 пациентов с АПГС-1 показали наличие антител к IFN ω в 100%, к IFN α2 в 94% случаев [10]. В дальнейшем проводились многочисленные работы по изучению антител к IFN α2 и ω, и было доказано, что они относятся к высокочувствительным и высокоспецифичным маркерам данного синдрома [3, 8, 11], поэтому в ряде европейских стран, а затем и в России было предложено использовать их в качестве диагностического критерия АПГС-1. Исследование антител к IFN проводилось преимущественно методом радиоиммунного анализа. Недавно разработан новый простой и сравнительно недорогой, но при этом высокочувствительный и специфичный метод определения индекса антител к IFN HEKbluecellsassey (использование культуры клеток человеческой эмбриональной почки, трансфицированных специфическими плазмидами). Метод уже используется в ряде европейских стран для диагностики АПГС-1 [6, 11]. Кроме того, известно, что в ходе иммунологических реакций продуцируются аутоантитела к компонентам тканей эндокринных желез, в большинстве представляющие собой внутриклеточные ферменты (21-гидроксилаза, GAD, AADC, TH и т.д.). В клинической практике компоненты АПГС-1 проявляются после некоего латентного периода, фазы скрытых изменений на клеточном уровне, следовательно, эффективным для своевременной диагностики является скрининг на наличие циркулирующих антител к органам-мишеням [8].

В структуре АПГС-1 типа у наших пациентов превалировали три классических симптома, что соответствует литературным данным [2, 5]. Тем не менее нетипичное течение в ряде случаев и наличие редких проявлений болезни могут затруднять верификацию диагноза. Исследование антител к IFN ω и α2 у наших пациентов позволило спрогнозировать течение болезни и оптимизировать динамическое наблюдение за ними.

Все дети на момент исследования уже имели нозологический диагноз АПГС-1 и развернутую симптоматику, однако у отдельных пациентов выявлялись антитела к органам-мишеням без явных клинических проявлений. Антитела к IFN ω в высоких концентрациях выявлены у всех детей, к IFN α2 — в 4 случаях. В литературных источниках указано на 100% специфичность антител к IFN ω при АПГС-1. ХКСК занял лидирующее положение в структуре синдрома, тем не менее антитела к цитокинам IL-17F и IL22 не обнаружены. В научной литературе

Таблица 2. Выраженность аутоиммунного процесса при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа
Table 2. Severity of the autoimmune process in autoimmune polyanglandular syndrome type 1

Антитела к интерферонам, ферментам и цитокинам	Пациенты				
	№ 1	№ 2	№ 5	№ 6	№ 7
к IFN ω (норма < 15)	**104**	**105**	**99,4**	**98,2**	**99,7**
к IFN α2 (норма < 15)	1,368	1,974	**101,1**	**21,25**	**99,01**
к 21-гидроксилазе надпочечников (норма < 57)	**123**	**820**	**317**	27	51
к SCC при ХНН и гипогонадизме (норма < 184)	8	22	**367**	171	50
к AADC, ассоциированных с хроническим активным гепатитом и витилиго (норма < 89)	**649**	**834**	-54	-26	**983**
к GAD, характерной для аутоиммунного СД (норма < 122)	13	**676**	-33	79	**695**
к IL-17F, участвующему в противогрибковой защите при ХКСК (норма < 258)	-	-	-	-	-
к IL2, участвующему в противогрибковой защите при ХКСК (норма < 277)	-	-	-	-	-
к NALP5 при ГПТ (норма < 65)	43	**1018**	9	10	15
к ТН при алопеции (норма — отр)	-	-	**1134**	-	-

Примечание. Показатели со знаком «минус» говорят об отсутствии аутоиммунного поражения данного органа-мишени в данный период времени. ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность, СД — сахарный диабет, ГПТ — гипопаратиреоз, ХКСК — хронический кожно-слизистый кандидоз; IFN — интерферон, SCC — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина, антиген стероидпродуцирующих клеток надпочечников и яичников, AADC — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, GAD — глютаматдекарбоксилаза, IL — интерлейкин, NALP5 — Nod-подобный рецептор паращитовидных желез семейства NALP, продукт гена *NLRP5*, ТН — тирозингидроксилаза волосяных фолликулов.
Note. Indicators with a 'minus' symbol indicate the absence of an autoimmune lesion of this target organ in a given period of time. CAI — chronic adrenal insufficiency, DM — diabetes mellitus, HPT — hypoparathyroidism, CMCC — chronic mucocutaneous candidiasis; IFN — interferon, SCC — cholesterol side-chain cleavage enzyme, antigen of steroid-producing adrenal and ovarian cells, AADC — aromatic L-amino acid decarboxylase, GAD — glutamate decarboxylase, IL — interleukin, NALP5 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 5, product of the *NLRP5* gene, TH — tyrosine hydroxylase of hair follicles.

имеется информация, что данные антитела могут определяться и у здоровых людей, а при АПГС-1 встречаются в 43–99% случаев. Следовательно, отсутствует прямая связь их наличия с развитием ХКСК [1, 2]. Несмотря на распространенность гипопаратиреоза при АПГС-1, антитела к соответствующему антигену в нашей группе наблюдаемых в высоком титре выявлены только у одного пациента. Возможно, это связано с малочисленностью группы. Однако в других исследованиях частота выявления данных антител составляет от 49 до 68%, т. е. отсутствие антител не позволяет полностью исключить диагноз [5, 7]. У всех пациентов с ХНН антитела к 21-гидроксилазе превышали норму в несколько раз. По данным исследований, антитела к данному ферменту определяются в 78–100% случаев именно при аутоиммунной форме ХНН [1, 2]. Дети с аутоиммунным гепатитом имели, соответственно, повышенные титры антител к AADC. У единственного нашего пациента с алопецией в высоком титре обнаружены антитела к антигену волосяных фолликулов. У двух пациентов (пациенты № 2 и 7) с тяжелым течением заболевания, множественным поражением эндокринных желез были обнаружены антитела к GAD, многократно превышающие референсные значения. Тем не менее на момент проведения исследования нарушений углеводного обмена у них не зафиксировано. Следует отметить, что фермент GAD экспрессируется в клетках нервной системы, и антитела к нему могут определятся при различной ее аутоиммунной патологии [6]. Этот факт объясняет меньшую специфичность антител к GAD для диагностики и прогноза сахарного диабета 1-го типа у пациентов с АПГС-1, но позволяет оптимизировать мониторинг нарушений углеводного обмена у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве наблюдаемых нами случаев аутоиммунный полигландулярный синдром дебютировал кандидозом кожи и слизистых оболочек в возрасте от 1 года до 5 лет. Структура синдрома кроме классической триады была представлена аутоиммунным гепатитом с тяжелым лабильным течением, резистентным к терапии. Определение антител к интерферонам необходимо для верификации стертых форм заболевания. Исследование аутоантител к органам-мишеням позволяет прогнозировать течение заболевания и определять риск развития компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О. И. Краснопёрова http://orcid.org/0000-0002-6081-700X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 5. — С. 22–26. [Orlova E.M., Bukina A.M., Zakharova E.Yu. Clinical polymorphism of an autoimmune poliglandulyarny syndrome 1-type. Role of molecular and genetic diagnostics // Problem of endocrinology. 2005;51(5):22–26. (In Russ).]
2. Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа: Дис. … канд. мед. наук. — Москва; 2005. [Orlova E.M. Genetic bases and clinical options of an autoimmune poliglandulyarny syndrome of the 1st type: [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ).]
3. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (первый опыт в России) // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 5. — С. 9–13. [Orlova E.M., Sozayeva L.S., Pockets M.E., Breivik L., Husbi E. New immunological methods of diagnostics of an autoimmune polyendocrine syndrome 1-type (the first experience in Russia) // Endocrinology Problems. — 2015;61(5):9–13. (In Russ).] doi:10.14341/probl20156159-13.
4. Созаева Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С.43–46. [Sozayeva L.S. New immunological methods of diagnostics of an autoimmune polyendocrine syndrome 1 type // endocrinology Problems. 2015;61(3):43–46. (In Russ).] doi:10.14341/probl201561 343-46.
5. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2014. — № 3. — С.43–52. [Larina A.A., Troshina E.A., Ivanov O.N. Autoimmunnye poliglandulyarny syndromes of adults: genetic and immunological criteria of diagnostics // Endocrinology Problems. 2014;(3):43–52. (In Russ).] doi:10.14341/probl201460343-52.
6. Созаева Л.С. Антитела к интерферонам, цитокинам и органам-мишеням при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа и их прогностическое значение: Дис. … канд. мед. наук. — Москва; 2016. [Sozayeva L.S. Antibodies to interferon, to tsitokina and target organs at an autoimmune poliglandulyarny syndrome of 1 type and their predictive value [dissertation]. Moscow; 2016 (In Russ).]
7. Созаева Л.С., Орлова Е.М., Офтедал Б.Е., Карева М.А., Петеркова В.А., Дедов И.И., Хусби Э.С. Антитела к NALP5 и их значение в развитии гипопаратиреоза у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — № 2. — С. 25–30. [Sozayeva LS, Orlov EM, Oftedal BE, Kareva MA, Peterkova VA, Dedov II, Husbi ES's. Antibodies to NALP5 and their importanse in thedevelopment of a hypoparathyroidism in patients with an autoimmune polyglandular syndrome type 1 // Problem of endocrinology. 2016;62(2):25–30. (In Russ).] doi:1014341/probl201662225-30.
8. Betterle C, et al. Addicon's disease: asyrveyon 633 patientsin Padova. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2013;169(6): 773–784.
9. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. PLoS Med. 2006;3(7):e289. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289.
10. Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmenepoly endocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4389–4397. doi:10.1016jc.2008-0935.
11. Breivik L, Oftedal BEV, Boewolff AS, et al. A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type i interferons in patienrs with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Clin Immunol*. 2014;153(1):220–227. doi:10.1016/j.clim.2014.04.013.

Из истории медицины

Рене-Теофиль-Ясент Лаэннек — изобретатель стетоскопа и основоположник метода инструментальной аускультации

В 1816 г. Лаэннек (1781–1826) получил место врача в госпитале Неккера (Франция). Однажды его вызвали к 19-летней достаточно упитанной девушке, испытывающей боли в области сердца. Лаэннек попытался обследовать ее стандартными методами, но из-за мощного слоя подкожно-жировой клетчатки полученный результат его не удовлетворил. И тут на него снизошло озарение… Он вспомнил недавний случай, увиденный им во время прогулки в осеннем парке парижского Лувра. Мальчишки, игравшие с длинным деревянным шестом, посылали друг другу сигналы: первый из них царапал по одному концу шеста булавкой, а другой, приложив ухо к противоположному, слушал многократно усиленный звук. Ученый вспомнил известный акустический феномен: если примкнуть ухом к одному концу деревянной палки и на эту же палку нанести булавкой царапину с другой стороны, то отчетливо слышен звук на другом конце. Ему пришло в голову, что это физическое свойство может быть полезным. Лаэннек, взяв несколько листов бумаги, свернул их в плотную трубочку и приложил один ее конец к груди больной в области сердца, а другой — к собственному уху. И о, чудо! Он поразился тому, как хорошо проводятся звуки, услышав более четкие и громкие сердцебиения, чем при прикладывании уха непосредственно к грудной клетке, так как звук, проходя по узкой трубке, не рассеивался. Количество и громкость звуков поразили его. На следующий день Лаэннек выслушал таким образом всех пациентов своей больницы — более 100 человек. К вечеру стало ясно, что физиологические изменения внутри организма выдают себя звуками: «Я был удивлен и рад, когда понял, что это позволяет мне слышать биение сердца с гораздо большей ясностью, чем когда-либо. Я сразу понял, что подобное изобретение может стать незаменимым методом исследования»… Оставалось наблюдать, сопоставляя необычные звуки, рождавшиеся в сердце и дыхательных путях, с данными вскрытия.

8 марта 1817 г. Лаэннек первый раз провел исследование «цилиндром», как назывался тогда его «новорожденный» прибор, у 40-летней горничной, госпитализированной с воспалением легких. Дыхательные шумы в некоторых областях не прослушивались. Возможно, это была совсем новая тогда болезнь — отек легких. По мере наблюдения отеки во всех областях тела больной нарастали, пульс делался слабее, конечности холодели, пока 2 июня не наступила смерть. На вскрытии из легких ручьем потек серозный выпот, что и подтвердило диагноз.

Лаэннек применил свое открытие для обнаружения сердечных шумов, изучения различных видов дыхания, крепитации, хрипов в легких и бронхах, флюктуации жидкости при плевритах и перикардитах.

Вот так благодаря случаю появился первый уникальный, надежный и качественный инструмент, а впоследствии и принципиально новая методика опосредованной (непрямой) аускультации, совершившая переворот в диагностике многих заболеваний, активно и эффективно используемая и 200 лет спустя.

(по материалам интернет-ресурсов)

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1695

О.А. Ваземиллер[1], Н.С. Понамарёва[1], Д.М. Чубко[3], И.Ю. Ушаков[2], Н.Ю. Макаревская[3], М.М. Шароглазов[3], Е.В. Басалова[4], Е.П. Кириллова[1], А.Б. Салмина[1], Е.Ю. Емельянчик[1]

[1] Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация
[2] Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Российская Федерация
[3] Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Российская Федерация
[4] Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска, Красноярск, Российская Федерация

Трудный диагноз: острый миокардит или ишемия миокарда у младенца с тромбофилией? Клинический случай

Контактная информация:
Ваземиллер Оксана Александровна, врач-неонатолог, аспирант кафедры педиатрии ИПО
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **e-mail:** oksana.vazemiller@yandex.ru
Статья поступила: 15.11.2016 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

В статье представлена история пациентки первого года жизни с поражением сердца ишемического характера на фоне врожденной тромбофилии и развитием инфаркта миокарда. Этот диагноз в педиатрической практике является казуистикой и с большей вероятностью, чем у взрослых пациентов, приводит к неблагоприятному исходу. Описанный клинический случай обращает внимание педиатров на тревожные симптомы, позволяющие заподозрить тромбофилию у детей первых месяцев жизни.
Ключевые слова: *новорожденный, острый миокардит, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, тромбофилия, тромбоз.*

(***Для цитирования:*** Ваземиллер О.А., Понамарёва Н.С., Чубко Д.М., Ушаков И.Ю., Макаревская Н.Ю., Шароглазов М.М., Басалова Е.В., Кириллова Е.П., Салмина А.Б., Емельянчик Е.Ю. Трудный диагноз: острый миокардит или ишемия миокарда у младенца с тромбофилией? Клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 54–58. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1695)

ВВЕДЕНИЕ

Остро возникшие жизнеугрожающие состояния у новорожденных и детей первого года жизни представляют значительные трудности для диагностики причины и вследствие этого своевременной эффективной коррекции данных состояний. Среди редких и опасных патологий у детей первых месяцев жизни — внезапное появление критической брадикардии с нарушением сократительной функции сердца, резким снижением системного давления и развитием кардиогенного шока. Сочетание данных симптомов в большинстве случаев отражает два больших критерия острого фульминантного миокардита — нарушение ритма и острую сердечную недостаточность. Однако иногда подобная клиническая картина требует проведения дифференциальной диагностики с очень редким состоянием — ишемией или даже инфарктом миокарда вследствие тромбоза артерий коронарного русла [1].

Проблема тромботических заболеваний имеет актуальность в различных отраслях медицины вне зави-

Oksana A. Vazemiller[1], Natal'ya S. Ponamareva[1], David M. Chubko[3], Ivan Yu. Ushakov[2], Natal'ya Yu. Makarevskaya[3], Mikhail M. Sharoglazov[3], Ekaterina V. Basalova[4], Ekaterina P. Kirillova[1], Alla B. Salmina[1], Elena Yu. Emel'yanchik[1]

[1] V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
[2] Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk, Russian Federation
[3] Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health Protection, Krasnoyarsk, Russian Federation
[4] Krasnoyarsk Federal Cardiovascular Surgery Center, Krasnoyarsk, Russian Federation

Difficult Diagnosis: Acute Myocarditis or Myocardial Ischemia in an Infant with Thrombophilia? Clinical Case

The article describes the history of a female patient of the first year of life with ischemic heart disease associated with congenital thrombophilia and the development of myocardial infarction. This diagnosis in pediatric practice is casuistry and leads to an adverse outcome more often than in adult patients. The described clinical case draws attention of pediatricians to the alarming symptoms, which allow to suspect thrombophilia in children of the first months of life.
Key words: *newborn, acute myocarditis, myocardial ischemia, myocardial infarction, thrombophilia, thrombosis.*

(***For citation:*** Vazemiller Oksana A., Ponamareva Natal'ya S., Chubko David M., Ushakov Ivan Yu., Makarevskaya Natal'ya Yu., Sharoglazov Mikhail M., Basalova Ekaterina V., Kirillova Ekaterina P., Salmina Alla B., Emel'yanchik Elena Yu. Difficult Diagnosis: Acute Myocarditis or Myocardial Ischemia in an Infant with Thrombophilia? Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 54–58. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1695)

симости от возраста пациентов. В детском возрасте отклонения в системе гемостаза, приводящие к повышенному риску развития тромбозов, встречаются реже, чем у взрослых больных [2]. По данным Канадского регистра тромбозов, на 10 тыс. госпитализированных детей тромбозы регистрируются в 5 случаях, 95% из них имеют вторичный характер, развиваясь на фоне злокачественных новообразований и гемобластозов, травм и операций, врожденных заболеваний сердца и системных болезней соединительной ткани [2]. Данные о частоте тромбозов у детей первых 6 мес жизни немногочисленны: по мнению P. Monagle и соавт. [2], частота заболевания составляет 5 на 100 тыс. новорожденных, среди наблюдаемых старше 6 мес — 1,9 на 100 тыс. детей в год. Соотношение венозных и артериальных тромбозов у детей составляет 2:1 [2].

Открытие ряда генетически обусловленных дефектов факторов системы гемостаза, предрасполагающих к тромбозу (мутация гена, кодирующего фактор V Leiden, мутация гена протромбина *G20210A*, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T*, полиморфизм гена активатора плазминогена-1, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов и др.), позволило объяснить развитие тромботических эпизодов у детей разного возраста, начиная от раннего неонатального периода, и проводить обоснованную патогенетическую терапию [3]. Особенность генетически обусловленной (первичной) тромбофилии заключается в отсутствии симптомов заболевания в течение нескольких месяцев или лет с клинической манифестацией болезни под влиянием триггеров (инфекций, гипоксии, инвазивных процедур и т. д.) [4].

Наследственная тромбофилия обусловлена изолированными или комбинированными генетическими дефектами, которые проявляются целым спектром нарушений в системе гемостаза. Наиболее изучены первичный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов S и C, тробомодулина), снижение активности фибринолиза (в основном вследствие повышения активности ингибитора активатора плазминогена, PAI-1), аномалии факторов гемокоагуляции (фактора V Leiden, протромбина G20210A), нарушения функции фибриногена в виде снижения чувствительности к естественным антикоагулянтам или фибринолитикам. В качестве частых причин тромбофилий также рассматриваются высокий уровень протромботических факторов (фактор I, фактор VIII), врожденная агрегационная гиперфункция тромбоцитов и гипергомоцистеинемия, нарушающая сосудистый коагулянтный баланс [5–7].

Гипергомоцистеинемия является одной из наиболее распространенных причин гиперкоагуляции [8]. Исследование данного состояния установило ключевую роль фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в метаболизме фолиевой кислоты, высокая концентрация которой предотвращает накопление цистеина. Изучены полиморфизмы генов, которые приводят к снижению функциональной активности MTHFR, вследствие чего уровень гомоцистеина в крови значительно повышается (полиморфизм C677T, особенно в сочетании с другими полиморфизмами и мутациями, например с полиморфизмом A1298C) [8–10]. Риск развития тромбофилий наиболее высок у пациентов, гомозиготных по аллелю T [11]. При этом частота гомозигот по аллелю T гена *MTHFR*, например, в японской популяции составляет около 10–12%, а гетерозигот CT — до 20% [10]. Это указывает на возможность выявления группы риска по развитию тромбофилии по данным молекулярно-генетического исследования с целью профилактики клинической манифестации и осложнений заболевания. Кроме того, в настоящее время проводятся исследования по комбинированному взаимодействию генетических аномалий разных генов, причастных к развитию тромбофилии, что представляет значительный научно-практический интерес [12–14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

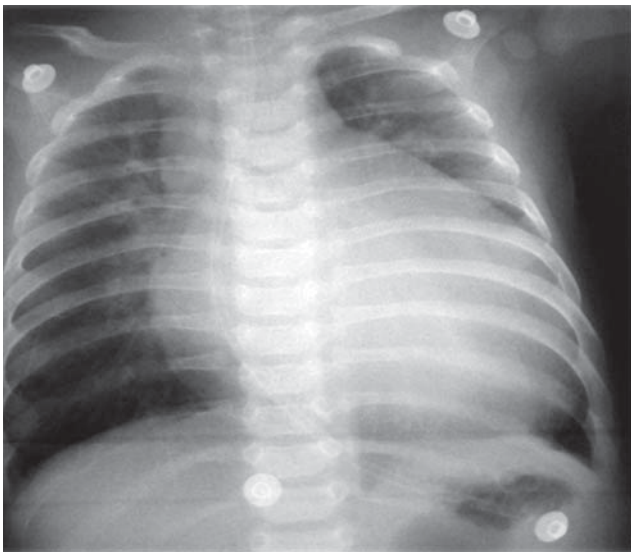
Пациентка Екатерина П. была госпитализирована в реанимационное отделение в возрасте 1 мес 9 сут. Заболела остро, в 09:00 появилась выраженная вялость, одышка, бледность кожного покрова. Была вызвана бригада скорой помощи, от госпитализации родители девочки отказались. Решение о госпитализации родителями было принято только через 4 ч при повторном вызове бригады скорой помощи.

Ребенок от 3-й беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала с токсикозом в I триместре, во II триместре по данным ультразвукового исследования отмечалась низкая плацентация. Роды самостоятельные, с массой 3400 г, оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. Из родильного дома на 4-е сут жизни ребенок был переведен с матерью в отделение патологии новорожденных. В результате клинико-рентгенологического обследования установлен диагноз «Родовая травма шейного отдела спинного мозга (дислокация CI–CIII кпереди) с ишемией в вертебробазилярном отделе. Кефалогематома в правой теменной области. Неонатальная желтуха». На данном этапе наблюдения у ребенка было отмечено быстрое свертывание крови в игле при заборе венозной крови, однако этот симптом остался без дальнейшего анализа. После курса лечения на 24-е сут жизни девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Старший ребенок (мальчик, 3,5 года) здоров, посещает детское дошкольное учреждение.

При поступлении в городскую детскую больницу г. Красноярска, в 13:20, у ребенка наблюдалась картина кардиогенного шока: сознание — сопор, резко выраженная бледность и сероватый колорит кожи и слизистых оболочек, симптом «бледного пятна» — 6 с, сохранена реакция зрачков на свет, гипотония скелетных мышц, одышка (частота дыхательных движений — 80/мин), дыхание поверхностное, ослаблено, брадикардия (частота сердечных сокращений — 56/мин со снижением фракции выброса левого желудочка до 50%; через 1 ч фракция выброса снижается до 20%), увеличение печени до 4 см из-под края реберной дуги, отсутствие мочеотделения с 10:00. В первые сутки госпитализации на электрокардиограмме выявлены амплитудные признаки систолической перегрузки левого желудочка в виде увеличения зубцов R_{V5-6} более 15 мм.

При поступлении в периферической крови отмечены повышение скорости оседания эритроцитов (до 16 мм/ч), лейкоцитоз ($14{,}3\times10^9$/л), лимфоцитоз (до 64%), тромбоцитопения (до 90×10^9/л), повышение активности кардиоспецифических ферментов до 3–5 норм (лактатдегидрогеназа — 2730 Ед/л, креатинфосфокиназа — 1167 Ед/л), азотемия (креатинин — 113 мкмоль/л), гиперферментемия (аланинаминотрансфераза — 84 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 53 Ед/л). Данные изменения были расценены как маркеры вирусной инфекции, деструкции миокарда и полиорганной недостаточности на фоне кардиогенного шока.

Рис. 1. Пациентка Екатерина П.: рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции при поступлении
Fig. 1. Patient Ekaterina P.: Straight chest X-ray on admission



На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1) тень средостения значительно расширена, кардиоторакальный индекс — 67% (кардиомегалия); отмечается обогащение сосудистого рисунка легких. Учитывая острое начало, лимфоцитарный лейкоцитоз и наличие в семье ребенка, который начал посещать детский коллектив, поставлен диагноз «Острый вирусный миокардит, фульминантный дебют. Кардиогенный шок».

С момента поступления была начата аппаратная вентиляция легких, инотропная терапия (добутамин в дозе 10 мкг/кг в минуту), парентеральное питание с переводом на энтеральное (через орогастральный зонд) на 4-е сут, антикоагулянты (надропарин кальций в дозе 100 МЕ/кг в сутки с переходом на 225 МЕ/кг в сутки), коррекция кислотно-щелочного баланса (натрия бикарбонат 3%).

На 2-е сут госпитализации на электрокардиограмме — признаки субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка: подъем сегмента *ST* в отведениях V_{5-6}, в динамике в левых отведениях — отрицательный зубец *T*.

На 7-е сут болезни диагностирован тромбоз левой локтевой вены с развитием некроза тканей предплечья и дистальных фаланг пальцев. Эффекта от консервативной терапии не получено, поэтому на 21-е сут заболевания выполнена некрэктомия с ампутацией всех пальцев кисти и последующей трансплантацией кожного лоскута. Исследование коагулограммы установило значительное снижение содержания естественных антикоагулянтов — антитромбина III (до 11%) и протеина С (0,7 мг/мл).

По результатам молекулярно-генетического исследования, у ребенка присутствуют полиморфизмы, ассоциированные с наследственной тромбофилией: метилентетрагидрофолатредуктаза *MTHFR* 677C>T, метионин синтаза (*MTR*) 2756A>G, метионин-синтаза редуктаза (*MTRR*) 66A>G, интегрин альфа-2 (*ITGA2*) 807C>T, коагуляционный фактор 13 (*FXIII*) 103G>T, ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) -675 5G/4G. С момента получения результатов молекулярно-генетического анализа в качестве конкурирующего диагноза обсуждается ишемия (возможно, инфаркт) миокарда на фоне тромбоза ветвей коронарных артерий.

В течение 5 сут состояние ребенка стабилизировалось, девочка была экстубирована. Через 13 сут со дня поступления в стационар была зафиксирована отчетливая положительная динамика: ребенок в сознании, купирован болевой синдром, кормится через соску сцеженным грудным молоком, частота дыхательных движений — 44/мин, частота сердечных сокращений — 150/мин, печень — +3 см, диурез адекватный. После стабилизации состояния (в возрасте 2 мес 20 сут) ребенок переведен в отделение патологии детей раннего возраста Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства для дальнейшего обследования и лечения. К моменту перевода состояние стабильное, адекватные прибавки в массе тела, периферических отеков нет, рана чистая, кожный лоскут прижился. Однако полости сердца оставались расширенными, фракция выброса левого желудочка — в пределах 35–40%. Получала поддерживающую терапию по поводу сердечной недостаточности (каптоприл в дозе 1 мг/кг в сутки + спиронолактон по 3 мг/кг в сутки), под контролем гемостаза — антикоагулянтную терапию (варфарин в дозе 0,2 мг/кг в сутки).

Через 4 сут после перевода присоединилась кишечная дисфункция, стул до 7 раз/сут (без патологических примесей) при нормальной температуре тела, что вызвало ухудшение состояния ребенка с развитием острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: развитие тахипноэ до 80/мин, появление стойкой пароксизмальной тахикардии с частотой сердечных сокращений 220–300/мин, быстрое снижение фракции выброса до 19%, повышение уровня Д-димера до 2349 нг/мл (в 587 раз выше нормы), снижение содержания протеина С до 43%. На рентгенограмме — грудная клетка бочкообразной формы, легочный рисунок обогащен в медиальных зонах, нечеткий, прогрессирует кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 72%). Тахикардия была купирована в ходе инфузии карведилола в дозе 0,2 мг/кг в течение 8 ч; на фоне терапии пребиотиками уменьшилась частота стула, состояние ребенка улучшилось.

Через 12 сут от данного эпизода — повторное ухудшение состояния, связанное с присоединением респираторной инфекции (острая респираторная инфекция, бронхиолит): появились выраженная бледность кожи, одышка, тахикардия (до 200 уд./мин), приступообразный малопродуктивный кашель, позывы на рвоту, снижение фракции выброса до 11%, нарастание уровней маркеров гиперкоагуляции. Проводились непрерывная инфузия инотропов, карведилола, кислородотерапия через маску, коррекция гемостаза с помощью варфарина под контролем международного нормализованного отношения. Несмотря на проводимую терапию, на 4-е сут респираторной инфекции констатирована биологическая смерть. Оценка степени поражения коронарного русла и русла легочной артерии стала невозможной вследствие категорического отказа родителей от аутопсии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбофилия — наследственное заболевание свертывающей системы, манифестирующее при развитии острых инфекционных болезней под влиянием гипоксии или в результате действия других негативных факторов, нарушающих коагуляционный баланс. У плода и новорожденного ребенка защиту от тромбозов обеспечивает

относительное снижение факторов II, VII, IX и X. Однако у детей с острыми заболеваниями, тяжелой гипоксией равновесие свертывания и фибринолиза нарушается. Этому в значительной мере способствует относительный дефицит протеина С, плазминогена и антитромбина [15]. Мощным триггером является катетеризация сосудов. В настоящее время отсутствуют рекомендации по проведению скрининга тромбофилии у новорожденных детей, не имеющих симптомов обширного тромбоза [15, 16], что затрудняет раннее выявление больных и профилактику развития тяжелых проявлений болезни.

Данный клинический случай является примером диагностики тромбофилии по факту развития ишемии миокарда (на фоне острого миокардита), а также формирования венозного тромбоза после катетеризации периферической вены. Выявленные полиморфизмы в генах *MTHFR* (677C>T), *MTR* (2756A>G), *MTRR* (66A>G) определяют высокий риск развития тромбозов, а также вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Кроме того, данные полиморфизмы способствуют резкому снижению синтеза ферментов фолатного цикла, при этом в крови повышается уровень гомоцистеина, который оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий, определяя высокий риск развития тромбозов. Ген коагуляционного фактора XIII (*FXIII*) кодирует синтез фермента фибриназы, ответственного за полимеризацию мономеров фибрина в присутствии ионов кальция, что способствует развитию геморрагических осложнений на фоне гипокоагуляции, однако наличие данного полиморфизма не обеспечило достижения коагуляционного равновесия. Ген *PAI-1* (-675 5G/4G) кодирует синтез эндотелиального ингибитора активатора плазминогена-1 — одного из компонентов фибринолитического звена гемостаза. Данный белок подавляет активность тканевого активатора плазминогена-1 (PLAT), потенцирующего образование плазмина, который, в свою очередь, расщепляет фибрин тромба. Выявленный у больной аллельный вариант гена *PAI-1* -675 4G повышает уровень продукции PAI-1 в крови, что приводит к подавлению фибринолитической активности крови и способствует формированию внутрисосудистых тромбов. Величина относительного риска тромбозов при наличии только этого полиморфизма достигает 1,7 [18].

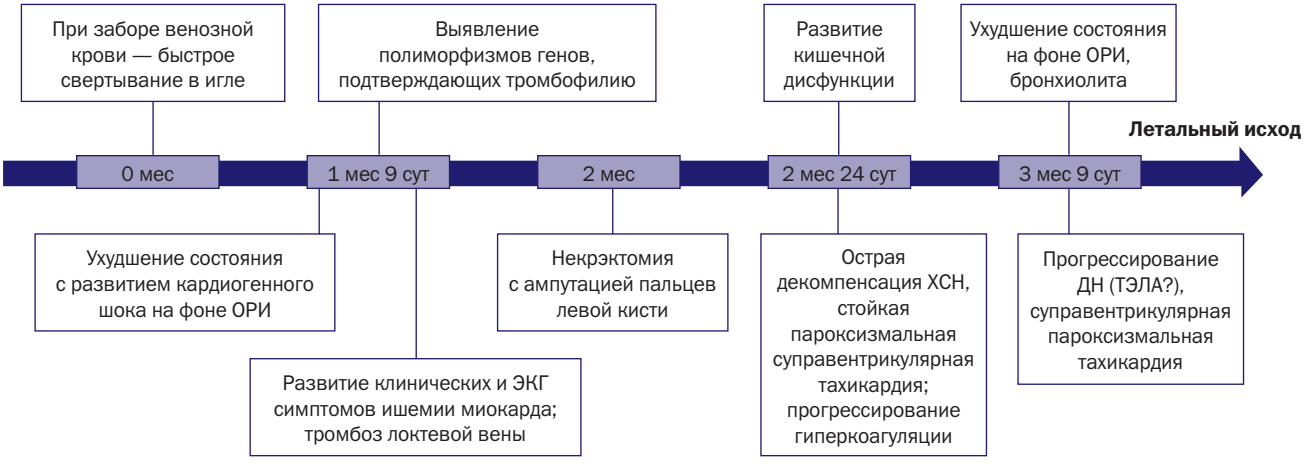
Мы предположили, что в данном случае пусковым фактором развития тромбоза явилась инфекция; учитывая сохраняющуюся в течение всего периода наблюдения тяжелую сердечную недостаточность, высоковероятным было диффузное воспалительное повреждение миокарда, включая проводящую систему сердца (рис. 2).

По результатам анализа развития заболевания у ребенка, в качестве первопричины острой сердечной недостаточности не исключен тромбоз ветвей коронарных артерий с комбинацией нескольких патологических полиморфизмов генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией. Тем не менее диагноз «Инфаркт миокарда» в педиатрической практике, особенно у ребенка первых месяцев жизни, устанавливается крайне редко и, как правило, посмертно.

Вопрос о возможности предотвращения неблагоприятного исхода заболевания остается открытым. С одной стороны, факт ускоренного свертывания крови при заборе в периоде новорожденности оказался без должного внимания, что отсрочило обследование ребенка и выявление тромбофилии. Однако, согласно наблюдению детей с первичными и вторичными тромбофилиями, исходы в большей степени определяются не объемом поражения, а локализацией тромбов, причем наиболее опасными являются тромбоз вен портальной системы, церебральных и коронарных артерий [19]. Следовательно, несмотря на адекватную терапию, обеспечившую улучшение состояния ребенка в течение 3 нед, наслоение инфекционных заболеваний определило прогрессирование поражения левых отделов сердца с вовлечением малого круга кровообращения вследствие относительной недостаточности митрального клапана и массивной митральной регургитации, результатом которой стала тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Недостаточная изученность наследственной тромбофилии у детей, особенно у новорожденных, привлекает внимание врачей-исследователей к данной проблеме и определяет важность проведения клинических и фун-

Рис. 2. Пациентка Екатерина П.: история развития заболевания
Fig. 2. Patient Ekaterina P.: Disease development history



Примечание. ОРИ — острая респираторная инфекция, ЭКГ — электрокардиография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДН — дыхательная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.
Note. ARI — acute respiratory infection, ECG — electrocardiography, CHF — chronic heart failure, RF — respiratory failure, PE — pulmonary embolism.

даментальных исследований проблемы. В рамках этой работы анализ каждого клинического случая дополняет знания педиатров и понимание стратегии ведения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание 6 генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием и снижением фибринолитической активности, определило неблагоприятное течение миокардита с поражением коронарных сосудов и летальный исход заболевания. Наиболее вероятным ключевым фактором прогрессирования дыхательной и сердечной недостаточности и наступления летального исхода было развитие тромбоэмболии коронарных сосудов и мелких ветвей легочной артерии при вирусном поражении нижних дыхательных путей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О.А. Ваземиллер http://orcid.org/0000-0001-9962-7476

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В., и др. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших гипоксию // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001. — Т. 46. — № 2. — С. 8–12. [Simonova LV, Kotlukova NP, Gaidukova NV, et al. Sindrom dezadaptatsii serdechno-sosudistoi sistemy u novorozhdennykh, perenesshikh gipoksiyu. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2001;46(2):8–12. (In Russ).]
2. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763–766. doi: 0.1203/00006450-200006000-00013.
3. Алексеев Н.А. *Геморрагические диатезы и тромбофилии.* — СПб.: Гиппократ; 2005. — С. 516–556. [Alekseev NA. *Gemorragicheskie diatezy i trombofilii*. St. Petersburg: Gippokrat; 2005. p. 516–556. (In Russ).]
4. Моргунова М.А., Курилова И.В., Лужина И.И., и др. Тромбофилии детского возраста // *Гематология и трансфузиология*. — 2009. — Т. 54. — № 1 — С. 40. [Morgunova MA, Kurilova IV, Luzhina II, et al. Trombofilii detskogo vozrasta. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009;54(1):40. (In Russ).]
5. Albisetti M, Moeller A, Waldvogel K, et al. Congenital prothrombotic disordes in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol*. 2007;117(3):149–155. doi: 10.1159/000097462.
6. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(3):159–164 doi: 10.1097/00043426-200103000-00007.
7. El-Karaksy H, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol*. 2004;83(11):712–715. doi: 10.1007/s00277-004-0921-4.
8. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11(2):114–128. doi: 10.1007/s11936-009-0012-x.
9. Lanzkowsky P, editor. *Manual of pediatric hematology and oncology*. London: Elsevier Academic Press; 2005. p. 856.
10. Miyaki K. Genetic polymorphisms in homocysteine metabolism and response to folate intake: a comprehensive strategy to elucidate useful genetic information. *J Epidemiol*. 2010;20(4):266–270. doi: 10.2188/jea.je20100042.
11. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И., Момот А.П. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2002. — № 2 — С. 51–55. [Barkagan ZS, Tsyvkina LP, Kostyuchenko GI, Momot AP. Classification, molecular mechanisms and new diagnostic methods of thrombophilic states. *Siberian scientific medical journal*. 2002;(2):51–55. (In Russ).]
12. Папаян Л.П., Кобилянская В.А., Шейдина А.М. и др. Изменения в системе гемостаза у больных с наследственной тромбофилией, обусловленной мутацией фактора V свертывания крови (фактор V Лейден) // *Терапевтический архив*. — 2001. — Т. 75. — № 7 — С. 47–51. [Papayan LP, Kobilyanskaya VA, Sheidina AM, et al. Izmeneniya v sisteme gemostaza u bol'nykh s nasledstvennoi trombofiliei, obuslovlennoi mutatsiei faktora V svertyvaniya krovi (faktor V Leiden). *Ter arkh*. 2001;75(7):47–51(In Russ).]
13. Franco RF, Reitsma PH. Geneticrisk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001;109(4):369–384.
14. Gardner J. Factor V Leiden with deep venous thrombosis. *Clin Lab Sci*. 2003;16(1):6–9.
15. Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol*. 2008;33(1):52–65. doi: 10.1053/j.semperi.2008.10.007.
16. Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of postnatal thromboses. *J Perinatol*. 2009;29(7):467–478. doi: 10.1038/jp.2009.14.
17. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003;146(6): 948–957. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2.
18. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol*. 2002;71(2):89–93. doi: 10.1002/ajh.10192.
19. Шершакова Е.А., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., и др. Тромбозы у детей с онкогематологическими заболеваниями // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2012. — № 2 — С. 18–21. [Shershakova EA, Bronin GO, Vysotskaya TA, et al. Thrombosis in children with hematological melignancies. *Bulletin of RSMU*. 2012;(2):18–21. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1696

С.С. Дерябина[1, 2, 3], И.А. Тузанкина[2, 3, 4], Е.В. Власова[4], М.А. Болков[2, 3], В.Н. Шершнёв[3, 5]

[1] Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Российская Федерация
[2] Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Российская Федерация
[3] Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация
[4] Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация
[5] Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Российская Федерация

Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далéко или завтрашняя реальность?

Контактная информация:
Дерябина Светлана Степановна, заведующая лабораторией молекулярной диагностики КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка», младший научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УрО РАН, младший научный сотрудник Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
Адрес: 620041, Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52, **тел.:** +7 (343) 374-31-10, **e-mail:** ssderyabina@gmail.com
Статья поступила: 18.02.2017 г., **принята к печати:** 27.02.2017 г.

Массовое обследование новорожденных в России на пять наследственных заболеваний не отвечает требованиям, предъявляемым мировым сообществом к программе неонатального скрининга. Успехи в развитии лабораторных диагностических технологий, активное внедрение в медицинскую практику достижений генетики и молекулярной биологии дают возможность пересмотра списка нозологий, входящих в национальную программу неонатального скрининга путем замены заболевания либо включения новых нозологий. В статье обсуждается возможность включения в программу скрининга новорожденных в России генетического тестирования на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность. Обсуждаются результаты ретроспективного исследования маркеров наивных Т и В лимфоцитов — TREC и KREC — в группе детей с иммунозависимой патологией, развившейся на первом году жизни.
Ключевые слова: *тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, первичный иммунодефицит, неонатальный скрининг, TREC, KREC.*

(***Для цитирования:*** Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., Болков М.А., Шершнёв В.Н. Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далéко или завтрашняя реальность? *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (1): 59–66. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1696)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения первичных иммунодефицитов, наблюдаемый в последнее время во многих странах мира, большая часть российских больных с тяжелыми формами иммунной недостаточности умирают недиагностированными [1–3]. Как и для всех редких заболеваний, основной проблемой первичных иммунодефицитов в Российской Федерации является гиподиагностика, обусловленная как отсутствием настороженности специалистов первичного звена, особенно педиатров, так и малодоступностью современных методов молекулярно-генетического анализа в повседневной клинической практике.

Особенностью клинических проявлений первичной иммунной недостаточности является то, что они неспецифичны для конкретных нозологических форм: это могут быть симптомы банальных инфекций бронхолегочной системы, ЛОР-органов или кожи. Настораживающим фактором в этом случае служит необычно тяжелое или атипичное течение заболевания, а также отсутствие ответа на стандартные терапевтические воздействия [3]. Первичные иммунодефициты могут иметь маски гастроинтестинальных симптомов, аутоиммунных проявлений, злокачественных новообразований [4].

Наиболее опасной среди первичных иммунодефицитов признана группа тяжелых комбинированных иммунодефицитов (или тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, ТКИН). При этой патологии наблюдается выраженная недостаточность клеточно-опосредованного иммунитета. У детей резко снижено количество лимфоцитов в лимфоидной ткани. Тимус имеет вид фетального органа, сохраняя эндодермальные стромальные клетки, но лимфоидные стволовые клетки в нем практически отсутствуют. Таким образом, иммунная система этих пациентов не способна противостоять различным инфекционным агентам, что приводит к раннему развитию рецидивирующих инфекционных заболеваний, в том числе генерализованной БЦЖ-инфекции, и быстрому летальному исходу [5].

Единственным эффективным методом лечения больных с ТКИН является трансплантация клеток костного мозга, в настоящее время — гемопоэтических стволовых клеток. Эффективность этой процедуры напрямую зависит от возраста пациента: общая выживаемость через 5 лет после трансплантации составляет более 94%

у детей с ТКИН, прооперированных в возрасте до 3,5 мес, при условии отсутствия инфекционных процессов на протяжении этого срока. До недавнего времени дети, подвергшиеся пересадке клеток костного мозга в возрасте старше 3,5 мес и пережившие активный инфекционный процесс, имели немногим более 50% общей выживаемости [6].

Более 10 лет назад усилиями Европейского общества иммунодефицитных состояний (European society for immunodeficiencies, ESID) был создан европейский регистр больных первичными иммунодефицитами, который объединил 26 государств и включил в себя более 10 тыс. человек из национальных регистров этих стран [7]. В 2014 г. регистр включал данные уже 19 тыс. пациентов с диагнозом первичного иммунодефицита из 126 зарегистрированных на территории Европы центров первичных иммунодефицитов [8].

В Российской Федерации, по данным региональных регистров, на учете у иммунологов состоит около 1,5 тыс. пациентов с диагнозом «Первичный иммунодефицит», хотя, по мнению специалистов, реальное количество таких больных на порядок выше [3, 9]. По словам заведующей отделением иммунологии ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва доктора медицинских наук, профессора А. Ю. Щербины, «в России ежегодно рождается около 200 детей с первичным иммунодефицитом» [10].

Отсутствие точного диагноза у таких больных означает безвозвратную потерю времени для назначения адекватной патогенетически обоснованной терапии, развитие необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, невозможность вернуть человека на иной, качественно новый уровень жизни [5, 11].

Благодаря возросшему в последнее время вниманию к данной проблеме со стороны Всемирной организации здравоохранения и международных медицинских организаций (ESID, JProject*, JMF**) отмечается постепенное исчезновение «диагностического провала» среди больных первичными иммунодефицитами за счет появления надежных методов диагностики тяжелой комбинированной иммунной недостаточности [12, 13]. Во многих странах мира разрабатываются и внедряются в национальные программы массового обследования новорожденных новые, более эффективные методы скрининга иммунодефицитных состояний. Тем самым подчеркивается значительный потенциал этой превентивной стратегии здравоохранения [12, 13].

К настоящему времени неонатальный скрининг на ТКИН полностью реализован в 41 штате США (данные Jeffrey Modell Foundation по состоянию на сентябрь 2016 г.) и находится в стадии разработки еще в нескольких других штатах. Израиль также выполняет скрининг на ТКИН в рамках государственной программы [14], несколько пилотных проектов осуществляются в странах Европы, Ближнего Востока и Азии [15–17].

Поскольку в России эпидемиологических исследований на ТКИН не проводилось, популяционная частота заболеваний этой группы остается неизвестной. Кроме того, отсутствуют данные по фенотипическим и генотипическим особенностям российских пациентов с первичными иммунодефицитами, что затрудняет создание и планирование эффективной комплексной системы превентивных мероприятий по дифференциальной, пресимптоматической и пренатальной диагностике этих заболеваний.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В РОССИИ И В МИРЕ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг, — самый простой и перспективный метод для раннего обнаружения тяжелой наследственной патологии. Начавшись в США в 60-х годах прошлого столетия с биохимического теста на выявление фенилке-

Svetlana S. Deryabina[1, 2, 3], Irina A. Tuzankina[2, 3, 4], Elena V. Vlasova[4], Mikhail A. Bolkov[2, 3], Viktor N. Shershnev[3, 5]

[1] Medical Center «Health Care of Mother and Child», Ekaterinburg, Russian Federation
[2] Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation
[3] Ural Federal University n.a. 1st President of Russian Federation B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation
[4] Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russian Federation
[5] Institute of Industrial Ecology, Ekaterinburg, Russian Federation

Neonatal Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Russia: Glorious Future or Tomorrow's Reality?

Mass screening of newborns in Russia for five hereditary diseases does not meet the requirements of the world community for the neonatal screening program. Success in the development of laboratory diagnostic technologies and active introduction of achievements in genetics and molecular biology into medical practice allow for the revision of the list of nosologies included in the national neonatal screening program by replacing the disease or adding new nosologies. The article discusses the possibility of including genetic testing for severe combined immune deficiency in the Newborn Screening Program in Russia. The results from a retrospective study of markers of naive T- and B-lymphocytes (TREC and KREC) in the group of children with immuno-dependent pathology developed in the first year of life are discussed.

Key words: *severe combined immune deficiency, primary immunodeficiency, neonatal screening, TREC, KREC.*

(***For citation:*** Deryabina Svetlana S., Tuzankina Irina A., Vlasova Elena V., Bolkov Mikhail A., Shershnev Viktor N. Neonatal Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Russia: Glorious Future or Tomorrow's Reality? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 59–66. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1696)

* Долгосрочная информационная кампания, инициированная Восточноевропейским центром педиатрической и инфекционной иммунологии (ECE IPI CTR) в сотрудничестве с отделением инфекционной и педиатрической иммунологии Университета в Дебрецене (Венгрия), имеющая своей целью проведение встреч специалистов в области диагностики, лечения и ведения регистра больных с первичными иммунодефицитами.

** Международная некоммерческая организация (Jeffry Modell Foundation, США) для поддержки фундаментальных и клинических исследований в области первичных иммунодефицитов. Основана V. и F. Modell в память об их умершем сыне.

тонурии [18], эта технология получила широкое распространение в политике национального здравоохранения большинства стран мира. В мае 2000 г. комитет общественной и профессиональной политики Европейского общества генетики человека (European society of human genetics, ESHG) опубликовал разработанную экспертами 15 европейских стран систему правил, стандартов и мер безопасности для организации и проведения генетических скрининговых программ [19]. В числе критериев, необходимых для включения болезни в программу скрининга указано, что она должна иметь четко очерченные клинические и биохимические проявления, представлять собой значимую проблему с высокой вероятностью наступления инвалидизации и смертности в случае позднего выявления, встречаться с частотой не менее 1:10 000–15 000 новорожденных, иметь приемлемую и корректную для пациента и общества процедуру скрининга, а также готовое, апробированное лечение, эффективное на доклиническом этапе [19–21].

На сегодняшний день программы неонатального скрининга внедрены более чем в 50 государствах мира и насчитывают около 50 скринируемых наследственных заболеваний (нозологий) [22].

Необходимо признать, что ни в Европе, ни в США — первой стране мира, внедрившей массовое обследование, в настоящее время не существует достаточно обоснованного подхода к ранжированию скринируемых наследственных болезней. Работы специалистов по изучению программ неонатального скрининга в различных странах показали значительную гетерогенность списка скринируемых нозологий и многообразие самой организационной структуры существующего тестирования [22].

Массовое обследование новорожденных в Российской Федерации началось в середине 80-х годов с исследования на фенилкетонурию. С середины 90-х годов в программу скрининга был включен врожденный гипотиреоз, а с 2006 г. еще 3 дополнительных нозологии — галактоземия, муковисцидоз и адреногенитальный синдром [23]. В 2012 г. в связи с приобретением тандемного масс-спектрометра в Свердловской области был запущен проект расширенного неонатального скрининга, в котором к основным 5 наследственным болезням обмена было добавлено еще 11 [24].

Метод тандемной масс-спектрометрии имеет значительные преимущества по сравнению с предыдущими биохимическими технологиями, так как заметно уменьшает время, необходимое для обработки образцов, и может выявлять широкий спектр патологических состояний, связанных с нарушением метаболических процессов в организме, путем анализа одной капли крови [25]. Однако вопрос целесообразности автоматического включения в программу скрининга наследственных нарушений метаболизма до сих пор обсуждается мировой и российской научной общественностью [25, 26].

В Свердловской области за период 2012–2014 гг. тестирование на генетические заболевания обмена веществ методом тандемной масс-спектрометрии прошли более 150 тыс. новорожденных, выявлено 9 больных по 7 различным нозологиям. Таким образом, суммарная частота выявления патологии по 16 наследственным заболеваниям в популяции Свердловской области составила 1 случай на 1130 детей, рожденных живыми (при среднем общероссийском показателе 1 больной ребенок на 1000) [27].

С 2015 г. массовый скрининг на наследственные болезни обмена в Свердловской области заменен на селективный. Теперь, согласно протоколу проведения обследования детей на наследственные болезни обмена, тестированию методом тандемной масс-спектрометрии подлежат «дети отделений патологии новорожденных, палат интенсивной терапии и реанимационных отделений, по показаниям — дети инфекционных, гастроэнтерологических, неврологических, педиатрических, эндокринологических отделений» [28].

Непродолжительное время массового обследования, а также финансовые трудности, приводящие к периодическим остановкам реализации программы систематического скринирования новорожденных, не позволили сделать научно обоснованных выводов о частоте распространения отдельных форм наследственных болезней обмена в популяции. Однако полученный опыт проведения расширенного неонатального скрининга способствовал пониманию того, что на современном этапе массовое скринирование новорожденных только по 5 заболеваниям не отвечает требованиям, предъявляемым мировым сообществом к программе неонатального скрининга [22, 25]. Оставаться на достигнутом уровне применения политики скринирования населения на генетическую патологию означает неминуемую остановку в развитии всей системы национального здравоохранения. Сегодняшние успехи в развитии лабораторных диагностических технологий и активное внедрение в медицинскую практику достижений генетики и молекулярной биологии позволяют говорить о возможности расширения спектра скринируемых врожденных и наследственных заболеваний в России.

Наследственные заболевания — кандидаты на включение в национальную программу неонатального скрининга

На сегодняшний день имеется несколько заболеваний, рассматриваемых в качестве кандидатов для включения в российскую программу скрининга новорожденных. Три из них [недостаточность биотинидазы (Biotinidase deficiency, BTD), дефицит средне- и длинноцепочечной ацетил-коэнзим А-дегидрогеназ (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD; Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD)] относятся к наследственным болезням обмена, выявляемым с помощью метода тандемной масс-спектрометрии, четвертый кандидат [тяжелый комбинированный иммунодефицит (Severe combined immunodeficiency, SCID, или ТКИН)] — из группы первичных иммунодефицитов. Все упомянутые заболевания присутствуют в программах неонатального скрининга ряда стран [12, 22], в некоторых государствах вопрос о необходимости их включения в программу неонатального скрининга находится в стадии рассмотрения [29].

Однако необходимо понимать, что диагностическая процедура — это только первый этап программы неонатального скрининга — полномасштабной системы мероприятий, включающей в себя, помимо диагностики, обязательное генетическое консультирование семьи, дополнительные лабораторные или клинические исследования для подтверждения (исключения) диагноза, обеспечение больного ребенка лекарственными препаратами, постоянное мониторирование его состояния и т. п. [19].

В настоящее время ни одна из трех наследственных болезней обмена, рассматриваемых в качестве кандидатов на включение в список обязательного скринирования, не имеет доказательной базы в виде результатов научных исследований с указанием предполагаемой частоты и четкими пояснениями необходимости проведения тестирования населения на данное заболевание.

Согласно полученным суммарным результатам скрининга (как массового, так и селективного), распростра-

ненность заболеваний с дефектами митохондриального β-окисления (MCAD, LCHAD) является достаточно низкой среди популяции Свердловской области, что совпадает с общероссийскими данными (частота дефицита среднецепочечной ацетил-коэнзим А-дегидрогеназы оценивается как 1:58 000, длинноцепочечной ацетил-коэнзим А-дегидрогеназы — 1:280 000) [30].

Предполагаемая частота третьего кандидата — недостаточности биотинидазы — составляет 1:35 000–40 000 новорожденных [31, 32], однако в Российской Федерации до сих пор не зарегистрирован биотин — основное лекарственное средство для лечения дефицита биотинидазы. Это ставит под сомнение целесообразность включения данной нозологии в национальную программу неонатального скрининга в ближайшее время [32, 33].

Тестирование на ТКИН — первое исследование в практике неонатального скрининга, основанное на анализе ДНК ребенка, — является самой серьезной и тяжелой формой первичных иммунодефицитов [12, 13]. С целью получения фактов, способствующих теоретическому и практическому обоснованию необходимости внедрения неонатального скрининга на ТКИН и другие формы первичных иммунодефицитов, в Свердловской области была проведена научная работа, результаты которой мы предлагаем рассматривать как основной аргумент для доказательства актуальности проведения подобных исследований в популяционном масштабе.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ: ПЕРВООЧЕРЕДНЫЕ ЗАДАЧИ СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Повышенная восприимчивость новорожденных к инфекции зачастую является общей проблемой в неонатологии и по праву считается одной из самых главных уязвимостей ребенка в неонатальный период жизни. Согласно текущей статистике, инвазивные неонатальные инфекции являются причиной почти 36% случаев ежегодной ранней младенческой смертности [34]. Выжившие после сепсиса новорожденные имеют повышенный риск длительного пребывания в стационаре, развития бронхолегочной дисплазии и плохо корригируемых отклонений в психомоторном развитии [34, 35].

Результаты недавних исследований [36] ясно показывают, что «зерно» различных иммунологически опосредованных заболеваний, впервые проявляющихся в зрелом возрасте, закладывается в раннем послеродовом периоде жизни. Именно на протяжении этого периода иммунная система новорожденного подвергается тонкой самонастройке с помощью различных функциональных «клавиш» и в условиях прямой стимуляции факторами окружающей среды [36, 37].

Ежегодно в Свердловской области в консультации специалиста-иммунолога нуждаются около 15 тыс. детей с патологическими нарушениями функционирования иммунной системы, нередко находящиеся уже в состоянии крайней тяжести по причине манифестации инфекционных, воспалительных, аутоиммунных и пролиферативных проявлений иммунозависимой патологии (данные не опубликованы).

Особого внимания заслуживают дети, родившиеся на малом сроке гестации (до 32 нед) или с экстремально низкой массой тела. Распространенность сепсиса новорожденных обратно коррелирует с гестационным возрастом и массой тела при рождении [35]; следовательно, дети, рожденные преждевременно, могут быть отнесены к группе риска по развитию инфекций. Поскольку состояние иммунодефицита у недоношенных детей не подвергалось всесторонней оценке до начала скринирования на данную патологию, в настоящее время такие дети рассматриваются как имеющие повышенный риск развития инфекций и требуют соответствующих условий выхаживания [37, 38]. В этом контексте незрелость иммунной системы как фактор, имеющий временный эффект, обусловленный гестационным возрастом, трудноотделим от специфических факторов, связанных с состоянием здоровья недоношенных новорожденных: врожденных аномалий, инфекционных, эндокринных осложнений и нарушений обмена веществ [36]. Поэтому крайне важно иметь алгоритм уточнения дефектных механизмов, лежащих в основе иммунных реакций у новорожденных, который будет способствовать раннему распознаванию пациентов с врожденной иммунной недостаточностью.

Количественная оценка TREC в диагностике тяжелой комбинированной иммунной недостаточности

Одним из современных и перспективных методов оценки пролиферации лимфоцитов является определение кольцевых структур ДНК (TREC и KREC), образующихся при реаранжировке Т- и В-клеточного рецепторов лимфоцитов и содержащих определенные константные последовательности нуклеотидов, по которым их можно обнаружить [39, 40].

Молекула TREC (T-cell receptor excision circle) — это побочный продукт Т-клеточной дифференциации, происходящей в тимусе во время формирования Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) [39]. Суть генетической рекомбинации, приводящей к формированию зрелых генов на основе предсуществующих генетических сегментов (V — вариабельного, D — формирующего разнообразие, J — соединительного), состоит в сближении случайных сегментов, а после двойных разрывов ДНК — в сшивке этих сегментов с формированием зрелого *V*-гена. При этом генетический материал, расположенный между ними (который и называется TREC), образует петлю, вырезается и замыкается в кольцо. Данная эписомальная структура ДНК образуется на конечном этапе дифференцировки Т клеток, встречается в 70% всех тимоцитов, экспрессирующих αβ-TCR, стабильна и не реплицируется во время митоза, что позволяет использовать ее в качестве суррогатного маркера адекватной аутологической пролиферации Т лимфоцитов [12, 13, 40].

Количество копий TREC в образце ДНК измеряется с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и отражает число наивных Т клеток, вышедших из тимуса в кровоток. Здоровые новорожденные имеют приблизительно 1 TREC на 10 Т клеток, что отражает высокий уровень наивных Т лимфоцитов в крови, в то время как дети более старшего возраста и взрослые имеют примерно 1 на 100 или 1000 Т клеток, что связано с «разбавлением» Т-клеточного пула путем митотического деления [40]. Новорожденные дети с ТКИН имеют очень низкие или неопределяемые уровни TREC [12, 13, 41]. Именно это позволяет выявлять заболевание на первой неделе жизни ребенка — задолго до манифестации клинических проявлений болезни.

Скрининг-тест на определение TREC является высокочувствительным, специфичным и экономически эффективным методом массового обследования новорожденных [42]. Любой генетический дефект, который нарушает развитие Т клеток, индуцирует их апоптоз или блокирует их дифференцировку в тимусе, приводит к Т-клеточной лимфопении и низкому уровню TREC. Таким образом, количественная оценка уровня TREC позволяет выявить

детей с типичной ТКИН, а также с другими заболеваниями, затрагивающими численность и функционирование Т-клеточного звена иммунной системы (например, синдром Ди Джорджи или синдром Чардж) [12, 43].

KREC в качестве универсального маркера В-клеточной пролиферации

Проблема идентификации больных с В-клеточными дефектами иммунной системы, приводящими к развитию не менее тяжелых и угрожающих жизни состояний (агаммаглобулинемия Брутона, гипериммуноглобулинемия М, ТКИН с отсутствием В клеток), в настоящее время решается скринированием на KREC (Kappa-deleting recombination excision circle) [13, 44].

KREC — аналог кольцевой молекулы TREC, образуемой в процессе созревания В клеток в костном мозге. Формирование разнообразия В-клеточного рецептора легких цепей иммуноглобулинов [V(D)J — рекомбинация IGK-локуса] приводит к образованию эксцизионных колец KREC. Кодирующая часть рекомбинантной последовательности (Coding joint) остается при этом в геноме, предотвращая последующие перестройки в локусе IGK, а сигнальный элемент (Signal joint KREC) вырезается, замыкается в кольцо и остается в клетке в виде экстрахромосомной единицы ДНК. Как и в случае TREC, KREC не может реплицироваться в клетке, является стабильной структурой и встречается более чем в 50% В лимфоцитов [13, 44, 45].

Тестирование новорожденных на KREC потенциально полезно для выявления больных с дефектами раннего созревания В клеток в костном мозге, поскольку позволяет незамедлительно начать заместительную терапию иммуноглобулинами. Основной целью заместительной терапии является профилактика бактериальных инфекций, предотвращение повреждений внутренних органов больного и повышение качества его жизни [46]. Кроме того, введение иммуноглобулинов экономически оправдано, так как снижает число госпитализаций и обращений к экстренным службам медицинской помощи, позволяет избежать назначения дорогостоящих антибиотиков и пропуска рабочего времени школьниками и работающими взрослыми [46, 47].

Большим преимуществом является возможность комбинировать тесты на TREC и KREC в реакции мультиплексной полимеразной цепной реакции [13]. Такая комбинация тестов позволяет обнаруживать суммарно больше первичных иммунодефицитов, чем при отдельном тестировании TREC или KREC, благодаря чему появляется возможность на основании результата скрининга своевременно приступать к адекватной патогенетически обоснованной терапии больных детей, что в конечном итоге приведет к снижению заболеваемости и младенческой смертности, обусловленным данными нозологиями [13].

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Тестирование на ТКИН в Свердловской области и предпосылки внедрения в программу неонатального скрининга

В ходе пилотного исследования, выполненного нашей группой в 2014–2016 гг., было проведено определение TREC и KREC в сухих пятнах крови, взятой на тест-бланки для неонатального скрининга у детей с клиническими проявлениями первичного иммунодефицита на первом году жизни. Исследование проводили с помощью отечественной мультиплексной тест-системы TREC&KREC, разработанной в Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск) и Новосибирском государственном исследовательском университете совместно с ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 (ДГКБ № 9) им. Г.Н. Сперанского (Москва) [48].

В исследование включали архивные тест-бланки с пятнами сухой крови детей, развивших лимфопению на первом году жизни, имевших случаи тяжелых инфекций в анамнезе, а также пациентов с врожденными пороками развития. В общей сложности нами было проанализировано содержание TREC и KREC в образцах сухой крови 117 новорожденных [49]. В ходе исследования были определены референсные значения маркеров TREC и KREC в сухих пятнах крови условно-здоровых новорожденных: среднее количество TREC (в копиях на 10 000 лейкоцитов) составило 641,9 копий, среднее количество KREC (копий на 10 000 лейкоцитов) составило 147,3. Установлено, что количество копий данных маркеров у пациентов с расстройствами иммунной системы существенно ниже, чем в контрольной группе, либо вообще не определяется, что соответствует данным, полученным зарубежными авторами [12, 40].

Клинический случай: количественное определение TREC и KREC в сухом пятне крови у ребенка с Х-сцепленной агаммаглобулинемией

Мальчик П., наблюдается в отделении клинической иммунологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга с 6 мес. Ребенок от 2-й беременности (от первой — девочка, здорова), роды в срок. Масса при рождении — 3390 г, длина — 53 см. Вакцинация против гепатита В и БЦЖ проведена в роддоме. Находился на грудном вскармливании до 3-месячного возраста.

Анамнез заболевания: в возрасте 3,5 мес перенес респираторную вирусную инфекцию, экссудативный отит, в 4 мес — серозный менингит, сопровождавшийся мелкой папулезной сыпью, которая была расценена как проявление острой аллергической реакции (аллерген не установлен), в 5 мес — острую вирусную инфекцию с ларинготрахеитом и рецидивом серозного менингита. Уровень иммуноглобулинов в периферической крови в возрасте 4 мес: IgA 0,05 г/л (референсные значения 0,1–0,4 г/л [50]), IgM 0,2 г/л (0,4–1,8 г/л), IgG 0,75 г/л (1,2–12,8 г/л).

После проведения антибактериальной терапии мальчик был выписан из районной больницы в удовлетворительном состоянии и направлен на консультацию к иммунологу в отделение клинической иммунологии ОДКБ № 1, где ему было проведено углубленное иммунологическое исследование. Выявлено отсутствие CD19+-лимфоцитов и сохраняющаяся гипогаммаглобулинемия (IgA — не обнаружено, IgM 0,6 г/л, IgG < 0,7 г/л).

На основании клинических и лабораторных данных мальчику в возрасте 6 мес был поставлен диагноз «Первичный иммунодефицит, агаммаглобулинемия с дефицитом В клеток», назначена регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4 г/кг в режиме насыщения до повышения уровня IgG до 8,0 г/л.

Из архива лаборатории неонатального скрининга была запрошена фильтровальная карточка (тест-бланк) с сухими пятнами крови, взятой на 4-е сут жизни ребенка. Ретроспективное исследование количества копий кольцевых участков ДНК Т- и В-клеточного рецепторов лимфоцитов (TREC и KREC) в образце ДНК, выделенной из сухого пятна крови, показало полное отсутствие KREC в генетическом материале при нормальном количестве

копий TREC. Это явилось косвенным подтверждением наличия генетической причины дефекта В-клеточного компонента иммунной системы ребенка.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) (OMIM 300300) является одним из наиболее тяжелых иммунодефицитных состояний. Заболевание представляет собой высокую подверженность инфекционным агентам в сочетании с аутоиммунными заболеваниями и характеризуется нарушением созревания В лимфоцитов. Причиной заболевания являются мутации в гене, кодирующем нерецепторную тирозинкиназу Брутона (B-cell tyrosine kinase, Btk), играющую важную роль в созревании и функционировании В лимфоцитов и других клеток крови [51].

С целью генетической верификации клинического диагноза мы амплифицировали фрагменты геномной ДНК пробанда, охватывающие кодирующую последовательность гена *BTK* с примыкающими участками интронов. При секвенировании данных фрагментов во втором экзоне гена была обнаружена делеция 13 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной остановке синтеза тирозинкиназы (неопубликованные данные). Семье было предложено молекулярно-генетическое исследование на носительство данной мутации у матери и сестры пробанда. Проведенная ДНК-диагностика подтвердила наличие вышеуказанной микроделеции в гене *BTK* у членов семьи женского пола. В семье пациента П. возможна пренатальная диагностика следующей беременности. Кроме того, семья имеет важную информацию для старшей дочери: девочка является носителем измененного гена, и знание данной особенности своего генетического профиля позволит в будущем грамотно подойти к вопросу планирования семьи с точки зрения передачи мутантного аллеля следующему поколению.

В представленном клиническом случае своевременное тестирование ДНК, выделенной из сухого пятна крови новорожденного П. на KREC, могло бы значительно сократить время до постановки правильного диагноза, а раннее назначение патогенетически обоснованной терапии (в данном случае заместительной терапии иммуноглобулинами) — предупредить развитие тяжелых инфекций у мальчика в первые месяцы жизни.

Диагностика первичных иммунодефицитов у детей с летальными исходами на первом году жизни

В исследование по определению уровней TREC и KREC были включены также дети раннего возраста (n = 43), умершие на территории Свердловской области в 2012–2014 гг. по причине бактериальной или вирусной инфекции на первом году жизни [52]. Низкие количества TREC и/или KREC были обнаружены в 37% случаев. У одного ребенка был подтвержден клинический диагноз синдрома микроделеции 22-й хромосомы (синдром Ди Джорджи). У 5 детей с низкими уровнями TREC/KREC были выявлены изменения нуклеотидной последовательности в гене активации рекомбиназы *RAG1*. При этом две обнаруженные мутации описаны в международной базе по мутациям (Human gene mutation database, HGMD) [53] как ассоциированные с фенотипом ТКИН и повышенным риском развития неходжкинских лимфом, а третий вариант представляет собой ранее не описанную миссенс-мутацию, приводящую к преждевременной остановке синтеза белка [52]. Подобные находки подтверждают нашу гипотезу о том, что тестирование новорожденных на ТКИН позволит верифицировать нозологические синдромы первичных иммунодефицитов как причины случаев ранней детской смерти, а также случаев смертности в других возрастных группах. В настоящее время регистрация этих случаев проводится по фенотипическим проявлениям заболеваний, что снижает статистическую величину распространения первичных иммунодефицитов.

Условия внедрения неонатального скрининга на тяжелый комбинированный иммунодефицит в Свердловской области

Очевидно, что для введения дополнительного тестирования на ТКИН в России по программе *массового* скринирования новорожденных потребуются значительные дополнительные финансовые ресурсы для реализации и работы расширенной программы скрининга. Однако включение данного заболевания в качестве дополнительной нозологии в программу *селективного* скрининга на наследственные болезни обмена, существующей в настоящее время в Свердловской области, вполне может быть реализовано без дополнительных условий, поскольку инфраструктура для скрининга новорожденных уже существует: имеются хорошо отлаженный протокол скрининга и логистики вокруг сбора пятен крови и их транспортировки в лабораторию неонатального скрининга Клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург).

Существующая отечественная мультиплексная тест-система TREC&KREC пригодна для оценки функционирования иммунной системы новорожденных в формате селективного скрининга, однако для использования метода в рамках массового скрининга необходима его модификация, в частности переход от использования ручного «раскапывания» реагентов к полной автоматизации этапов реакции, что позволит достигнуть высокого уровня стандартизации массовых ПЦР-исследований.

Современная иммунологическая служба, специализирующаяся на лечении пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, выявленных на основании клинических данных, уже существует в ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга. Как правило, пациенты с ТКИН, прошедшие процедуру трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, полностью выздоравливают в течение одного года и нуждаются в дальнейшем только в ежегодном получении консультации иммунолога [54].

Таким образом, наличие существующей программы и отработанного алгоритма скринирования новорожденных на наследственные заболевания, а также высокопрофессиональной иммунологической службы в Свердловской области в основном достаточно, чтобы приспособить диагностику, лечение и последующие меры мониторирования притока вновь выявленных пациентов с ТКИН и другими Т-клеточными лимфопениями и агаммаглобулинемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность — заболевание, которое на сегодняшний день во всем мире признано предотвратимым при условии обязательного включения тестирования на ТКИН в программу массового обследования новорожденных. Внедрение данной методики в программу скринирования российских новорожденных позволит вывести диагностику врожденных дефектов иммунитета в стране на качественно новый уровень: сократится количество случаев госпитализации детей с тяжелыми инфекциями; уменьшатся расходы на длительное лечение детей с тяжелыми воспалительными процессами; снизятся показатели детской заболеваемости и смертности, в т. ч. по таким нозологиям, как

пневмония и другие бронхолегочные заболевания, доля которых в общей структуре младенческой смертности остается стабильно высокой. «Редкость» таких наследственных заболеваний, зачастую обусловленная низким уровнем диагностического процесса в стране и отсутствием настороженности специалистов первичного звена, не должна априори умалять их огромную значимость среди «больших» общегосударственных проблем. И наша задача как грамотных докторов, как думающих родителей, как активных граждан России — сделать так, чтобы наши дети были защищены от всех предотвратимых заболеваний и имели право полного доступа к качественным услугам здравоохранения независимо от региона проживания и редкости поставленного диагноза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

С. С. Дерябина http://orcid.org/0000-0001-5614-5944

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Первичная иммунная недостаточность по данным Регистра первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии ФМБА России // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* — 2006. — Т. 8. — № 1 — С. 4–9. [Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtienko MV. Pervichnaya immunnaya nedostatochnost' po dannym Registra pervichnykh immunodefitsitnykh sostoyanii Instituta immunologii FMBA Rossii. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2006;8(1):4–9. (In Russ).]
2. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // *Медицинская иммунология.* — 2005. — Т. 7. — № 5–6 — С. 467–476. [Kondratenko IV. Pervichnye immunodefitsity. *Medical Immunology (Russia)*. 2005;7(5–6):467–476. (In Russ).]
3. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России // *Вопросы современной педиатрии.* — 2013. — Т. 12. — № 6 — С.73–77. [Latysheva EA. Primary immunodeficiency: status of a problem today. Russian network of JMF-centers. *Current pediatrics*. 2013;12(6): 73–77. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.V12i6.877.
4. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* — 2016. — Т. 3. — № 1 — С. 52–58. [Shcherbina AYu. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2016;3(1):52–58. (In Russ).] doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.
5. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии // *Медицинская иммунология*. — 2010. — Т. 12. — № 6 — С. 485–496. [Tuzankina IA. K voprosu diagnostiki immunopatologii. *Medical Immunology (Russia)*. 2010;12(6):485–496. (In Russ).]
6. Pay SY, Logan BR, Griffit LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434–446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.
7. Abedi M. Report from the ESID registry of primary immunodeficiencies. *The Source*. 2003;February/March:8–9.
8. Mahlaoui N, Gathmann B, Kindle G, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *Rare diseases and orphan drugs*. 2014; 1(4 Suppl 4):25–27.
9. Буйнова С.Н., Шинкарева В.М., Павлова Т.Б. Создание регистра первичных иммунодефицитов у детей Иркутской области // *Сибирский медицинский журнал.* (Иркутск). — Т. 133. — № 2 — С. 83–86. [Buynova SN, Shinkareva VM, Pavlova TB. Creating a registry of primary immunodeficiencies in children of Irkutsk Region. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk, Russia)*. 2015;133(2):83–86. (In Russ).]
10. Генетические исследования. [Geneticheskie issledovaniya. (In Russ).] Доступно по: http://www.fondpodsolnuh.ru/kids/info.xl?id=12114. Ссылка активна на 09.02.2017.
11. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т. 10. — № 5 — С. 94–96. [Sizyakina LP, Andreeva II. Register of patients as an effective method of diagnosing primary immunodeficiencies. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):94–96. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.V10i5.831.
12. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
13. Borte S, von Dobeln U, Fasth A, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*. 2012;119(11):2552–2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.
14. Somech R, Lev A, Simon AJ, et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. *Isr Med Assoc*. 2013;15(8):404–409.
15. Audrain M, Thomas C, Mirallie S, et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. *Clin Immunol*. 2014;150(2):137–139. doi: 10.1016/j.clim.2013.11.012.
16. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol*. 2014;34(3):323–330. doi: 10.1007/s10875-014-0007-6.
17. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(1):12–16. doi: 10.1016/j.jfma.2012.10.020.
18. MacCready RA. Phenylketonuria screening programs. *N Engl J Med*. 1963;269(1):52–53. doi: 10.1056/nejm196307042690117.
19. Захарова Е.Ю. Программы массового скрининга: технические, социальные и этические вопросы // *Медицинская генетика*. — 2006. — Т. 5. — № 3 — С. 21–23. [Zakharova EYu. Programmy massovogo skrininga: tekhnicheskie. Sotsial'nye i eticheskie voprosy. *Meditsinskaya genetika*. 2006;5(3):21–23. (In Russ).]
20. Wilson JM, Jungner YG. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: World Health Organization; 1968. p. 7–151.
21. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dyry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4): 317–319. doi: 10.2471/BLT.07.050112.
22. Therell B, Padilla C, Loeber J, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):171–187. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.
23. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». [Decree of Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation №185 «O massovom obsledovanii novorozhdennykh detei na nasledstvennye zabolevaniya» dated 22 Mar 2006. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237/. Ссылка активна на 09.02.2017.
24. Приказ МЗ Свердловской области от 02.03.2012 г. № 166п «О совершенствовании массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания на территории Свердловской области». [Decree of Sverdlovsk Region Ministry of Health Care № 166–p «O sovershenstvovanii massovogo obsledovaniya novorozhdennykh detei na nasledstvennye zabolevaniya na territorii Sverdlovskoi oblasti» dated 02 Mar 2012. (In Russ).] Доступно по: http://ekb4.info/ekaterinburg8/prikaz16.htm. Ссылка активна на 28.04.15.

25. Pandor A, Eastham J, Beverley C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2004;8(11):1–121. doi: 10.3310/hta8120.
26. Black H. Newborn screening report sparks debate in USA. *Lancet*. 2005;365(9469):1453–1454. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66401-X.
27. Новиков П.В. Неонатальный скрининг на наследственные болезни обмена веществ и его перспективы в Российской Федерации // *Справочник заведующего КДЛ*. — 2014. — № 2 — С. 24–36. [Novikov PV. Neonatal'nyi skrining nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv i ego perspektivy v Rossiiskoi Federatsii. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2014;(2):24–36. (In Russ).]
28. Приказ МЗ Свердловской области от 10.11.2015 № 1769п «О диагностике наследственных болезней обмена веществ у детей методом тандемной масс-спектрометрии на территории Свердловской области» [Decree of Sverdlovsk Region Ministry of Health Care № 1769–p «O diagnostike nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv u detei metodom tandemnoi mass–spektrometrii na territorii Sverdlovskoi oblasti» dated 10 Nov 2015. (In Russ).] Доступно по: http://minzdrav.midural.ru/uploads/document/2400/1769p.pdf. Ссылка активна на 09.02.2017.
29. Institute of Health Economics. *Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency*. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016.
30. Байдакова Г.В. *Алгоритмы дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся нарушениями метаболизма аминокислот и ацилкарнитинов*: Автореф. дис. … канд. биол. наук. — М.; 2012. — 24 с. [Baidakova GV. *Algoritmy differentsial'noi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv, soprovozhdayushchikhsya narusheniyami metabolizma aminokislot i atsilkarnitinov*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 24 p. (In Russ).]
31. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(4):321–328. doi: 10.1007/s11940-003-0038-4.
32. Abstracts of the Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Switzerland. August 30-September 2, 2011. Mikhaylova SV, Baydakova GV, Zakharova EY. High single mutation frequency for biotinidase deficiency in Russia. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34 Suppl 3:122.
33. Зыков В.П., Бондаренко Е.С., Ширеторова Д.Ч., и др. *Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей*. — М.: Триада-Х; 2008. — 224 с. [Zykov VP, Bondarenko ES, Shiretorova DCh, et al. *Diagnostika i lechenie nasledstvennykh zabolevanii nervnoi sistemy u detei*. Moscow: Triada-X; 2008. 224 p. (In Russ).]
34. Zasada M, Kwinta P, Durlak W, et al. Development and maturation of the immune system in preterm neonates: results from a whole genome expression study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:498318. doi: 10.1155/2014/498318.
35. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*. 2014;68 Suppl 1:S24–32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011.
36. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*. 2000;55(8):688–697. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00118.x.
37. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):553–564. doi: 10.1038/nri1394.
38. Huenecke S, Fryns E, Wittekindt B, et al. Percentiles of lymphocyte subsets in preterm infants according to gestational age compared to children and adolescents. *Scand J Immunol*. 2016;84(5):291–298. doi: 10.1111/sji.12474.
39. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV–infection. *Nature*. 1998;396(6712):690–695. doi: 10.1038/25374.
40. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol*. 2012;32(1):828. doi: 10.1007/s10875-011-9609-4.
41. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):622–627. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.004.
42. Livak F, Schatz DG. T-cell receptor alpha locus V(D)J recombination by–products are abundant in thymocytes and mature T cells. *Mol Cell Biol*. 1996;16(2):609–618. doi: 10.1128/mcb.16.2.609.
43. Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res*. 2014:60(1):145–152. doi: 10.1007/s12026-014-8485-4.
44. Nakagava N, Imai K, Kanegane H, et al. Quantification of k-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):223–225.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.052.
45. van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, van Dongen JJ. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med*. 2007;204(3):645–655. doi: 10.1084/jem.20060964.
46. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(6):434–442. doi: 10.1097/01.all.0000246619.49494.41.
47. Selected Abstracts from the 100th J Project Meeting, Antalya, Turkey, March 12-14, 2014. Bolkov M, Tuzankina I, Karakina M, Deryabina S. Economic efficiency of screening of newborns in the Ural region. *J Clin Immunol*. 2014;34(6):720. doi: 10.1007/s10875-014-0065-9.
48. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В., и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени // *Медицинская иммунология*. — 2015. — Т. 17. — № 5 — С. 467–478. [Gordukova MA, Oskorbin IP, Mishukova OV, et al. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TREC''s and KREC''s in whole blood and in dried blood spots. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):467–478. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
49. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., Шершнев В.Н. Количественная оценка кольцевых структур TREC и KREC у детей с нарушениями функции иммунной системы на первом году жизни // *Медицинская генетика*. — 2015. — № 2 — С. 53–54. [Deryabina SS, Tuzankina IA, Vlasova EV, Shershnev VN. Kolichestvennaya otsenka kol'tsevykh struktur TREC i KREC u detei s narusheniyami funktsii immunnoi sistemy na pervom godu zhizni. *Meditsinskaya genetika*. 2015;(2):53–54. (In Russ).]
50. *Иммунология детского возраста* / Под ред. А.Ю. Щербины, Е.Д. Пашанова. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2006. — 432 с. [*Immunologiya detskogo vozrasta*. Ed by Shcherbina A.Yu., Pashanov E.D. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2006. 432 p. (In Russ).]
51. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361(6409):226–233. doi: 10.1038/361226a0.
52. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., и др. Ретроспективная диагностика первичных иммунодефицитных состояний у детей в Свердловской области // *Медицинская иммунология*. — 2016. — Т. 18. — № 6 — С. 583–588. [Deryabina SS, Tuzankina IA, Vlasova EV, et al. Retrospective diagnosis of primary immunodeficiencies for children in Sverdlovsk Region. *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(6):583–588. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-583-588.
53. hgmd.cf.ac.uk [Internet]. The Human Gene Mutation Database [cited 2017 Feb 22]. Available from: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.
54. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, et al. Primary immune deficiencies — principles of care. *Front Immunol.* 2014;5:627. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.

XVIII Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

17–19 февраля 2017 г. прошел XVIII Съезд педиатров России, в рамках которого проведены V Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», VI Евразийский форум по редким болезням, X Международный форум детских хирургов и VII Форум детских медицинских сестер.

В работе Съезда, посвященного 90-летию Союза педиатров России, участвовало более 8300 делегатов из 158 городов Российской Федерации: руководители органов управления и учреждений здравоохранения, научные работники, детские специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения. В мероприятиях Съезда приняли участие 155 иностранных делегатов из 20 государств: 7 стран ближнего (Украина, Беларусь, Казахстан, Молдова, Армения, Азербайджан, Узбекистан) и 13 стран дальнего зарубежья (Австралия, Великобритания, Германия, Дания, Израиль, Индия, Испания, Италия, Монголия, Нидерланды, Турция, Финляндия, Швейцария).

Трансляцию симпозиумов в сети Интернет посмотрели 15 491 человек из 30 стран, таким образом, общее количество участников Съезда составило более 23 800.

В работе VI Форума детских медицинских сестер участвовали 223 человека из 56 субъектов Российской Федерации.

Приветствия участникам Съезда прислали Председатель Правительства Российской Федерации Д. А. Медведев и Министр здравоохранения России В. И. Скворцова, президент Российского союза промышленников и предпринимателей А. Н. Шохин. Лично поздравить педиатров приехали руководитель Росздравнадзора М. А. Мурашко, заместитель председателя Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике Л. В. Козлова, президент Национальной медицинской палаты Л. М. Рошаль. По поручению Патриарха Московского и Всея Руси Кирилла с пожеланиями крепости сил и помощи Божией в трудах от Его имени выступил священник Фёдор Лукьянов — консультант пресс-службы Патриарха Московского и Всея Руси по биоэтике.

Итоговый отчет Союза педиатров России был представлен фильмом «СПР: 1927–2017», кратко и емко продемонстрировавшим основные вехи славного пути и самые важные достижения профессиональной ассоциации детских врачей за этот период.

Настоящим сюрпризом для присутствовавших на Церемонии открытия XVIII Съезда педиатров России стало поздравление от космонавтов с борта российского сегмента Международной космической станции и музыкальные подарки от народного артиста России Олега Газманова и Дианы Гурцкой, выступившей вместе с солистами музыкального театра «Домисолька» (художественные руководители Ольга Юдахина и Иван Жиганов).

Продолжая развивать свою программу в области IT-технологий, Союз педиатров представил новую версию мобильного приложения XVIII Съезда педиатров России для Android и iOS.

Почетной наградой Союза педиатров России — **медалью «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», посвященной выдающемуся российскому детскому врачу академику Георгию Несторовичу Сперанскому**, — награжден ученый, общественный деятель, известный детский хирург Леонид Михайлович Рошаль.

Дипломов «Почетный член Союза педиатров России» были удостоены детские врачи, стоявшие у истоков возрождения профессиональной ассоциации в 1994 г.: Станислав Викторович Мальцев, Галина Андреевна Самсыгина, Александр Григорьевич Румянцев,

Леонид Михайлович Рошаль

Почетные члены Союза педиатров России

Анатолий Михайлович Запруднов, Евгений Васильевич Карпухин, Николай Николаевич Ваганов.

Лауреатами ежегодного **Конкурса Союза педиатров России «Лучший детский врач» по итогам 2016 г.** стали:

1) в номинации «Участковый педиатр» — Анатолий Иванович Табаков, врач-педиатр городской поликлиники № 11 (Омск);
2) в номинации «Врач стационара — новатор» — Наталья Александровна Аверина, заведующая детским отделением Республиканской клинической больницы им. Ремишевской (Абакан);
3) в номинации «За верность профессии» — Гадили Зиннатулловна Зигангареева, врач-педиатр педиатрического отделения Детской городской больницы с перинатальным центром (Нижнекамск).

В **Конкурсе Союза педиатров России «Детская медицинская сестра 2016 года»** победили:

1) в номинации «Участковая медсестра» — Наталья Николаевна Белякова, участковая медицинская сестра педиатрического отделения № 3 Детской поликлиники № 4 (Уфа);
2) в номинации «Лучший рентгенлаборант» — Наталья Егоровна Хрыкина, рентгенлаборант отделения лучевой диагностики Детской городской клинической больницы № 5 (Кемерово);
3) в номинации «Наставник молодежи» — Марина Юрьевна Горбачёва, старшая медицинская сестра отделения реабилитации для детей, рожденных с экстремальной и очень низкой массой тела, Детской городской клинической больницы № 3 (Новокузнецк);
4) в номинации «Медицинская сестра — организатор здравоохранения» — Александра Сергеевна Кучковская, заместитель главного врача по работе с сестринским персоналом Братской детской городской больницы (Братск);
5) в номинации «За верность профессии» — Соня Алексеевна Сидорова, медицинская сестра поликлинического отделения Городской детской больницы № 1 (Казань).

Впервые проведен **Конкурс Союза педиатров России «Лучшее лечебно-профилактическое учреждение педиатрического профиля 2016»**, победу в котором одержал специализированный Дом ребенка для детей с поражением ЦНС и нарушением психики г. Архангельска (главный врач — Ирина Сергеевна Кравцова).

Подведены итоги **Конкурса «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»**.

Диплом I степени получил Гаригин Ашотович Тарханов за очерк социальной журналистики «Черный квадрат» (Екатеринбург).

Диплом II степени вручен Юлии Евгеньевне Константиновой за работу «Доктор, а Вы не боитесь? Или субъективный взгляд студента-медика на историю создания великого научного труда «Педиятрика» заслуженного профессора, академика С. Ф. Хотовицкого» (Курск).

Диплома III степени удостоена Людмила Васильевна Лукьянцева за работу «Сердце, отданное детям», посвященную Валентине Александровне Жеребцовой, заслуженному врачу РСФСР, Почетному гражданину города Райчихинска, врачу-педиатру высшей квалификационной категории, заведующей детской поликлиникой Райчихинской центральной городской больницы Амурской области (Райчихинск, Амурская область).

Накануне Съезда на базе ведущего педиатрического учреждения страны ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (далее ННПЦЗД) проведены мастер-классы «Детская аллергология и иммунология» и «Школа молодых ученых» с участием ведущих российских и зарубежных специалистов.

Съезд начал свою работу с пленарного заседания, на котором проф. В. Ю. Альбицкий выступил с историческим обзором «Союзу педиатров России — 90 лет»; директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е. Н. Байбарина дала оценку состояния здоровья детей в Российской Федерации; президент Европейской педиатрической ассоциации, академик РАН Л. С. Намазова-Баранова осветила вклад российских педиатров в мировое детское здравоохранение; проф. М. Луна, президент Союза европейских обществ неонатологов и перинатологов (Мадрид, Испания), рассказал, как помочь недоношенному ребенку достичь показателей здоровья доношенного.

На этот раз научная программа была сформирована и структурирована крупными блоками по основным вопросам научных и практических аспектов развития

Победители конкурсов Детский врач, Детская медсестра 2016 года и призеры конкурса на лучший исторический очерк

Профессор С.А. Валиуллина читает доклад «Позвоночно-спинномозговая травма у детей в России: эпидемиология, проблемы, пути решения

педиатрии, аудита качества оказания медицинской помощи детям, в т. ч. в образовательных организациях, питания здорового и больного ребенка, семейной вакцинопрофилактики, перинатальной медицины и неонатальной хирургии, неотложных состояний в педиатрии и детской хирургии; а также проблемам детской инвалидности и ее профилактики; вопросам педиатрического образования, роли медицинских сестер в оказании медицинской помощи детям, истории отечественной педиатрии и международного сотрудничества в области детского здравоохранения. В ходе работы XVIII Съезда педиатров России было проведено 148 научных и научно-практических симпозиумов, включая круглые столы, лекции и мастер-классы, выступления известных профессоров.

Одним из ключевых событий XVIII Съезда педиатров России стало совещание главных педиатров, главных детских специалистов по профилактической медицине, главных специалистов по гигиене детей и подростков, главных детских ревматологов, а также руководителей службы охраны материнства и детства органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации с участием директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е. Н. Байбариной, директора Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России Т. В. Семёновой, заместителя председателя Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике Л. В. Козловой, помощника Министра здравоохранения РФ В. О. Флека, главного специалиста педиатра Минздрава России академика РАН А. А. Баранова, главного детского специалиста по профилактической медицине Минздрава России академика РАН Л. С. Намазовой-Барановой, главного специалиста по гигиене детей и подростков Минздрава России члена-корреспондента РАН В. Р. Кучмы, главного специалиста детского ревматолога Минздрава России члена-корреспондента РАН Е. И. Алексеевой.

Проведено широкое обсуждение критериев допуска врачей к профессиональной деятельности на современном этапе, роли клинических рекомендаций в повышении качества медицинской помощи детям, аккредитации врачей, критериев оценки работы медицинских вузов, роли профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый» и соответствие ему федерального государственного образовательного стандарта, а также зарубежного опыта внедрения интегрированного ведения болезней детского возраста в учебные программы медицинских вузов.

Кроме того, в рамках совещания рассмотрены основные подходы к оценке качества медицинской помощи детям как критерия эффективности медицинского образования, освещены результаты проведенного совместно с местными органами здравоохранения аудита стационарной помощи в ряде регионов Российской Федерации (Ростовская обл., Тюменская обл., Ханты-Мансийский АО — Югра).

V Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» под председательством проф. Л. М. Рошаля была посвящена работе с трудными пациентами в неотложной хирургии, обсуждению клинических рекомендаций, вопросам борьбы с раневой инфекцией, политравмой и спортивной травмой у детей, а также реабилитации таких больных.

Во время отчетно-перевыборной конференции

XVIII Съезд педиатров России «Актуальные вопросы педиатрии» впервые аккредитован Координационным советом по непрерывному медицинскому образованию Минздрава России, и члены профессиональной ассоциации получили соответствующие свидетельства, а также международные сертификаты Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Настоящей интригой стал **розыгрыш путевки на 8-й Европейский конгресс педиатров** (7–10 июня 2017 г., Бухарест, Румыния). По условиям лотереи, путевку получает номинант из числа членов Союза педиатров России, опустивший в дни Съезда заполненный талон для участия в специальный ящик и присутствующий в зале на Церемонии закрытия во время проведения розыгрыша. Пять раз Председатель Исполкома Союза педиатров академик А. А. Баранов вытаскивал «счастливые билеты», и только пятый (!) названный детский врач оказался в зале — Наталия Викторовна Почтоева, заместитель главного врача по охране материнства и детства ОГБУЗ «Шарьинская окружная больница имени Каверина В. Ф.» (г. Шарья, Костромская обл.). И тогда главный педиатр России решил дать шанс принять участие в 8-м Европейском конгрессе детских врачей еще одному человеку. Так, со второй попытки определился следующий счастливчик: постоянный участник конгрессов Союза педиатров России Александр Николаевич Данилов, канд. мед. наук, доцент, главный врач КГБУЗ «Детская городская больница № 1 г. Барнаула», в июне 2017 г. вместе с делегацией Союза педиатров России поедет в Бухарест.

В заключительный день работы **Конгресса были подведены итоги Конкурса научных работ молодых ученых**.

- 1-е место: Екатерина Юрьевна Леонова, ординатор (Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь).
- 2-е место: Дина Маратовна Волкова, Элина Сергеевна Сидельникова, Анна Валерьевна Афрюткина — коллектив студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Минздрава России.
- 3-е место: Елена Анатольевна Кулебина, ординатор ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Академик РАН, Председатель Исполкома Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова

Специальных призов удостоены представители Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России: врач-педиатр Нина Олеговна Постаногова и коллектив студентов (Юлия Викторовна Бородулина, Мария Александровна Быкова, Юлия Файрузатовна Мусина, Артемий Антонович Силаев, Елизавета Анджеевна Селянкина, Вильяна Раифовна Губайдулина).

Победителями **постерной сессии научных работ детских медицинских сестер** стали:

- 1-е место: Дарья Геннадьевна Коренная (Областной перинатальный центр, Екатеринбург);
- 2-е место: Павел Анатольевич Зотов, Мария Геннадьевна Семикина, Маргарита Леонидовна Орешина (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва);
- 3-е место поделили Людмила Викторовна Кулагина (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва); Ольга Сергеевна Трубина и Оксана Геннадьевна Опина (Краевая детская больница, Забайкальский край).

В рамках работы Съезда 19 февраля 2017 г. состоялась **отчетно-выборная конференция Союза педиатров России**, которая в соответствии с уставом организации собирается каждые 4 года.

В повестке для конференции были следующие вопросы:

1. Об утверждении годового отчета Общественной организации «Союз педиатров России» за 2013–2016 годы.
2. Об избрании Исполнительного комитета Общественной организации «Союз педиатров России».
3. Об избрании Председателя Исполнительного комитета Общественной организации «Союз педиатров России».
4. Об избрании заместителей Председателя Исполнительного комитета Общественной организации «Союз педиатров России».

На конференции был высоко оценен и единогласно принят отчет Председателя Исполкома Союза педиатров России академика РАН А.А. Баранова о работе профессиональной ассоциации за 4 года. Во время выборной сессии был избран новый состав Исполкома:

1. Альбицкий Валерий Юрьевич;
2. Антонова Елена Вадимовна, пресс-секретарь СПР;
3. Балаболкин Иван Иванович*;
4. Баранов Александр Александрович;
5. Богомильский Михаил Рафаилович*;
6. Булатова Елена Марковна;
7. Ваганов Николай Николаевич*;
8. Володин Николай Николаевич;
9. Захарова Ирина Николаевна;
10. Ковтун Ольга Петровна;
11. Комарова Ольга Викторовна, ответственный секретарь СПР;
12. Кучма Владислав Ремирович;
13. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна;
14. Новик Геннадий Айзикович;
15. Поляков Владимир Георгиевич*;
16. Рошаль Леонид Михайлович;
17. Румянцев Александр Григорьевич;
18. Учайкин Василий Фёдорович*;
19. Школьникова Мария Александровна*.

Председателем Исполкома единогласно избран известный ученый, педиатр, академик РАН, президент Европейской педиатрической ассоциации Л.С. Намазова-Баранова.

Заместителями Председателя Исполкома Конференция избрала профессоров О.П. Ковтун (Екатеринбург) и Г.А. Новика (Санкт-Петербург).

Директор ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, главный специалист педиатр Минздрава России, академик РАН А.А. Баранов единогласно избран почетным Председателем Исполкома Союза педиатров России.

Съезд подвел итоги развития педиатрии за последние годы, наметил программные направления деятельности профессиональной ассоциации детских врачей, определил первоочередные задачи.

По итогам работы XVIII Съезда педиатров России принята резолюция.

РЕЗОЛЮЦИЯ XVIII СЪЕЗДА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

По результатам работы делегаты и участники XVIII Съезда педиатров России считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться
   - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:
     - 1.1.1. Разработать и принять Федеральный закон «О профилактике среди населения Российской Федерации состояний, обусловленных природным дефицитом йода».
     - 1.1.2. Привести федеральное законодательство в отношении охраны здоровья детей в соответствие с Конвенциями ООН «О правах ребенка» и «О правах инвалидов».
     - 1.1.3. Внести дополнения и изменения в федеральное законодательство по пересмотру порядка установления статуса «ребенок-инвалид»:

* Руководители общественных организаций — ассоциированных членов Союза педиатров России.

- для детей с хроническими болезнями, нуждающихся в постоянном дорогостоящем медикаментозном лечении, при снятии инвалидности в связи с улучшением их состояния, предусмотреть обеспечение продолжения лечения за счет средств федерального бюджета;

1.1.4. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев расширение возможности проведения клинических исследований с участием детей.

1.1.5. Внести существенные изменения и дополнения в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:

1.2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.

1.2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические, в том числе комбинированные вакцины.

1.2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин.

1.2.4. Принять решение о полном переходе Российской Федерации при установлении инвалидности детям на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

1.2.5. Рассмотреть вопрос о передаче в систему здравоохранения функции установления инвалидности детям.

1.2.6. Рассмотреть вопрос о включении ювенильного артрита, тирозинемии, цистиноза, фенилкетонурии, несовершенного остеогенеза, болезней Помпе, Фабри, Ниманна–Пика и других редких болезней в Программу «Организация обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей лекарственными препаратами по перечню, утверждаемому Правительством Российской Федерации и сформированному в установленном им порядке» («7 нозологий»).

1.3. К органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований:

1.3.1. Разработать и реализовывать региональные программы по снижению младенческой и детской смертности (с учетом их уровня, структуры, социально-экономической, экологической ситуации и др.).

1.3.2. Не допускать введения системы медицинского обеспечения детей врачом общей практики (за исключением труднодоступных и отдаленных территорий при отсутствии врача-педиатра).

1.3.3. Создать условия и принять меры к расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих помощь по комплексной медицинской реабилитации детям всех возрастов (строительство и оснащение реабилитационных центров, оснащение амбулаторно-поликлинических учреждений, специализированных стационаров круглосуточного и дневного пребывания, домов ребенка, ЦРБ, современными реабилитационными технологиями).

1.3.4. Предусмотреть выделение дополнительных финансовых средств на обеспечение детей-инвалидов, являющихся сиротами, дополнительными услугами и техническими средствами реабилитации, не предусмотренными «Федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств и услуг, предоставляемых инвалиду».

2. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:

2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации:

- расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных ротавирусом, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, гепатита А, менингококком, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать в нем значимое место использования многокомпонентных (5 и более) вакцин.

2.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам, создать условия (подготовить и утвердить нормативную правовую базу) для развития системы и сети учреждений по оказанию помощи в комплексной медицинской реабилитации детей в соответствии с Перечнем поручений Президента Российской Федерации по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы (от 21.06.2014 г. № Пр-1464).

2.2.1. Укомплектовать федеральные и межрегиональные учреждения и подразделения комплексной медицинской реабилитации современным реабилитационным оборудованием.

2.3. Разработать, согласовать и подать на утверждение в установленном порядке проект Государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».

2.4. Разработать и утвердить приказами Минздрава России порядки и стандарты оказания медицинской помощи детям.

2.4.1. Порядок и стандарты диспансерного наблюдения за детьми с факторами риска, функциональными расстройствами, хроническими болезнями с учетом возраста и нозологической формы.

2.4.2. Новый порядок оказания педиатрической помощи (вместо устаревшего, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России от 14.04.2012 г. № 366-н).

2.5. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание медицинской помощи детям-инвалидам.

2.5.1. Внести изменения и дополнения в приказ Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством.

2.5.2. Внести изменения и дополнения в приказ Минтруда России от 17.12.2015 г. № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» в части установления статуса «ребенок-инвалид».

2.6. Ввести в список главных специалистов главного внештатного детского специалиста дерматолога.

2.7. Принять меры по расширению программы неонатального скрининга (болезни Вильсона, Гоше, тирозинемия, болезни Помпе, Фабри, мукополисахаридозы, аминоацидопатии и др.).

2.8. Создать условия для развития сети учреждений и внедрения современных технологий фетальной терапии и неонатальной хирургии.

2.9. Разработать программы преподавания социальной педиатрии на до- и последипломном этапах педиатрического образования.

2.10. Предусмотреть в медицинских организациях, входящих в систему оказания профилактической помощи, должности заместителя главного врача по профилактической медицине.

3. Просить Министерство связи и массовых коммуникаций Российской Федерации обеспечить возможность широкой пропаганды в средствах массовой информации сведений по вопросам формирования у подрастающего поколения устойчивых стереотипов здорового образа жизни.

4. Просить Министерство образования и науки Российской Федерации.

4.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных организациях.

4.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).

5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Министерство образования и науки Российской Федерации.

5.1. Продолжить совершенствование педиатрического образования на до- и последипломном этапах в рамках существующих организационных систем (педиатрические образовательные организации и факультеты) с постоянным совершенствованием специальных образовательных программ.

5.2. Разработать новый ФГОС по педиатрии с включением интегрированного ведения болезней детского возраста и карманного справочника.

6. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:

6.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.

6.2. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.

6.3. Широко внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста; содействовать пропаганде грудного вскармливания, активизировать работу по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях; шире использовать специализированные продукты промышленного производства, в том числе отечественные, с целью профилактики и коррекции алиментарно-зависимых состояний.

6.4. Провести работу по совершенствованию сестринской помощи в регионах и муниципальных образованиях.

6.4.1. Продолжить работу по введению в структуру органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации должности главного специалиста по сестринскому делу в педиатрии.

6.4.2. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.

6.4.3. Обеспечить процесс непрерывного профессионального образования детских медицинских сестер.

Принята единогласно 19 февраля 2017 г.

Иммунитет «часто болеющего ребенка»: нужна ли коррекция?

В рамках юбилейного XVIII Съезда педиатров России (17–19 февраля 2017 г.), приуроченного к 90-летию Союза педиатров России, был проведен симпозиум «Инфекциям — занавес!», посвященный профилактике гриппа.

Открывая заседание, председатель симпозиума академик **Юрий Владимирович Лобзин** подчеркнул, что иммунная система интегрирует взаимодействие организма человека с окружающим миром, обеспечивая антигенное постоянство, защищает от чужеродных антигенов, формирует толерантность к «друзьям»-комменсалам. Докладчик отметил, что в норме вмешательства в работу иммунной системы не требуется, т. к. ее «усиление» может привести к патологическим процессам. Кроме того, необходимо помнить, что иммунная система у взрослых и детей не идентична друг другу, у ребенка она все время находится в развитии. Юрий Владимирович также подчеркнул, что при изучении иммунной системы и факторов, влияющих на нее, необходимо учитывать не только генетические, но и эпигенетические причины.

Взгляд инфекциониста на проблему часто болеющих детей (ЧБД) представила **Сусанна Михайловна Харит**. В своем докладе она осветила ряд важных вопросов: особенности развития иммунной системы в онтогенезе; какие факторы приводят к дисфункции ее деятельности; является ли состояние ЧБД иммунодефицитным, когда нужен иммунолог и зачем; вакцинопрофилактика ЧБД — что и как… В выступлении, в частности, говорилось, что основными функциями иммунной системы являются поддержание антигенного гомеостаза (своей «антигенной неприкосновенности»), а также распознавание чужеродного антигена, ответ и формирование к нему памяти. При дисфункции же развиваются хроническое воспаление, аллергия, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания. Огромное значение для эффективной защиты организма от чужеродных антигенов имеет врожденный иммунитет, и первыми осуществляют встречу с чужеродным антигеном антигенпрезентирующие клетки. Клетки врожденного иммунитета не запоминают антигенную структуру, каждый раз при новой встрече они запускают весь каскад иммунного ответа заново, работают они за счет многочисленных рецепторов (Toll-like, маннозных и рецепторов-«мусорщиков»), позволяющих распознать молекулярные структуры, биохимически отличающиеся от собственных антигенов организма (Pathogen Associated Molecular Protein, PAMP), и молекулы, высвобождаемые из собственных клеток организма при их повреждении или гибели (Damage Associated Molecular Proteins, DAMP). В докладе были подробно представлены механизм врожденного и приобретенного иммунитета, а также роль клеток врожденного иммунитета в процессе репарации при воспалении. Учитывая особенности иммунного ответа ребенка в разные периоды пре- и постанатальной жизни, в выступлении подчеркивалось, что в онтогенезе уровень иммуноглобулинов, соответствующий взрослому организму, достигается к 6 годам. Синтез иммуноглобулинов отличается у детей не только в разные возрастные периоды, но и при разных патологических состояниях: например, у лиц с атопией и у ЧБД преобладает Th2-иммунный ответ. Кроме того, на состояние иммунного ответа влияет и микробиом человека, который в значительной степени зависит от вида родоразрешения: так, дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют бóльшую склонность к атопии, поскольку измененный состав микробиоты обусловливает у ребенка дисфункцию Т-клеточного звена иммунитета.

Внимание собравшихся акцентировалось и на критических периодах развития иммунной системы. С точки зрения онтогенеза, повышенную восприимчивость к респираторным инфекциям в возрасте от 6 мес до 6 лет необходимо рассматривать не как отклонение от нормы, а как особенность иммунного ответа в данный период жизни. И «встреча» ребенка с разными инфекционными агентами способствует стимулированию Th1 звена иммунитета и противостоянию аллергии и аутовоспалительным заболеваниям в дальнейшем.

Что же беспокоит родителей и врачей в часто болеющем ребенке? — Частые повторные инфекционные заболевания. Если дети болеют типично, то беспокоиться не стоит. Вопросы возникают при атипичных заболеваниях — с затяжным, длительным течением инфекции, осложнениями. Считается, что причинами затяжных течений инфекций являются особенные свойства ряда микроорганизмов (высокая гидрофобная и адгезивная активность), а также факторы самого макроорганизма — недостаточная электрофоретическая активность эпителия, нарушения микробиоценоза слизистых оболочек, гиперактивация свободнорадикального окисления, изменение иммунных реакций или их истощение в течение инфекции. К причинам, способствующим частому развитию инфекций, относят такие экзогенные факторы, как ранняя социализация, неблагоприятное эпидокружение, проживание в экологически неблагополучных условиях. Эндогенные факторы на первом году жизни — это поражение желудочно-кишечного тракта и изменение микробиоты, бронхолегочная патология (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, тубинфицирование), наличие очагов инфекции.

С. М. Харит отметила, что в настоящее время имеет место не совсем верная интерпретация состояния ребенка, у которого имеются частые острые респираторные инфекции, как пациента «со сниженным иммунитетом». Докладчик напомнила классификацию иммунодефицитных состояний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

- первичные наследственные иммунодефициты;
- иммунодефициты, ассоциированные с тяжелыми заболеваниями (лимфопролиферативными, онкологическими, диабетом, асплением и др.);
- иммунодефициты, обусловленные применением лекарственных препаратов (цитостатики, глюкокортикостероиды и др.) и радиационной иммуносупрессией;
- приобретенный иммунодефицит (СПИД).

В этой связи нужно четко понимать, когда имеются основания подозревать иммунодефицитное состояние у ребенка, проводить иммунологическое обследование, обрекая тем самым семью или государство на необоснованные траты. Важно понимание врачом, что он ожидает от этого исследования: зачастую количество иммуноглобулинов и клеток не говорит ни о чем и не объясняет причину частых инфекций…

С. М. Харит отметила, что в настоящее время лечение ЧБД характеризуется полипрагмазией — назначением антибактериальных и противовирусных средств, иммуномодулирующих препаратов, средств, корригирующих дисбиоз носоглотки и кишечника, а также витаминов, микроэлементов; иногда применяют закаливание. Лечением же завтрашнего дня будет применение средств, переключающих иммунный ответ с одного типа на другой путем активации Th1 или Th2 паттернов цитокинов. Понятно стремление к иммуномодулирующей терапии педиатров и родителей, желающих, чтобы дети не болели, но нужно понимать, что это не панацея: иногда на фоне приема таких препаратов состояние может только ухудшиться. Кроме того, в преобладающем большинстве случаев просто нет показаний к назначению подобной терапии ребенку. Не имея четких критериев выбора иммунотропных препаратов, данных о «точке приложения» и эффективности многих из них, чаще врачи назначают «все подряд».

В заключение Сусанна Михайловна напомнила присутствующим, что документ ВОЗ о профилактике детской смертности от пневмоний и диарей включает в себя как самые эффективные меры грудное вскармливание до 6 мес жизни, мытье рук, вакцинацию, контроль применения антибиотиков.

Обсуждение вопросов иммунотропной терапии респираторных инфекций у детей продолжила иммунолог **Людмила Васильевна Лусс**, отметив, что вирусы имеют тропность к иммунокомпетентным клеткам (лимфоцитам и макрофагам), подавляют их функциональную активность, способность к синтезу цитокинов, антител, инфицируя макрофаги, нарушают процессы презентации антигена и подавляют их способность к перевариванию чужеродных антигенов, что приводит к повышению риска развития бактериальных осложнений (отиты, пневмонии и т. д.) и нарушению гуморального звена. Бактерии также влияют на иммунитет: снижают не только активность фагоцитов (преимущественно при генерализованных инфекциях), но и активность системы комплемента. (*От редакции*: здесь необходимо отметить, что, как отметил предыдущий докладчик, при естественном циклическом течении острой респираторной инфекции (ОРИ) такая временная «иммуносупрессия» не должна считаться нарушением и не требует проведения какого-либо иммуномодулирующего лечения).

Основные усилия врача при лечении ОРИ должны быть направлены на оптимизацию этиотропной терапии, в частности на борьбу с неоправданным применением антибактериальных средств, снижение клинических проявлений болезни, профилактику осложнений. До сих пор существовал миф, что иммуномодуляторы можно назначать «всегда, везде, сколько хочешь, они безвредны», но нужно сказать, что иммуномодуляторы — это лекарственные средства, которые прошли все стадии регистрации. Как и все другие препараты, они имеют дозу, показания, противопоказания. Сегодня, так же как и 10 лет назад, согласно проведенному исследованию, иммуномодуляторы чаще назначали терапевты, педиатры, гинекологи и только в 1% случаев иммунологи.

Когда же нужно назначать иммуномодуляторы? По мнению Л. В. Лусс, они показаны при наличии признаков вторичной иммунной недостаточности, т. е. повышенной инфекционной заболеваемости, которую констатируют при развитии частых ОРИ (более 10 в год), «инфекционно-воспалительных болезнях» различной локализации (кожа, верхние/нижние дыхательные пути, урогенитальный тракт), торпидных к стандартной терапии. Иммуномодуляторы не следует назначать вместо этиотропной терапии здоровым лицам при отсутствии у них вторичной иммунной недостаточности. Ложные показания к назначению препаратов получают в случаях неверно интерпретированных данных иммунограммы, неправильно установленных причинно-следственных отношений имеющихся симптомов.

Следующий вопрос, который встает перед врачом после определения показаний, какой иммуномодулятор выбрать из имеющегося на рынке великого множества? В настоящее время предпочтение отдается химически чистым синтетическим иммуномодуляторам как наиболее эффективным и безопасным. Это объясняется тем, что при химическом синтезе в молекулу закладываются именно те свойства, которые хотят получить, они «чистые», не содержат балластных примесей. Например, азоксимера бромид прошел все стадии исследований. Его применение в острый период ОРИ (с 1-го по 4-й день болезни) снижает риск развития синуситов и отитов, а также инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. пневмонии. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной способностью. Как показали исследования, иммуномодулирующая активность препарата обусловлена активацией синтеза цитокинов (IL1, IL6 и TNF) только при исходно пониженных уровнях их продукции, что исключает возможность гиперактивации иммунной системы: не происходит «истощения» резервных возможностей кроветворной системы и не меняется клеточный состав периферической крови. Азоксимера бромид является частью комплексной терапии при ОРИ с неблагоприятным преморбидным фоном, при риске осложненного течения ОРИ (гнойные осложнения в анамнезе), при формировании профилактических программ детям с частыми ОРИ. У детей с аллергическими болезнями препарат назначают при невозможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии вследствие частых ОРИ.

В заключение Л. В. Лусс подчеркнула, что при решении вопроса о назначении иммуномодуляторов необхо-

димо проводить консилиум с участием разных специалистов с целью определения показаний, выбора препарата, правильной дозы и режима применения; особый акцент был сделан на необходимости диспансеризации детей.

Доклад доцента **А.Ю. Ртищева** был посвящен своевременной вакцинопрофилактике гриппа у детей. Он отметил, что врачи ежедневно сталкиваются с целым рядом вопросов и возражений по поводу иммунизации от гриппа, таких как «прививка бесполезна», «вирусов гриппа много, они мутируют», «после прививки все равно заболеваю и болею тяжелее», «прививки против гриппа небезопасны, содержат вредные компоненты, вызывают много осложнений», «пустая трата денег» и т.д. Данные опроса Департамента здравоохранения г. Москвы показали, что на вопрос «Какие меры профилактики гриппа и ОРВИ вы считаете наиболее эффективными» только 17% (из 3699 респондентов) ответили, что таковой считают прививку (по мнению большинства — это закаливание и активный образ жизни); аналогичный результат получен по данным опроса телевизионного канала НТВ: на вопрос «Как будете спасаться от гриппа» только 16% (из 564) ответили, что прививкой, 47% надеются на авось, 34% — народными средствами, 3% — маской. Оба опроса проведены в 2016 г.

А.Ю. Ртищев напомнил, что вакцинация против гриппа включена в Национальный календарь с 2006 г., и сегодня по данному аспекту наш календарь полностью соответствует международным рекомендациям и позиции ВОЗ. Объективные данные свидетельствуют, что по мере того, как растет охват прививками, заболеваемость гриппом и ОРИ снижается, снижается также экономический ущерб, обусловленный затратами на диагностику и лечение гриппа и ОРИ в целом. По данным Европейского бюро ВОЗ, вирусы, выделенные от больных, соответствуют тому составу вакцин, которые были в 2015/2016 гг. В этом году лидером был вирус гриппа A (H3N2): наряду с подвидом Hong Kong был обнаружен подвид Bolzano, но в антигенном отношении отмечалась идентичность вакцинному штамму. По итогам мониторинга эпидобстановки по гриппу в Российской Федерации за сезон 2015/2016, заболеваемость ОРВИ непривитых против гриппа в 7,8 раза, гриппом — в 14,4 раза выше, чем привитых от гриппа. Среди заболевших гриппом (лабораторное подтверждение) привитых от гриппа было всего 2,5%. Что касается показателей смертности, из 22 человек, погибших от гриппа (среди них 4 ребенка) за сезон 2016/2017, никто из них не был привит от гриппа. В Морозовской больнице за неполный квартал 2017 г. в реанимационное отделение были госпитализированы 6 детей в возрасте от 11 мес до 6 лет с подтвержденным диагнозом гриппа: никто из них не был привит.

Докладчик подчеркнул, что на сегодня вакцины против гриппа безопасны, все лишены мертиолята (кроме мультидозных вакцин), не содержат других компонентов, в частности антибиотиков, выпускаются в специальных шприц-дозах с атравматическими иглами и производятся по GMP-стандарту.

Тему вакцинации против гриппа продолжил профессор **М.П. Костинов**, ознакомив собравшихся со стратегией ВОЗ по гриппу, которая включает разработку новых технологий производства вакцин (на перевиваемых клеточных структурах без использования куриных эмбрионов); поиск новых адъювантных систем, позволяющих уменьшить содержание вирусных гемагглютининов в одной прививочной дозе; разработку универсальной вакцины, формирующей иммунный ответ ко всем вариантам вируса гриппа вне зависимости от антигенного дрейфа. Докладчик представил классификацию адъювантов и подчеркнул, что они меняют динамику формирования иммунного ответа: ускоряют выработку антител, стимулируют гуморальный, клеточный или одновременно оба вида иммунитета, увеличивают длительность сохранения иммунитета, а также изменяют свойства антигена. Преимуществом адъювантных вакцин, таким образом, являются более быстрый и высокий уровень серопротекции и сероконверсии у привитых детей и взрослых. Недостатки таких вакцин в сравнении с безадъювантными — часто развивающиеся болезненность в месте введения (в 6 раз), гиперемия (в 2 раза). Преимуществом, кроме вышеуказанного влияния на иммунный ответ, являются отсутствие консервантов, уменьшенный состав поверхностных антигенов актуальных штаммов вируса гриппа (по 5 мкг), доказанная безопасность, в т.ч. у пациентов с различными нарушениями состояния здоровья, а также при беременности.

М.П. Костинов показал, что при анализе местных и общих реакций российский иммуноадъювантный вакцинный препарат по своей безопасности был сопоставим с безадъювантными и у беременных, и по параметрам воздействия на организм ребенка в период его внутриутробного развития, а также после рождения. Результаты собственного исследования свидетельствуют о более выраженном увеличении числа гранулоцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы, и более выраженной активации иммунокомпетентных клеток (CD45/CD25, В клеток) при применении адъювантных вакцин против гриппа по сравнению с безадъювантными. Доказано и более выраженное влияние на формирование иммунологической памяти к антигенам вируса гриппа при использовании первых. Кроме того, по трем критериям оценки иммуногенности вакцин (серопротекция, сероконверсия, фактор сероконверсии) иммуноадъювантная вакцина с азоксимера бромидом российского производства удовлетворяет требованиям Комитета по патентованным медицинским препаратам (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) ко всем штаммам вируса гриппа.

Завершая симпозиум, профессор **Ю.В. Лобзин** сказал, что самым эффективным методом профилактики гриппа является вакцинация, подчеркнув, что, согласно позиции ВОЗ, вакцины должны быть адъювантными. Важное значение имеют профессионализм врача-педиатра и эффективное сотрудничество педиатра и родителя пациента.

Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

Научный центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НЬЮБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекены-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.

Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мускокской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.

* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.