



Союз
педиатров
России

ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2017 / том 16 / № 2



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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



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.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Моя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

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

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

академик РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Новиков П.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

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



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2017 / ТОМ 16 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Р.Т. Сайгитов, А.С. Островская
- 88 **РЕКОМЕНДАЦИИ ИСМЖЕ-2016: ОБНОВЛЕННЫЙ СТАНДАРТ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛАХ**
- 90 **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ, ОПИСАНИЮ, РЕДАКТИРОВАНИЮ И ПУБЛИКАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ РАБОТЫ В МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛАХ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Д.С. Чемакина, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, Н.И. Брико, П.Д. Лопухов, Г.Т. Сухих, Е.В. Уварова, В.Н. Прилепская, В.Г. Поляков, М.А. Гомберг, В.И. Краснополяский, Н.В. Зароченцева, М.П. Костинов, Л.Д. Белоцерковцева, А.А. Мельникова, Л.Р. Батыршина
- 107 **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА: ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- В.М. Коденцова
- 118 **ОБОГАЩЕННЫЕ МОЛОЧНЫЕ НАПИТКИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПРЕДДОШКОЛЬНОГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**
- Е.В. Саперова, И.В. Вахлова
- 126 **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, СМЕРТНОСТЬ**
- Т.В. Турти, И.А. Беляева, Е.Г. Бокучава, Т.Е. Привалова, А.А. Горбачёва
- 134 **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОВИТАМИНОЗОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Е.И. Алексеева, М.А. Солошенко, Т.М. Дворяковская, О.Л. Ломакина, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, А.В. Карасёва
- 142 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИММУНИЗАЦИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**
- М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, Л.С. Снегирёва, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык
- 148 **ПРИМЕНЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА У 40 ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Л.С. Намазова-Баранова, Д.А. Новикова, М.В. Федосеенко, А.Г. Гайворонская, Н.Е. Ткаченко, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтактинская, М.И. Броева
- 156 **БЕЗОПАСНОСТЬ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ СЕРОГРУПП А, С, Y, W-135 С ДРУГИМИ ВАКЦИННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ СРЕДИ ДЕТЕЙ ЗДОРОВЫХ И С РАЗЛИЧНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ**
- Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, А.С. Моторкина
- 163 **ВЛИЯНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНА НА ДИНАМИКУ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, Т.М. Бзарова
- 170 **ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНАКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**
- Н.А. Ильенкова, И.Н. Протасова, Е.С. Соколовская
- 175 **ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННАЯ ПНЕВМОКОККАМИ MLSB- И M-ФЕНОТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- Е.М. Камалтынова, Ю.П. Часовских, З.А. Маевская, С.О. Салугина, Е.С. Фёдоров, И.Э. Гербек
- 180 **СИНДРОМ МАКЛА-УЭЛЛСА У РЕБЕНКА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КРАПИВНИЦЕЙ**



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

2014-0803, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



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.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

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

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

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

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

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

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

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

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

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

academician of RAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

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

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

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC

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, Davydovskaya 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

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2017 / V. 16 / № 2

CONTENT

AN EDITORIAL ARTICLE

Ruslan T. Saygitov, Anastasiya S. Ostrovskaya

- 88 ICMJE-2016 RECOMMENDATIONS: UPDATED STANDARD OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS IN MEDICAL JOURNALS**

- 90 RECOMMENDATIONS FOR THE CONDUCT, REPORTING, EDITING AND PUBLICATION OF SCHOLARLY WORK IN MEDICAL JOURNALS**

CLINICAL RECOMMENDATIONS

Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Vladimir K. Tatochenko, Elena A. Vishneva, Marina V. Fedoseenko, Liliia R. Selimzianova, Dariya S. Chemakina, Yuriy V. Lobzin, Susanna M. Kharit, Nikolay I. Briko, Platon D. Lopukhov, Gennadiy T. Sukhikh, Elena V. Uvarova, Vera N. Prilepskaya, Vladimir G. Polyakov, Mikhail A. Gomberg, Vladislav I. Krasnopolskiy, Nina V. Zarochentseva, Mikhail P. Kostinov, Larisa D. Belotserkovtseva, Albina A. Melnikova, Leysan R. Batyrshina

- 107 VACCINAL PREVENTION OF THE DISEASES CAUSED BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS: EVIDENCE-BASED MEDICINE. REVIEW OF CLINICAL GUIDELINES**

LITERATURE REVIEW

Vera M. Kodentsova

- 118 ENRICHED MILK DRINKS FOR VITAMIN DEFICIENCY CORRECTION IN TODDLERS AND PRESCHOOLERS**

Ekaterina V. Saperova, Irina V. Vahlova

- 126 CONGENITAL HEART DISEASES IN CHILDREN: INCIDENCE, RISK FACTORS, MORTALITY**

Tatiana V. Turti, Irina A. Belyaeva, Ekaterina G. Bokuchava, Tatiana E. Privalova, Anna A. Gorbacheva

- 134 THE RELEVANCE OF HYPOVITAMINOSIS PREVENTION IN INFANTS**

ORIGINAL ARTICLES

Ekaterina I. Alexeeva, Margarita A. Soloshenko, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Olga L. Lomakina, Rina V. Denisova, Kseniya B. Isaeva, Anna V. Karasyova

- 142 EFFICACY AND SAFETY OF IMMUNIZATION WITH PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF A PROSPECTIVE OPEN-LABEL STUDY**

Mikhail M. Kostik, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Tatyana S. Likhacheva, Ludmila S. Snegireva, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

- 148 THE USE OF TOCILIZUMAB IN 40 PATIENTS WITH POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: THE RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY**

Leyla S. Namazova-Baranova, Daria A. Novikova, Marina V. Fedoseenko, Anna G. Gaivoronskaya, Natalia E. Tkachenko, Tatiana A. Kaljuzhnaya, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Mariika I. Broeva

- 156 SAFETY OF COMBINATION OF A TETRAVALENT MENINGOCOCCAL CONJUGATE VACCINE AGAINST SEROGROUPS A, C, Y, W-135 WITH OTHER VACCINE PREPARATIONS: A PROSPECTIVE STUDY OF A SERIES OF CASES AMONG HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH VARIOUS HEALTH ABNORMALITIES**

Tatiana S. Tumaeva, Larisa A. Balykova, Anna S. Motorkina

- 163 THE EFFECT OF LEVOCARNITINE ON DYNAMICS OF THE BRAIN BIOELECTRICAL ACTIVITY FORMATION IN TERM INFANTS DELIVERED BY CESAREAN SECTION: OPEN RANDOMIZED STUDY RESULTS**

CLINICAL OBSERVATIONS

Ekaterina I. Alexeeva, Olga L. Lomakina, Tatiana M. Bzarova

- 170 EXPERIENCE OF THE SUCCESSFUL TREATMENT WITH CANAKINUMAB OF A PATIENT WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

Natalya A. Ilenkova, Irina N. Protasova, Elena S. Sokolovskaya

- 175 COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN CAUSED BY PNEUMOCOCCI OF MLSB- AND M-PHENOTYPE: CLINICAL CASES**

Elena M. Kamaltynova, Iulia P. Chasovskikh, Zinaida A. Maevskaia, Svetlana O. Salugina, Evgenii S. Fedorov, Inna E. Gerbek

- 180 MUCKLE-WELLS SYNDROME IN A CHILD WITH RECURRENT URTICARIA**

НОВЫЙ ПОДХОД

к питанию детей раннего,
дошкольного и школьного возраста



Фрисо Gold 3 и Фрисо Gold 4 –
молочная составляющая
сбалансированного питания

Фрисо Gold 3
Для детей старше 1 года

Фрисо Gold 4
Для детей старше 3 лет

- Адаптированы к потребностям детей раннего возраста и последующих возрастных периодов.
- Помогают избежать дефицитных состояний и оптимизировать количество потребляемых витаминов, минеральных веществ, антиоксидантов и жирных кислот (ПНЖК и ДЦ ПНЖК).
- Содержат нутриенты, которые способствуют формированию нормальной микрофлоры кишечника, профилактике запоров, развитию иммунитета и защите от инфекционных заболеваний.
- Высокое качество ингредиентов производителя детского питания.
- Профилактические продукты на постоянной основе.
- Соблюдение принципа преемственности.

- ДЦ ПНЖК (ДНА/АА)
- Нуклеотиды
- Галактоолигосахариды (ГОС)
- Пробиотики
(*Bifidobacterium lactis* BB-12
и *Lactobacillus paracasei*)

Горячая линия Friso: 8-800-333-25-08 (бесплатные звонки по России)
www.friso.com.ru

Важное примечание: Лучшим питанием для ребенка является грудное молоко! Всемирная Организация Здравоохранения* рекомендует кормить малыша исключительно грудным молоком в первые 6 месяцев жизни и поддерживать грудное вскармливание в дальнейшем. Компания ФРИСЛАНДКАМПИНА РУ полностью поддерживает эти рекомендации. *См. «Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока», Всемирная организация Здравоохранения, Женева, 1981 г. Товар сертифицирован. Реклама.



Когда высокие дозы
ИГКС не дают
достаточного
контроля и симптомы
аллергической астмы
среднетяжелого/тяжелого
течения ухудшаются...

КСОЛАР даст Вам возможность снизить риск обострений¹⁻⁶ и вернуть пациентов к нормальной жизни

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР/XOLAIR®

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантного ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **ПОКАЗАНИЯ.** Лечение персистирующей атопической бронхальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Атопическая бронхальная астма: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто — у детей 6-12 лет с атопической бронхальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались alopecia, отечность суставов. Произведено «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Литература: 1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004;59:709-17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BO, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2001;108:184-90. 5. Sol r M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. Erratum in: European Respiratory Journal 2001;18:739-40. 6. Holgate ST, Chuchalin AG, Humbert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clinical & Experimental Allergy 2004;34:632-8.

733329/Xol/04.2017/6000

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

**Жизнь должна
продолжаться,
не ЮИА**

**Создает
ВОЗМОЖНОСТИ**

**Улучшает
качество
жизни**

**Избавляет
от страданий***

abbvie

**ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖНВЛП и ОНЛС с 2015 года**

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: адалimumаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. В 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адалimumаб 40 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Хумира® (адалimumаб) представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалimumаб 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 артрит (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 энтерит-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 адалimumабу 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 энтерит-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; демиелинизирующие 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.

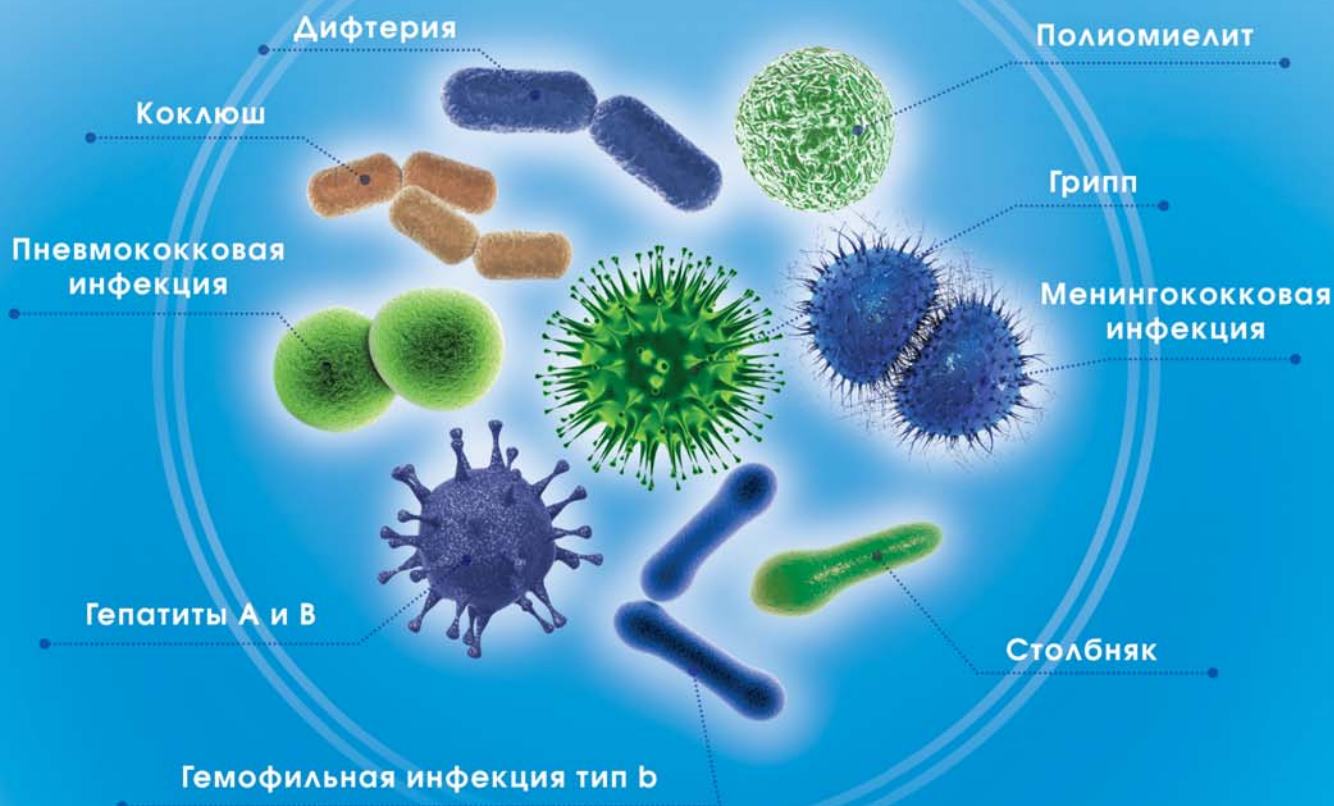
ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл. Препарат в однодозовом шприце. Препарат во флаконе.

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.



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

ЗАЩИТА ОТ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



Вакцины для защиты
от **20** инфекций*



> **1,6** млрд
доз в год*



> **500** млн
привитых в год*



17 вакцин
в разработке*

*Внутренние данные компании SANOFI PASTEUR SA (2016 г.)

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные

кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



*Каждый
на счету*



**Девочки
и женщины 9-45 лет**

**Мальчики
и мужчины 9-26 лет**

**Ключевая информация по безопасности на основании
инструкции по применению лекарственного препарата
для медицинского применения Гардасил®**

регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являющихся относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь запасы соответствующих лекарственных средств на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средства неотложной и противошоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения

иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, пирекия, покраснение, боль и припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: фебрильная лихорадка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головное головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактикоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1199060-0010 (04.2017)



ГАРДАСИЛ®
[Квадριвалентная Рекомбинантная
Вакцина Против Вируса Папилломы
Человека (6,11,16,18 типов)]

* ВПЧ – вирус папилломы человека

Карманный справочник

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

КАРМАНЫЙ
СПРАВОЧНИК

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



World Health
Organization

Цена без учета доставки 500 руб.

R.O.C.S.
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

SMART ORAL CARE*

PRO

Professional
Solutions*

Товар сертифицирован. На правах рекламы.
* Профессиональные решения. * Для детей. * Умная гигиена полости рта.

Новинка!



3-7

ЗУБНАЯ ПАСТА ДЛЯ ДЕТЕЙ

R.O.C.S.® PRO Kids

- Клинически подтверждена эффективная защита зубов от кариеса.
- Гидроксипатит заполняет микротрещинки, выравнивает поверхность эмали и защищает от кислот.
- Кальций и фосфор проникают вглубь эмали и укрепляют ее изнутри.
- Экстракт жимолости защищает десны от воспаления, особенно в период смены зубов.
- Высокое содержание ксилита (10%) препятствует образованию зубного налета, нормализует баланс микрофлоры во рту.*



N°1

по продажам в аптеках России**

50 %

СОДЕРЖАНИЕ СУСПЕНЗИИ
ГИДРОКСИПАТИТА

BIO friendly
НАТУРАЛЬНЫЕ
ИНГРЕДИЕНТЫ **97%**



БЕЗ ФТОРА



НЕ СОДЕРЖИТ
ЛАУРИЛСУЛЬФАТ
НАТРИЯ



НЕ СОДЕРЖИТ
ПАРАБЕНЫ



НЕ СОДЕРЖИТ
КРАСИТЕЛИ



*Подтверждено клиническими исследованиями и тестами. **По данным розничного ежемесячного аудита фармацевтического рынка 2016 года, маркетингового агентства «DSM Group» в сегменте зубные пасты, бренд R.O.C.S.® был самым продаваемым на территории РФ за 2016 год в стоимостном выражении.

WWW.ROCS.RU



DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1709

Р.Т. Сайгитов^{1, 2, 3}, А.С. Островская^{2, 3}

¹ НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

² Издательство «ПедиатрЪ», Москва, Российская Федерация

³ Издательство «Медиа Сфера», Москва, Российская Федерация

Рекомендации ICMJE-2016: обновленный стандарт научных публикаций в медицинских журналах

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ИСИЭЗ НИУ ВШЭ, главный редактор Объединенной редакции издательства «Медиа Сфера», научный редактор журнала «Вопросы современной педиатрии», зам. гл. редактора журнала «Педиатрическая фармакология»

Адрес: 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 11, e-mail: saygitov@yandex.ru

Статья поступила: 20.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

(Для цитирования: Сайгитов Р.Т., Островская А.С. Рекомендации ICMJE-2016: обновленный стандарт научных публикаций в медицинских журналах. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 88–89. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1709)

88

Вот уже больше двух лет редакторы журнала «Вопросы современной педиатрии» проводят последовательные изменения в политике издания, нацеленные на повышение качества публикуемых материалов в соответствии с принципами журналов мирового уровня (рис.). В течение этого времени мы шли по пути, который считали уже проторенным, и потому не ожидали существенных трудностей. Однако уже первые шаги показали, что к кардинальным изменениям сообщество врачей, практиков и исследователей не готово. Новые правила по оформлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований [1], часто вызвали открытое неприятие нашими авторами. Тезис «уровень требований не соответствует уровню журнала» явно или между строк был озвучен многими. Возражать этому было трудно. Мы действительно выбрали путь лучшей редакционной практики, начиная как вполне обычный региональный медицинский журнал. Поддерживала нас глубокая убежденность в правильности выбранного пути, невозможности иного развития, кроме как прогрессивного.

Мы пошли дальше. В журнале уже нашли свое место новые правила по представлению информации об источниках финансирования и конфликте интересов авторов. И опыт нашего журнала в этом, без преувеличения, передовой. Мало какие другие российские медицинские научные издания могут продемонстрировать

аналогичное отношение к столь щепетильным и вместе с тем принципиально важным вопросам исследовательской деятельности [2]. Работа в этом направлении продолжается, в том числе и с использованием возможностей социальных сетей. С некоторыми результатами нашей деятельности можно ознакомиться на страничке журнала в Facebook [3]. Надеемся, читателям будут интересны некоторые тонкости редакционной «кухни»: например, оценки согласованности работы наших редакторов, достижения журнала «на поле» библиометрических показателей и мн. др.

Недавно журнал «Вопросы современной педиатрии» присоединился к числу медицинских научных изданий, принявших на себя обязательства придерживаться политики Международного комитета редакторов медицинских журналов (The International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE; подробнее см. на <http://www.icmje.org/about-icmje/>) и, в частности, рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах [4]. Это, безусловно, базовый документ, определяющий редакционную деятельность тысяч медицинских журналов по всему миру. К слову сказать, к политике ICMJE добровольно присоединились более 3,3 тыс. медицинских журналов, и лишь единицы из них — российские [5]. Рекомендации ICMJE содержат разъяснения ключевых понятий публикационного про-

Ruslan T. Saygitov^{1, 2, 3}, Anastasiya S. Ostrovskaya^{2, 3}

¹ National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russian Federation

² Peditr Publishing House, Moscow, Russian Federation

³ MediaSphera Publishing House, Moscow, Russian Federation

ICMJE-2016 Recommendations: Updated Standard of Scientific Publications in Medical Journals

(For citation: Saygitov Ruslan T., Ostrovskaya Anastasiya S. ICMJE-2016 Recommendations: Updated Standard of Scientific Publications in Medical Journals. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 88–89. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1709)

Рис. Изменения в редакционной политике и основные результаты редакционной деятельности журнала «Вопросы современной педиатрии» в период с 2014 г. по настоящее время

Fig. Changes in the editorial policy and the main results of the editorial activities of the Journal of Current Pediatrics in the period from 2014 to the present day



цесса, обязанностей участников (авторов, рецензентов, редакторов, издателей), важнейших условий публикации результатов научной работы (авторское право, раскрытие источников финансирования и конфликта интересов, недобросовестная публикационная практика, вопросы спонсорства и пр.), а также технические вопросы оформления рукописей.

Традиционно распространение подобных рекомендаций в русскоязычной среде было ограничено языковыми барьерами, равно как и «трудностями перевода» некоторых специальных терминов, пока еще не получивших однозначной трактовки у отечественных специалистов (например, «research integrity», «scientific misconduct», «overlapping publication» и даже, казалось бы, ставший уже привычным «conflict of interests»). Однако сегодня этот барьер для Рекомендаций ICMJE преодолен. В текущем номере мы предлагаем всем заинтересованным участникам публикационного процесса, и в первую очередь нашим потенциальным авторам ознакомиться с русскоязычной версией документа [6]. Мы надеемся, что журнал «Вопросы современной педиатрии» таким образом внесет посильный вклад в повышение качества публикаций российских авторов

и, как результат, повышение качества медицинской помощи нашим детям.

С уважением, редакторы журнала
«Вопросы современной педиатрии»

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Р.Т. Сайгитов <http://orcid.org/0000-0002-8915-6153>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сайгитов Р.Т. Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 3 — С. 425–432. [Saygıtov RT. General guidelines for submission of original research papers. *Current pediatrics*. 2015;14(3): 425–432. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382.
2. Островская А.С. Раскрытие конфликта интересов автора: зачем? // *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(6): 542–546. — 2016. — Т. 15. — № 6 — С. 542–546. [Ostrovskaya AS. Disclosure of the author's conflict of interest: why? *Current pediatrics*. 2016;15(6):542–546. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i6.1646.
3. facebook.com [интернет]. Вопросы современной педиатрии [доступ от 01.04.2017]. Доступ по ссылке <https://www.facebook.com/profile.php?id=100010629240427>

4. icmje.org [Internet]. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [updated 2016 Dec; cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
5. icmje.org [Internet]. Journals Following the ICMJE Recommendations [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>
6. icmje.org [интернет]. Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах [доступ от 04.04.2017]. [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.icmje.org/recommendations/translations/russian2016.pdf>

Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах

Предлагаем ознакомиться с русскоязычным переводом Единых требований ICMJE по проведению, представлению, редактированию и публикации рукописей, представляемых в биомедицинских журналах (Обновлено в декабре 2016 года). Перевод был подготовлен В. Деньгиным при поддержке Издательства «Медиа Сфера» (научный редактор Сайгитов Р. Т., технические редакторы Соловова М. Н., Шошина М. Н.). ICMJE не подтверждает и не одобряет содержание этого перевода. Официальная версия Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, размещена на сайте www.icmje.org. При цитировании документа пользователи должны ссылаться на официальную версию.

I. О рекомендациях

- A. Цель разработки
- B. Целевая аудитория
- C. История разработки

II. Роли и обязанности авторов, других участников научной работы, рецензентов, редакторов, издателей и владельцев журналов

- A. Определение роли авторов и других участников научной работы
 - 1. Значение вопросов авторства
 - 2. Определение термина «автор»
 - 3. Другие участники научной работы
- B. Обязанности автора — конфликты интересов
 - 1. Участники редакционного процесса
 - a. Авторы
 - b. Рецензенты
 - c. Редакторы и сотрудники журнала
 - 2. Сообщение о конфликтах интересов
- C. Обязанности в процессе представления и рецензирования рукописи
 - 1. Авторы
 - a. Псевдонаучные («хищные») журналы
 - 2. Журналы
 - a. Конфиденциальность
 - b. Своевременность
 - c. Рецензирование
 - d. Добросовестность
 - 3. Рецензенты
- D. Владельцы журналов и редакционная независимость
 - 1. Владельцы журналов

- 2. Редакционная независимость

- E. Защита участников исследований

III. Издательские и редакционные вопросы публикации в медицинских журналах

- A. Исправления, отзыв статей, повторные публикации и контроль версий рукописей
- B. Недобросовестная научная практика, выражение обеспокоенности, отзыв статьи
- C. Авторское право
- D. Повторяющиеся публикации
 - 1. Множественная рассылка рукописи
 - 2. Множественная публикация
 - 3. Допустимая практика множественной публикации
 - 4. Рукописи, основанные на одной и той же базе данных
- E. Письма в редакцию
- F. Платные публикации
- G. Приложения, тематические выпуски и специальные выпуски
- H. Спонсорство
- I. Электронные публикации
- J. Реклама
- K. Журналы и средства массовой информации
- L. Регистрация клинических исследований

IV. Подготовка и подача рукописи

- A. Подготовка рукописи к представлению в медицинский журнал
 - 1. Общие принципы
 - 2. Руководства по описанию исследований

Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals

This is a Russian language translation of the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated in December 2016. This translation was prepared by V. Dengin with support from Media Sfera Publishing Group (academic editor Sayg'itov R.T., technical editors Solovova M.N., Shoshina M.N.). The ICMJE has not endorsed nor approved the contents of this translation. The official version of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals is located at www.icmje.org. Users should cite this official version when citing the document.

3. Разделы рукописи
 - a. Титульная страница
 - b. Аннотация
 - c. Обоснование
 - d. Методы
 - i. Отбор и описание участников исследования
 - ii. Техническая информация
 - iii. Статистические методы
 - e. Результаты
 - f. Обсуждение
 - g. Список литературы
 - i. Общие положения
 - ii. Стиль и формат
 - h. Таблицы
 - i. Иллюстрации (рисунки)
 - j. Единицы измерения
 - k. Аббревиатуры и символы

B. Отправка рукописи в редакцию журнала

I. О РЕКОМЕНДАЦИЯХ

A. Цель разработки

Международный комитет редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) разработал эти рекомендации, чтобы представить обзор наилучшей практики и этических стандартов в области проведения и описания исследований и других материалов, публикуемых в медицинских журналах, а также для оказания помощи авторам, редакторам и другим лицам, участвующим в рецензировании и публикации биомедицинских данных, в создании и распространении точных, ясных, воспроизводимых и объективных медицинских журнальных статей. Эти рекомендации могут также служить полезным источником информации о процессах редактирования и публикации в медицинских журналах представителям средств массовой информации (СМИ), пациентам и их семьям, и читателям в целом.

B. Целевая аудитория

Рекомендации предназначены в первую очередь для использования авторами, планирующими представить свою рукопись к публикации в журналах — участниках ICMJE. Многие журналы, не входящие в ICMJE, добровольно используют эти рекомендации (см. www.icmje.org/journals.html). ICMJE поощряет использование рекомендаций, но не контролирует и не обеспечивает их соблюдение. Во всех случаях авторы должны использовать эти рекомендации совместно с правилами для авторов конкретных журналов. Кроме того, авторам следует ознакомиться с рекомендациями по представлению результатов конкретных видов исследований (например, рекомендации CONSORT по представлению результатов рандомизированных клинических исследований); см. <http://equator-network.org>.

Журналам, следующим этим рекомендациям, предлагается включить их в свои инструкции для авторов и четко указать в этих инструкциях, что сами они следуют рекомендациям ICMJE. Журналы, желающие идентифицировать себя в качестве следующих этим рекомендациям и войти в соответствующий список на веб-сайте ICMJE, должны уведомить об этом секретариат ICMJE по электронной почте icmje@acronline.org. Журналы, которые ранее направляли такое уведомление, но больше не следуют рекомендациям ICMJE, должны по тому же адресу написать запрос на удаление из этого списка.

ICMJE поощряет широкое распространение этих рекомендаций и воспроизведение данного документа в полном объеме в образовательных и некоммерческих

целях без указания авторских прав. Однако все виды использования этого документа должны содержать ссылку на адрес www.icmje.org, где находится последняя официальная версия рекомендаций, поскольку ICMJE периодически по мере необходимости их обновляет.

C. История разработки

ICMJE подготовил несколько выпусков этого документа, ранее называвшегося «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, URM). URM впервые были опубликованы в 1978 г. с целью стандартизации формата и процессов подготовки рукописи в различных медицинских журналах. С годами публикационные проблемы вышли далеко за пределы вопросов подготовки рукописей. В связи с этим был разработан ряд отдельных документов по редакционной политике. Полностью документ «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» был пересмотрен в 1997 г., отдельные разделы были обновлены в мае 1999 г. и в мае 2000 г. В мае 2001 г. ICMJE пересмотрел разделы, касающиеся потенциальных конфликтов интересов. В 2003 г. комитет полностью пересмотрел и реорганизовал документ, включив в текст отдельные положения, затем вновь пересмотрел его в 2010 г. Предыдущие версии этого документа можно найти в разделе «Архивы» на сайте www.icmje.org. В настоящее время документ переименован в «Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (Рекомендации ICMJE). Рекомендации были пересмотрены в 2013, 2014, 2015 гг., а последняя версия выпущена в 2016 г.

II. РОЛИ И ОБЯЗАННОСТИ АВТОРОВ, ДРУГИХ УЧАСТНИКОВ НАУЧНОЙ РАБОТЫ, РЕЦЕНЗЕНТОВ, РЕДАКТОРОВ, ИЗДАТЕЛЕЙ И ВЛАДЕЛЬЦЕВ ЖУРНАЛОВ

A. Определение роли авторов и других участников научной работы

1. Значение вопросов авторства

Авторство обеспечивает получение признания и имеет важные академические, социальные и финансовые последствия. Авторство также подразумевает ответственность и отчетность за опубликованную работу. Представляемые рекомендации должны обеспечить лицам, внесшим существенный интеллектуальный вклад в подготовку статьи, признание в качестве авторов, а получившим признание в качестве авторов — понимание своей ответственности за публикуемые материалы.

Поскольку авторство не позволяет описать вклад данного автора в работу, некоторые журналы в настоящее время запрашивают и публикуют информацию о вкладе каждого из лиц, участвовавших в представленном (как правило, оригинальном) исследовании. Редакторам настоятельно рекомендуется разработать и внедрить политику по определению вклада отдельных лиц в подготовку статьи. Такая политика во многом устраняет неоднозначность, связанную с соавторством, но при этом остается открытым вопрос о количестве и качестве совместной работы, необходимых для квалификации ее как авторства. Таким образом, ICMJE разработал критерии авторства, которые могут использовать все журналы, в том числе отличающие авторов от других участников подготовки рукописи.

2. Определение термина «автор»

ICMJE рекомендует, чтобы авторство основывалось на следующих 4 критериях:

1. Существенный вклад в разработку концепции или планирование научной работы либо в получение, анализ или интерпретацию данной работы; **и**
2. Составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; **и**
3. Окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; **и**
4. Согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Помимо ответственности за те части работы, которые автор выполнял сам, он должен иметь представление, какие соавторы несут ответственность за другие конкретные компоненты работы. Кроме того, авторы должны быть уверены в добросовестности вклада своих соавторов.

Все лица, обозначенные как авторы, должны отвечать всем четырем критериям, предъявляемым к авторам, и все лица, отвечающие этим четырем критериям, должны быть идентифицированы как авторы. Лица, не отвечающие всем четырем критериям, должны быть упомянуты в статье в разделе «**Благодарности**» — см. раздел II.A.3. Эти критерии призваны закрепить статус автора за лицами, заслуживающими признание и способными принять на себя ответственность за работу. Критерии не предназначены для того, чтобы, лишая возможности коллег соблюсти критерии № 2 или № 3, исключить их из числа авторов, если в остальном эти коллеги отвечают критериям авторства. Поэтому все лица, отвечающие критерию № 1, должны иметь возможность участвовать в написании и правке черновика и окончательном утверждении рукописи.

Лица, участвовавшие в выполнении научной работы, несут ответственность за идентификацию всех коллег, отвечающих критериям авторства, и в идеальном случае должны определиться в этом вопросе еще на этапе планирования работы, внося в ходе ее необходимые изменения в список. Авторы, а не журнал, в который представляется работа, несут коллективную ответственность за то, что все лица, названные в качестве авторов, отвечают всем четырем критериям. Редакторы журнала не играют роли в определении авторов или лиц, которые не могут претендовать на авторство, и не должны разрешать конфликты по вопросам авторства. Если не удается достичь согласия по вопросу авторства, решением этого вопроса следует заниматься учреждению, в котором была выполнена научная работа, а не редактору журнала. Если авторы запрашивают исключение или добавление автора после представления или публикации рукописи, редакторам журнала следует запросить объяснение и подписанное заявление о согласии в отношении запрошенного изменения у всех заявленных авторов и у автора, который должен быть исключен или добавлен.

Автор, ведущий переписку, — это лицо, отвечающее за общение с редакцией журнала во время представления рукописи, рецензирования и процесса публикации. Именно он обеспечивает выполнение всех технических требований журнала, таких как предоставление подробных сведений об авторах, документов об одобрении от этического комитета, документации о регистрации клинических исследований, сборе форм и заявлений о конфликте интересов. Эти обязанности могут быть делегированы одному или нескольким соавторам. Автор, ведущий переписку, должен быть доступен на протяжении всего процесса представления и рецензирования рукописи, чтобы своевременно реагировать на запросы редакции. Он также должен быть доступен и после публи-

кации, чтобы реагировать на критические замечания, запросы редакции журнала по предоставлению дополнительных данных или иной информации, если после публикации возникают вопросы к статье. Несмотря на то, что автор, ответственный за переписку, играет основную роль, ICMJE рекомендует редакторам рассылать копии корреспонденции всем авторам.

Когда работу проводит группа из большого числа авторов, в идеальном случае решение о будущем списке авторов группа должна принять до начала работы, а затем подтвердить этот список до представления рукописи для публикации. Все члены группы, названные авторами, должны отвечать всем четырем критериям авторства, включая утверждение окончательной версии рукописи; они должны принять на себя всю ответственность за публикуемую научную работу и быть уверены в точности и добросовестности работы других соавторов. Ожидается также, что все они будут индивидуально заполнять формы раскрытия информации о конфликте интересов.

Некоторые крупные группы обозначают авторство названием группы с указанием отдельных лиц или без такового. При представлении рукописи, созданной подобной группой, ведущему переписку автору следует указать название группы, если таковое имеется, и четко указать членов группы, которые могут быть признаны в качестве авторов и взять на себя ответственность за всю работу. Лиц, непосредственно ответственных за рукопись, указывают в подписи под статьей, и в базе MEDLINE авторы будут представлены именно этим списком. Если в подписи под статьей указано название группы, в MEDLINE будет приведен список фамилий отдельных членов группы — авторов или сотрудников, иногда называемых участниками научной работы, если в подписи под статьей (или в примечании) четко указано, что фамилии отдельных авторов приведены в другом месте документа, и отмечено, кто из них является авторами или участниками научной работы.

3. Другие участники научной работы

Участники, удовлетворяющие менее четырем перечисленным критериям авторства, не должны быть указаны в качестве авторов, однако их следует назвать. Примеры вклада в работу, которые сами (без другого вклада) не позволяют претендовать на авторство: поиск финансирования; общий надзор за работой исследовательской группы или административная поддержка, помощь в написании, техническое редактирование, языковое редактирование и корректура. Если вклад участника недостаточен для признания автором, его можно упомянуть индивидуально или в составе группы в определенном разделе (например, «Клинические исследователи» или «Участвующие исследователи»), и указать его вклад (например, «выступал в качестве научного консультанта», «критически проанализировал план исследования», «собирал данные», «предоставил пациентов для участия в исследовании и проводил их лечение», «участвовал в написании или техническом редактировании рукописи»).

Поскольку выражение благодарности может предполагать одобрение упоминаемыми лицами результатов и выводов исследования, редакторам рекомендуется требовать от автора, ответственного за переписку, письменного разрешения на выражение благодарности от всех упоминаемых лиц.

В. Обязанности автора — конфликт интересов

Общественное доверие к научному процессу и достоверность публикуемых статей отчасти зависят от прозрачности конфликта интересов на этапах планирования

и проведения исследования, а также написания, рецензирования, редактирования и публикации статьи.

Конфликт интересов возникает в случаях, когда профессиональные суждения относительно основного из интересов (например, благополучия пациентов или достоверности научного исследования) могут быть подвержены влиянию второстепенного интереса (например, финансовой выгоды). Восприятие читателем информации о конфликте интересов столь же важно, как их реальное существование.

Финансовые взаимоотношения (например, работа по найму, консультирование, акционерная собственность или опционы, гонорары, патенты или оплачиваемые экспертные оценки) являются наиболее легко идентифицируемыми примерами конфликта интересов и могут подорвать доверие к журналу, отдельным авторам и науке в целом. Однако конфликт интересов возможен и по другим причинам, таким как личные отношения и соперничество, конкуренция в академической среде и интеллектуальные убеждения. Авторы должны избегать вступления в соглашения со спонсорами, как коммерческими, так и некоммерческими, которые мешают авторам получить доступ ко всем данным исследования или анализировать и интерпретировать данные, а также подготавливать и публиковать рукописи с независимым выбором времени и места публикации.

1. Участники редакционного процесса

Все участники процесса рецензирования и публикации — не только авторы, но и рецензенты, редакторы и члены редакционного совета журналов — при выполнении своих функций в процессе рассмотрения и публикации статей должны учитывать конфликт своих интересов и раскрывать все связи, которые могут рассматриваться как потенциальные источники конфликта интересов.

а. Авторы

Когда авторы представляют рукопись любого типа или формата, они обязаны раскрыть все финансовые и личные взаимоотношения, которые повлияли или могли повлиять на их работу. ICMJE разработал форму для раскрытия информации о конфликте интересов, чтобы упростить и стандартизировать раскрытие информации авторами. Журналы — члены ICMJE требуют, чтобы авторы использовали эту форму, и сам ICMJE поощряет другие журналы принять ее.

б. Рецензенты

Предлагая рецензентам критиковать рукопись, у них следует уточнить наличие конфликта интересов, который может повлиять на результаты рассмотрения рукописи. Рецензенты должны информировать редакторов о любом конфликте интересов, который может повлиять на их мнение о рукописи, и они должны самостоятельно отказаться от рецензирования, если есть основания для предвзятости. Рецензенты не должны использовать информацию о рецензируемой работе в своих интересах до того, как она будет опубликована.

с. Редакторы и сотрудники журнала

Редакторы, принимающие окончательные решения в отношении рукописей, должны отказаться от редакционных решений при конфликте интересов или наличии отношений, которые могут создать конфликты, связанные с рассматриваемыми статьями. Другие сотрудники редакции, участвующие в принятии редакционных решений, должны проинформировать редакторов о своей текущей финансовой заинтересованности или других конфликтах интересов, и самостоятельно отказаться

от принятия решений при наличии конфликта интересов. Сотрудники редакции не должны использовать информацию, полученную при работе с рукописями, для личных целей. Редакторы должны регулярно публиковать отчеты о потенциальном конфликте интересов, связанном с деятельностью сотрудников журнала. Приглашенные редакторы должны следовать этим же процедурам.

2. Сообщение о конфликте интересов

Статьи должны публиковаться с заявлениями или вспомогательными документами, такими как форма ICMJE о конфликте интересов, содержащая следующее заявление:

- Конфликт интересов у авторов; **и**
- Источники поддержки этой работы, включая спонсоров, а если таковые имеются, — также разъяснение их роли в разработке плана исследования; сборе, анализе и интерпретации данных; составлении отчета; принятии решения о представлении отчета для публикации; или заявление о том, что источник поддержки не принимал такого участия; **и**
- Имели ли авторы доступ к данным исследования, с объяснением характера и объема доступа, включая сохранение доступа на данный момент.

В поддержку изложенных заявлений редакторы могут потребовать, чтобы авторы исследований, финансируемых организациями с имущественной либо финансовой заинтересованностью в результатах работы, подписывали соответствующее заявление, например, таким образом: «У меня имелся полный доступ ко всем данным в этой работе, и я несу полную ответственность за целостность данных и точность их анализа».

С. Обязанности при представлении рукописи и рецензировании

1. Авторы

Авторы должны соблюдать все принципы авторства и заявления о конфликте интересов, подробно изложенные в разделах II.A и B настоящего документа.

а. Псевдонаучные («хищные») журналы

Появляется все больше изданий, позиционирующих себя как «медицинские журналы», но не соблюдающих требования к таким журналам (псевдонаучные журналы). Авторам необходимо ответственно подходить к оценке добросовестности, истории, практики и репутации журналов, в которые они представляют рукописи. Дополнительные рекомендации можно получить на сайте <http://www.wame.org/about/principles-of-transparency-and-best-practice>.

2. Журналы

а. Конфиденциальность

Рукописи, представляемые в журналы, обладают особым статусом в отношении соблюдения интеллектуальных и имущественных прав авторов. Это связано с тем, что при преждевременном разглашении содержания рукописи (полном или частичном) авторам может быть причинен ущерб.

Поэтому редакторы не должны никому, кроме авторов и рецензентов, предоставлять информацию о рукописях, в том числе о том, были ли они получены и находятся на стадии рассмотрения, об их содержании и статусе в процессе рецензирования, о критике рецензентов и об итоговой судьбе рукописей. Просьбы третьих сторон об использовании рукописей и рецензий для судебного разбирательства следует вежливо отклонять, и в случае получения судебной повестки редакторы должны сделать

все возможное, чтобы не разглашать такие конфиденциальные материалы.

Редакторы должны также четко заявить, что рецензенты должны строго конфиденциально хранить рукописи, связанные с ними материалы и содержащиеся в них сведения. Рецензенты и сотрудники редакции не должны публично обсуждать работу авторов, а рецензенты не должны разглашать идеи авторов до публикации рукописи. Рецензенты не должны сохранять рукопись для личного пользования, и после представления рецензии должны уничтожить бумажные и удалить электронные копии рукописей.

При отклонении рукописи журналам рекомендуется удалить ее копии из своих редакционных систем, если только их не требуется сохранять в соответствии с местными законами. Журналы, сохраняющие копии отклоненных рукописей, должны указывать это правило своей работы в информации для авторов.

Когда рукопись публикуется, журналы должны хранить копии представленных оригиналов, обзоров, изменений и корреспонденции по крайней мере в течение трех лет и, возможно, без ограничения срока в зависимости от местных законов, чтобы иметь в будущем возможность отвечать на вопросы по научной работе, если они возникнут.

Редакторы не должны публиковать или распространять комментарии рецензентов без разрешения самого рецензента и автора. Если правила журнала предусматривают закрытое рецензирование, и комментарии представляются авторам неподписанными, эту информацию не следует раскрывать автору или любому другому лицу без письменного разрешения рецензента.

Конфиденциальность может быть снята в случае выявления нечестности или мошенничества, однако редакторы должны уведомить авторов или рецензентов об этом, в противном случае необходимо соблюдать конфиденциальность.

b. Своевременность

Редакторы должны делать все возможное для своевременной подготовки рукописей к опубликованию с привлечением всех имеющихся у них ресурсов. Если редакторы намереваются опубликовать рукопись, они должны стараться завершить работу с рукописью в отведенное для этого время, а любые запланированные задержки согласовывать с авторами. Если журнал не намерен продолжать работу с рукописью, редакторы должны постараться отклонить рукопись как можно скорее, чтобы авторы могли представить ее в другой журнал.

c. Рецензирование

Рецензирование — это критическая оценка представленных в журналы рукописей, которая обычно выполняется не входящими в штат редакции экспертами. Процесс рецензирования стал важным дополнением научного процесса, поскольку научная работа, в том числе научные исследования, совершенно невозможны без беспристрастной, независимой и критической оценки их результатов.

Фактическая ценность института рецензирования широко обсуждается, однако этот процесс позволяет привлечь к критическому анализу рукописи членов научного сообщества. Это полезно и с практической точки зрения, поскольку помогает редакторам лучше определять, какие рукописи приемлемы для их журналов. Рецензирование часто помогает авторам и редакторам повысить качество описания данных.

Журнал несет ответственность за функционирование систем выбора соответствующих рецензентов. В обязан-

ности редактора входит обеспечение рецензентам доступа ко всем материалам, которые могут понадобиться для оценки рукописи, включая дополнительные материалы только для электронной публикации, а также обеспечение надлежащей оценки и интерпретации комментариев рецензента с точки зрения заявленного им конфликта интересов.

Рецензируемый журнал не обязан отправлять представленные рукописи на рецензирование и не обязан следовать рекомендациям рецензента, будь они положительными или отрицательными. В конечном итоге за отбор всего содержания журнала отвечает его редактор, и на редакционные решения могут повлиять в том числе вопросы, не связанные с качеством рукописи, например ее пригодность для тематики журнала. Если возникнут проблемы, связанные с добросовестностью научной работы, редактор может отклонить любую статью в любой момент до ее публикации, в том числе после принятия в печать.

Журналы могут направлять на рецензирование различное количество и типы рукописей, привлекать различное количество и типы рецензентов для каждой рукописи, независимо от того, является ли процесс обзора открытым или закрытым, и самостоятельно определять другие аспекты процесса рассмотрения рукописи. По этой причине и с целью помощи авторам журналы должны публиковать описание процесса рецензирования.

Журналы должны уведомлять рецензентов об окончательном решении принять или отклонить документ, а также должны отмечать вклад рецензентов в выпуск журнала. Редакторам рекомендуется сообщать замечания рецензентов их коллегам, рецензирующих тот же документ, что позволит рецензентам в процессе рецензирования обучаться друг у друга.

В рамках процесса рецензирования редакторам рекомендуется изучать протоколы исследований, планы проведения статистического анализа, если они представлены отдельно от протокола, и/или контракты, связанные с исследованиями по конкретным проектам. Прежде чем принимать результаты исследований для публикации, редакторы должны призвать авторов опубликовать перечисленные документы. Некоторые журналы могут потребовать публичного размещения этих документов в качестве условия принятия рукописи к рассмотрению.

Потребности журнала в независимом анализе данных и требования общедоступности данных в настоящее время находятся в постоянном развитии, отражая изменение мнений, насколько доступность данных важна для их рецензирования до и после публикации. Некоторые редакторы журналов в настоящее время до принятия исследований для публикации запрашивают статистический анализ данных клинического исследования независимым биостатистиком. Другие просят авторов сообщить, доступны ли данные об исследованиях третьим сторонам для просмотра и/или использования/повторного анализа, поощряют или требуют от авторов предоставлять свои данные другим специалистам для рассмотрения или повторного анализа. Каждый журнал должен устанавливать и публиковать свои требования в отношении анализа и учета данных таким образом, чтобы потенциальные авторы могли легко их получить.

Некоторые специалисты считают, что истинный процесс научного рецензирования начинается только после опубликования результатов научной работы. В этом отношении медицинским журналам следует реализовать механизм, позволяющий читателям представлять комментарии, вопросы или критические замечания по опубликованным статьям, и авторы должны надлежащим

образом реагировать и сотрудничать в ответ на все запросы к журналу о получении данных или дополнительной информации, если после опубликования статьи к ней возникнут вопросы (см. раздел III).

ICMJE считает, что исследователи обязаны хранить первичные данные и данные об аналитических процедурах, использованных для получения опубликованных результатов, по крайней мере 10 лет. ICMJE поощряет их сохранение в хранилище данных для обеспечения к ним долгосрочного доступа.

d. Добросовестность

Редакционные решения должны основываться на релевантности рукописи для журнала, а также на оригинальности, качестве и вкладе рукописи в доказательную базу по важным вопросам. На эти решения не должны влиять коммерческие интересы, личные отношения или повестки дня, а также отрицательные или убедительно противоречащие общепринятым взглядам данные. Кроме того, авторы должны представлять для публикации или иным образом обнародовать исследования, результаты которых не достигли уровня статистической значимости или содержат неоднозначные выводы, а редакторы не должны исключать их из рассмотрения для публикации. Такие исследования могут содержать доказательные данные, которые в сочетании с другими исследованиями в ходе метаанализа могут способствовать получению ответов на важные вопросы, а публичное сообщение о таких негативных или неубедительных выводах может предотвратить необоснованное дублирование усилий или иным образом помочь другим исследователям, рассматривающим проведение аналогичной работы.

В журналах должен быть четко описан принятый в них апелляционный процесс, и должна быть предусмотрена система реагирования на апелляции и жалобы.

3. Рецензенты

Рукописи, представляемые в журналы, обладают рядом привилегий перед другими видами сообщений, в том числе в отношении соблюдения приватности авторов и конфиденциальности прав на собственность, и при преждевременном разглашении данных рукописи (полном или частичном) авторам может быть причинен ущерб.

Поэтому рецензенты должны хранить рукописи и содержащиеся в них сведения строго конфиденциально. Рецензенты не должны публично обсуждать работу авторов и разглашать идеи авторов до публикации рукописи. Рецензенты не должны сохранять рукопись для личного пользования, и после представления рецензии должны уничтожить копии рукописей.

Ожидается, что рецензенты будут оперативно откликаться на просьбы о рецензировании и представлять рецензии в установленные сроки. Комментарии рецензентов должны быть конструктивными, честными и вежливыми.

Рецензенты должны заявлять о своем конфликте интересов и при возникновении такого конфликта отказаться от рецензирования.

D. Владельцы журналов и редакционная независимость

1. Владельцы журналов

У владельцев и редакторов медицинских журналов общая цель, но разные сферы ответственности, и эти различия иногда приводят к конфликтам.

Владельцы медицинских журналов ответственны за назначение и увольнение редакторов. При назначении

владельцы должны предоставлять редакторам контракт с четким описанием их прав и обязанностей, полномочий, общих условий их назначения, механизмов урегулирования конфликтов. Эффективность работы редактора можно оценить в том числе с использованием взаимно согласованных показателей, но не обязательно ограничиваясь размером читательской аудитории, количеством поступающих рукописей и временем их подготовки или другими показателями работы журнала.

Владельцы должны увольнять редакторов только по существенным причинам, таким как нарушения научной этики, несогласие с долгосрочными планами редакционной политики журнала, недостаточная эффективность работы по согласованным показателям эффективности редакционной деятельности или неприемлемое поведение, несовместимое с доверительным положением.

Назначения и увольнения следует проводить на основании оценки группой независимых экспертов, а не небольшого числа руководителей организации-собственника. Это особенно необходимо в случае увольнения по общественно крайне значимым вопросам права на свободу слова в науке, поскольку часто редакторам приходится выполнять свои этические обязанности и оспаривать статус-кво способами, которые могут противоречить интересам владельцев журнала.

В медицинском журнале следует четко обозначить его руководство и его связь с владельцем журнала (например, спонсирующим его научным обществом).

2. Редакционная независимость

ICMJE принимает определение редакционной независимости, данное Всемирной ассоциации медицинских редакторов, согласно которому главные редакторы обладают всеми полномочиями в отношении всего содержания своего журнала и сроков его публикации. Владельцы журналов не должны вмешиваться в отбор, оценку, определение очередности публикации материалов, а также редактирование отдельных статей ни напрямую, ни косвенно путем создания обстановки, влияющей на принятие соответствующего решения. Редакторы должны основывать редакционные решения на достоверности работы и ее важности для читателей журнала, а не на коммерческих последствиях для журнала. При этом редакторы должны иметь возможность свободно выражать критические, но ответственные взгляды по всем областям медицины, не опасаясь неблагоприятных последствий, даже если эти взгляды противоречат коммерческим целям издателя.

Главные редакторы должны также иметь право окончательного решения по принятию или отказу в публикации рекламы или спонсируемых материалов, включая приложения, по использованию торговой марки журнала и по общей политике в отношении коммерческого использования содержания журнала.

Журналам рекомендуется создать независимый редакционный консультативный совет для помощи редактору в разработке и поддержании редакционной политики. Редакторы должны по мере необходимости обращаться за помощью к широкому кругу консультантов, например к рецензентам, редакционным сотрудникам, редакционному совету и читателям, за поддержкой редакционных решений и высказыванием потенциально противоречащих им мнений, и владельцы должны обеспечивать получение надлежащей страховки в случае юридического преследования редакторов и при необходимости юридических консультаций. В случае возникновения юридических проблем редактор должен как можно скорее сообщить о них своему юрисконсульту,

владельцу и/или издателю. Согласно политике ICMJE (см. раздел IIc.2.a), редакторы должны защищать конфиденциальность авторов и рецензентов (в отношении имени и комментариев рецензентов). Редакторы должны принять все разумные меры для проверки фактов в журнальном комментарии, в том числе в разделах новостей и в публикациях социальных медиа (социальные сети, блоги и пр. — *Ред.*), и должны обеспечить соблюдение сотрудниками журнала правил надлежащей журналистской практики, включая публикацию срочных заметок и получение по возможности ответа от всех заинтересованных сторон до публикации. Такая практика, основанная на честности и учете общественных интересов, может оказаться особенно важной для защиты от юридических обвинений в клевете.

Чтобы сохранять редакционную независимость, редактор должен иметь возможность решать определенный круг вопросов непосредственно с владельцем журнала, а не с делегированным менеджером или административным сотрудником.

Редакторы и редакционные организации обязаны следовать принципам редакционной независимости, представляя на суд международной медицинской, академической и широкой общественности серьезные случаи посягательств на эту свободу.

Е. Защита участников исследований

При представлении результатов исследований с участием человека авторы должны указать, были ли проведены процедуры оценки протокола исследования официальным комитетом по этике (локальным и национальным) или, в его отсутствие, соответствует ли исследование требованиям Хельсинкской декларации пересмотра 2013 г. (www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html). Если есть основания полагать, что при проведении исследования могли быть нарушены нормы Хельсинкской декларации, авторы должны предоставить соответствующее разъяснение и привести свидетельство того, что спорные аспекты работы были однозначно одобрены локальным комитетом по этике. Одобрение ответственного комитета не исключает возможности редакторам высказать свое мнение о целесообразности проведения исследования.

Пациенты имеют право на защиту информации личного характера, которая не может быть раскрыта без информированного согласия. Персональная информация, включающая имена, инициалы или номера историй болезни, не должна публиковаться ни в письменном виде, ни в виде фотографий или родословных, если только она не является необходимой для научных целей, и пациент (родитель или опекун) не предоставил письменное информированное согласие на подобную публикацию. При получении информированного согласия опознаваемому пациенту необходимо показать рукопись, которая будет публиковаться. Авторы должны сообщить пациенту, будут ли его персональные сведения доступны в Интернете или в печатных изданиях после публикации рукописи. С учетом соответствующих требований и законодательства письменное согласие пациента должно храниться в редакции журнала или у авторов, либо у тех и других. Журналам следует осуществлять свою политику конфиденциальности с учетом существующих различий законодательства. Поскольку архивирование информированного согласия подразумевает и сохранение идентификационных данных пациента, некоторые журналы могут принять решение делегировать обязательства по сохранению конфиденциальности пациента автору, который должен предоставить журналу письмен-

ное заявление о получении и архивировании письменного согласия пациента.

Несущественные персональные сведения следует опускать. В случаях каких-либо сомнений в сохранении анонимности пациентов необходимо получать их информированное согласие. В частности, для обеспечения анонимности недостаточно замаскировать на фотографии область глаз пациента. При сокрытии идентифицирующих признаков авторы должны гарантировать, а редакторы подтвердить, что такие изменения не искажают научное значение представляемых результатов.

Требование информированного согласия должно быть включено в журнальные инструкции для авторов. Получение информированного согласия должно быть отмечено в публикуемой статье.

При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными стандартами по использованию и обращению с лабораторными животными. Дальнейшие указания в отношении этических норм, касающихся животных, представлены в консенсусном руководстве по вопросам этики и благополучия животных, разработанном Международной ассоциацией редакторов ветеринарных журналов (<http://veteditors.org/ethicsconsensusguidelines.html>).

III. ИЗДАТЕЛЬСКИЕ И РЕДАКЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛАХ

А. Исправления, отзывы статей, повторные публикации и контроль версий рукописей

Честные ошибки естественны для научной деятельности и издательского процесса, а потому при их обнаружении достаточно публиковать исправления. Исправления необходимы для фактических ошибок. Обсуждаемые вопросы лучше всего рассматривать в формате писем в редакцию, традиционной или электронной корреспонденции либо в качестве сообщений на онлайн-форуме, организованном журналом. Обновления предыдущих публикаций (например, обновленный систематический обзор или клиническое руководство) рассматриваются как новые публикации, а не как версии ранее опубликованных статей.

Если требуется исправление опубликованной рукописи, журналы должны соблюдать следующие минимальные стандарты:

- В журнале следует как можно скорее опубликовать уведомление об исправлении с подробным изложением изменений и цитированием первоначальной публикации; для обеспечения правильной индексации исправление должно быть включено в электронную или нумерованную печатную страницу, включаемую в электронное или печатное Содержание.
- Журнал должен также опубликовать новую версию статьи с подробным изложением изменений по сравнению с исходной версией и дат(ы) внесения изменений.
- Журнал должен архивировать все предыдущие версии статьи. Этот архив может быть доступен читателям либо непосредственно, либо по запросу.
- В предыдущих электронных версиях статьи следует отметить, что выпущены ее более поздние версии.
- Ссылка (предлагаемый редакцией вариант цитирования) должна учитывать последнюю версию статьи.

Распространенные ошибки могут быть вызваны проблемами при кодировании данных или вычислениях и привести к значительным неточностям в статье. Если такие ошибки не меняют направление или значимость результатов, толкований и выводов статьи, следует опу-

бликовать исправление, соответствующее указанным выше минимальным стандартам.

При выявлении ошибок, достаточных для признания результатов и выводов публикации недействительными, может потребоваться отзыв статьи. Вместе с тем в случаях, когда честная ошибка (например, ошибочная классификация или неправильный расчет) приводит к существенному изменению направления или значимости результатов, толкований и выводов статьи, может быть рассмотрен вопрос об отзыве статьи с повторной публикацией (под рубрикой «Замена»). Если эта ошибка признана непреднамеренной, научное основание представляется достоверным, а измененная версия документа прошла повторное рецензирование и редакционный контроль, отзыв статьи с повторной публикацией измененного документа с приложением объяснения позволяет полностью исправить научную публикацию. В таких случаях для обеспечения полной прозрачности полезно показать масштабы изменений в дополнительном материале (приложении).

В. Недобросовестная научная практика, выражение обеспокоенности, отзыв статьи

Недобросовестная научная практика (*англ.* scientific misconduct) включает, не ограничиваясь указанным, фабрикации данных; фальсификацию данных, включая обманные манипуляции с изображениями; плагиат. Некоторые считают одной из форм недобросовестной научной практики отказ от опубликования результатов клинических испытаний и других исследований с участием человека. Хотя каждое из этих нарушений проблематично, их нельзя считать эквивалентными. Каждая ситуация требует индивидуальной оценки заинтересованных сторон. Когда речь идет о недобросовестной научной практике, или обеспокоенность вызвана другими вопросами, связанными с проведением или целостностью работы, описанной в направленных в редакцию или опубликованных статьях, редактору следует инициировать соответствующие процедуры, подробно изложенные, например, Комитетом по публикационной этике (Committee on Publication Ethics, COPE; publicationethics.org/resources/Flowcharts). В ожидании результатов этих процедур редактор может выразить обеспокоенность по поводу возникшей ситуации на страницах своего журнала. Если эти процедуры предусматривают расследования в учреждении, в котором авторы выполняют научную работу, редактор должен попытаться обнаружить результаты этого расследования, уведомить о них читателей, если это уместно, а если расследование докажет недобросовестность научной практики, опубликовать сообщение об отзыве этой статьи. В случае если такое нарушение не будет доказано, для информирования читателей можно опубликовать соответствующую переписку.

Выражение обеспокоенности и отзыв статьи не должны быть ограничены публикацией соответствующего письма. Эти сообщения следует четко обозначить и представить на электронной или нумерованной печатной странице журнала, включенной в электронную или печатную версию раздела «Содержание», чтобы обеспечить их правильную индексацию и включение в заголовок названия статьи, ставшей объектом рассмотрения. В онлайн-режиме сообщение об отзыве статьи и оригинальную статью следует связать перекрестными гиперссылками, а отозванная статья во всех ее формах (аннотация, полный текст в формате электронной страницы, PDF) должна быть снабжена четким обозначением «отозвана». В идеале авторами сообщения об отзыве статьи должны быть авторы этой же статьи, но, если они не хотят или не могут выступить в этом качестве, в определенных обстоятель-

ствах редактор может принять отзыв статьи другими ответственными лицами или выступить единственным автором сообщений об отзыве статьи или о «выражении обеспокоенности». В тексте сообщения об отзыве статьи необходимо объяснить, почему статья отозвана, и указать ее полные выходные (библиографические) данные. Отозванные статьи должны быть публично доступными и четко обозначены как отозванные.

Достоверность ранее выполненных научных работ автора статьи, отозванной по причине недобросовестной научной практики, признается сомнительной. Редакторы могут потребовать, чтобы учреждение, в котором автор выполнял научную работу, подтвердило достоверность других опубликованных в этом журнале работ либо отозвало их. Если это требование не выполняется, редакторы могут напечатать заявление, выражающее обеспокоенность по поводу достоверности ранее опубликованных материалов.

На оценку добросовестности выполнения исследования может неблагоприятно повлиять ненадлежащая методология, что также может привести к отзыву статьи.

Дополнительные рекомендации по отзыву статьи и выражению обеспокоенности см. в блок-схемах COPE. Рекомендации по предотвращению ссылок на отозванные статьи см. в разделе IV.g.i.

С. Авторское право

В журналах следует четко указать тип авторских прав, по которым будет публиковаться работа, а если журнал сохранит авторские права за собой, он должен подробно изложить позицию журнала в отношении передачи авторских прав для всех типов содержимого, включая аудио, видео, протоколы и наборы данных. Медицинские журналы могут попросить авторов передать авторское право журналу. Некоторые журналы требуют передачи лицензии на публикацию, другие не требуют передачи авторских прав и полагаются на такие средства, как лицензия для бесплатного распространения произведений культуры Creative Commons. Некоторые публикуемые материалы не могут быть защищены авторским правом (например, статьи, написанные сотрудниками некоторых правительств в период работы в правительстве). Редакторы могут отказаться от авторских прав на другие материалы, а часть опубликованного материала может быть защищена в соответствии с другими соглашениями.

Д. Повторяющиеся публикации

1. Множественная рассылка рукописи

Авторы не должны представлять одну и ту же рукопись на одном или разных языках одновременно в несколько журналов. Этот стандарт предложен с учетом риска возникновения разногласий, когда два или более журнала заявляют о праве на публикацию рукописи, представленной одновременно более чем в одно издание, и риска того, что два или более журнала по незнанию возьмут на себя излишнюю работу по рецензированию, редактированию и публикации одной и той же рукописи.

2. Множественная публикация

Множественная публикация — это публикация документа, в значительной степени дублирующего ранее опубликованный документ без приведения четкой и видимой ссылки на предыдущую публикацию. При этом предшествующая публикация может находиться в свободном доступе.

Читатели медицинских журналов заслуживают того, чтобы публикации, отмеченные как оригинальные, действительно были таковыми, если четко не указано, что

автор и редактор намеренно повторно публикуют статью (например, как историческую или знаковую). Основанием для обозначенной позиции являются международные законы об авторском праве, этические нормы, а также необходимость эффективного использования материальных ресурсов. Повторная публикация результатов оригинальных исследований особенно проблематична, так как это может привести к неумышленному двойному подсчету или приданию результатам отдельного исследования несоответствующей значимости, что искажает доступную доказательную базу.

Если авторы представляют рукописи по научным работам, значительная часть которых уже опубликована или повторяет другую статью, направленную или принятую к печати в другом журнале, то они должны на это четко указать в направлятельном письме и представить копии соответствующих материалов, чтобы помочь редактору принять решение о целесообразности повторной публикации. См. также раздел IV.B.

Эта рекомендация не мешает журналу принимать к рассмотрению рукописи, содержащие итоговые результаты научной работы и присланные в редакцию уже после публикации предварительного сообщения, например в виде письма в редакцию, препринта, тезисов или постера на научной конференции. Кроме того, допустимо рассмотрение статей, которые были представлены на научной конференции, но не были полностью напечатаны либо находятся на рассмотрении для публикации в печатных трудах научных обществ и других изданиях сходного формата. Пресс-релизы о запланированных мероприятиях обычно не рассматриваются как нарушение этого правила, однако могут стать таковыми в случае, если в них добавлены дополнительные таблицы данных или рисунки. Авторы должны также решить, повлияет ли распространение представляемых результатов научной работы за пределами научных конференций на решение редактора журнала, в котором авторы хотели бы в последующем эти данные опубликовать.

В случае неотложной ситуации в области общественного здравоохранения (в соответствии с оценкой должностных лиц системы здравоохранения) информация, имеющая значение для здоровья населения, должна распространяться без каких-либо опасений, что такие действия не позволят в последующем опубликовать эти данные в научном журнале.

Информирование СМИ, правительственных агентств или производителей о результатах научных исследований, описанных в статье или письме редактору, которые были приняты к печати, но еще не опубликованы, нарушает требования и правила многих журналов. Подобное информирование может быть правомерным, если в статье или письме описываются существенные успехи в лечении какого-либо заболевания, либо рассматривается подлежащее обязательной регистрации заболевание, либо описана угроза общественному здоровью (например, тяжелые побочные эффекты лекарственных препаратов, вакцин, других биологических продуктов и медицинской аппаратуры). Такое предварительное информирование в печатном или электронном виде не должно ограничивать последующую публикацию работы, но по возможности должно быть заранее согласовано и одобрено редактором журнала, в котором планируется публикация.

ICMJE не будет считать публикацией представление результатов исследования в любом регистре, который отвечает критериям, указанным в разделе III.L, если эти результаты ограничиваются коротким (не более 500 слов) структурированным резюме или таблицами

(с указанием числа включенных пациентов, основных результатов и нежелательных явлений). ICMJE поощряет авторов размещать вместе с регистрацией исследования и заявление о том, что его результаты еще не опубликованы в рецензируемых журналах, а после опубликования результатов обновлять данные регистра с указанием полных выходных данных статьи в журнале.

В отдельных ситуациях редакторы разных журналов могут совместно принять решение об одновременной или совместной публикации статьи, если, по их мнению, это отвечает интересам общественного здоровья. Однако Национальная медицинская библиотека США (NLM) индексирует все такие одновременно публикуемые совместные публикации по отдельности, поэтому редакторы должны включить в статью заявление с четким указанием для читателей об одновременном характере публикации.

Авторы, пытающиеся дублировать публикацию без соответствующего уведомления, должны как минимум незамедлительно отозвать дублирующую(-ие) рукопись(-и). Если редактор не знает о нарушениях, а статья уже опубликована, то может потребоваться отзыв статьи с объяснением или согласием автора(-ов) или без такового.

Дополнительные рекомендации по действиям в отношении множественных публикаций см. в блок-схемах COPE.

3. Допустимая практика множественной публикации

Повторная публикация материалов, размещенных в других журналах или в Интернете, может быть оправданной и полезной, особенно в случае, если она предназначена для распространения важной информации среди максимально широкой аудитории (например, руководств, подготовленных правительственными учреждениями и профессиональными организациями на том же или ином языке). Повторная публикация по другим причинам может быть также оправдана при соблюдении следующих условий:

1. Авторы получили одобрение редакторов обоих (или более. — *Ред.*) журналов. При этом редактор, занимающийся повторно публикуемой статьей, должен иметь доступ к ее первоначальной версии.
2. Приоритет первичной публикации соблюдается благодаря интервалу опубликования, согласованному всеми редакторами с авторами.
3. Поскольку повторно публикуемая статья предназначена для другой читательской аудитории, иногда может быть достаточно сокращенной версии.
4. В повторной статье без искажений и изменений приводятся данные и интерпретация этих данных, содержащиеся в первичной публикации.
5. В повторной статье читателей, рецензентов и агентств, осуществляющие документирование публикуемого материала, информируют, что документ был полностью или частично опубликован в другом источнике, например с записью следующего содержания: «Настоящая статья основана на исследовании, впервые представленном в [название журнала, с указанием полной библиографической информации]» и дублированием ссылки на первичную статью в списке литературы повторно публикуемой статьи.
6. В названии повторной публикации должен быть отражен ее вторичный характер по отношению к ранее опубликованной статье (полное или сокращенное переиздание либо перевод). Следует отметить, что NLM не рассматривает переводы как «переиздания», а также не цитирует и не индексирует переводы, если оригинальная статья была опубликована в журнале, индексируемом в MEDLINE.

Когда один и тот же журнал одновременно публикует статью на нескольких языках, в базе MEDLINE она будет отмечена для нескольких языков (например, Angelo M. Journal networking in nursing: a challenge to be shared. Rev Esc Enferm USP. 2011 Dec 45[6]:1281-2, 1279-80,1283-4. Article in English, Portuguese, and Spanish. No abstract available. PMID 22241182) (т.е. будет указано «Статья на английском, португальском и испанском языках»).

4. Рукописи, основанные на одной базе данных

Если редакторы получают рукописи от разных исследовательских групп или от одной группы с результатами анализа одного и того же набора данных (например, общедоступной базы данных, или систематических обзоров или метаанализов одних доказательств), эти рукописи следует рассматривать независимо, поскольку они могут различаться аналитическими методами и/или выводами. Если толкование данных и выводы сходные, редакторы могут, хотя и не обязательно, отдать предпочтение рукописи, представленной первой. Редакторы могут рассмотреть возможность публикации более одной такой рукописи, поскольку различные аналитические подходы могут быть взаимодополняющими и в равной степени достоверными. Однако рукописи, основанные на одном наборе данных, должны существенно дополнять друг друга, чтобы их можно было рассматривать как отдельные документы, цитируя при этом предыдущие публикации по тому же набору данных, что обеспечит прозрачность принятым решениям.

При публикации результатов повторного анализа данных клинических исследований необходимо процитировать все первичные публикации, недвусмысленно отметив, что представлены результаты именно повторного анализа. При этом следует использовать идентификационный номер того клинического исследования, на котором основывался повторный анализ данных.

Иногда в крупных клинических исследованиях с самого начала планируется подготовить несколько отдельных публикаций по отдельным исследуемым вопросам, но с использованием одной и той же оригинальной выборки пациентов. В этом случае авторы могут использовать единый регистрационный номер клинического исследования, если при исходной регистрации были определены все параметры исходов. Если авторы зарегистрировали (например, в базе ClinicalTrials.gov) несколько частей исследования, основанных на одном наборе данных, рассматриваемому в рукописи исследованию следует присвоить уникальный идентификационный код. Основная задача указанных выше действий — обеспечить прозрачность, которая сделает очевидными для читателя процессы планирования, подготовки и редактирования рукописи.

Е. Письма в редакцию

Медицинские журналы должны обеспечивать читателям возможность присылать комментарии, вопросы или критические замечания по публикуемым статьям, обычно, но не обязательно, через раздел корреспонденции или форум журнала. Авторы статей, обсуждаемых в таких сообщениях, обязаны отвечать на существенные критические замечания в отношении их работы с использованием этих же механизмов, и редакторы должны предложить им дать такой ответ. Авторы комментариев необходимо просить указать на наличие или отсутствие у них конфликта интересов с авторами статьи.

Корреспонденцию можно редактировать, меняя объем, исправляя грамматические и стилистические ошибки, сохраняя стиль журнала. Кроме того, редакторы могут

открыть читателям доступ к неотредактированной корреспонденции, например через систему онлайн-комментариев. Такие комментарии не индексируются в MEDLINE, если только их впоследствии не опубликуют на нумерованной электронной или печатной странице. Однако журнал, обрабатывая корреспонденцию, должен описать используемые им правила работы с ней. Во всех случаях редакторы должны приложить усилия для выявления невежливых, неточных или клеветнических комментариев.

Ответственные дебаты, критика и разногласия — важные компоненты научной деятельности, и редакторы журналов должны поощрять такие обсуждения опубликованных материалов, в идеале — на площадке самого журнала. Прерогативой редакторов является отказ в опубликовании не относящейся к делу, неинтересной или безосновательной корреспонденции. В то же время редакторы ответственны за возможность выражения широкого спектра мнений и взглядов и за обеспечение дискуссии.

В интересах справедливости и сохранения контроля над объемом корреспонденции журналы могут устанавливать временные ограничения на комментарии относительно публикуемых материалов и дебаты на заданную тему.

Ф. Платные публикации

Журналы должны быть прозрачными относительно типов получаемых ими потоков доходов. Любые сборы или платежи, необходимые для подготовки рукописей и/или публикации материалов в журнале, должны быть четко указаны в месте, легко доступном для потенциальных авторов, до представления рукописей для рассмотрения или сообщены авторам до начала подготовки их рукописи к печати (http://publicationethics.org/files/Principles_of_Transparency_and_Best_Practice_in_Scholarly_Publishingv2.pdf).

Г. Приложения, тематические и специальные выпуски

Приложения — это подборки статей, которые имеют отношение к тем или иным вопросам или темам и публикуются в отдельном выпуске журнала либо как часть регулярного выпуска. Приложения могут финансироваться не издателем журнала. Поскольку источники финансирования могут стать причиной систематической ошибки, заключающейся в том, что содержание приложений определяется выбором определенных тем и точек зрения, журналы должны принять следующие принципы, также применимые к тематическим или специальным выпускам, финансируемым из внешних источников и/или редактируемым приглашенными редакторами:

1. Редактор журнала должен нести полную ответственность за направленность, форму и содержание приложений, а также иметь полный контроль над принятием решений по выбору авторов, рецензентов и публикуемого материала приложения. Недопустимо редактирование приложения финансирующими организациями.
2. Редактор журнала имеет право назначать одного или нескольких внешних редакторов этого приложения и должен отвечать за их работу.
3. Редактор журнала должен сохранять за собой право отправлять рукописи приложения на внешнее рецензирование и отклонять рукописи, представленные для приложения, в том числе с внешним рецензированием. Эти условия должны быть известны авторам и всем внешним редакторам приложения до начала редакционной работы над ним.
4. Во введении следует четко указать идею выпуска приложения, источники финансирования исследования и публикации приложения, а также связанную

с содержанием этого приложения продукцию, которую производит источник финансирования.

5. Реклама в приложениях должна соответствовать стандартам основных выпусков журнала.
6. Редакторы журнала должны следить за тем, чтобы читатели могли легко отличить содержание основной части журнала от содержания приложения.
7. Редакторы журналов и приложений не должны принимать персональные услуги и прямое вознаграждение от спонсоров приложений.
8. Повторная публикация в приложениях (переиздание статей из других источников) должна быть четко указана с приведением полных выходных данных и названия оригинальной статьи.
9. Принципы авторства и раскрытия потенциального конфликта интересов, обсуждаемые в настоящих рекомендациях ICMJE, должны быть распространены и на рукописи, публикуемые в приложениях.

Н. Спонсорство или партнерство

Ряд организаций может добиваться взаимодействия с журналами или редакторами в форме спонсорства, партнерства, совместных мероприятий или других видов деятельности. Для сохранения редакционной независимости эти взаимодействия должны регулироваться принципами, изложенными выше в отношении приложений, тематических и специальных выпусков (см. раздел III.G).

I. Электронные публикации

Большинство медицинских журналов в настоящее время издаются как в печатном, так и в электронном виде, а некоторые — только в электронном. Принципы издания печатных и электронных материалов идентичны, и к ним в равной степени применимы рекомендации из настоящего документа. Однако электронная публикация открывает возможности для управления версиями и требует обеспечения стабильности связей электронных документов и сохранения их содержания, что будет рассмотрено далее.

Рекомендации в отношении исправлений и управления версиями подробно изложены в разделе III.A.

Электронная публикация позволяет приводить ссылки на страницы и ресурсы вне журналов, над которыми редакторы журналов не имеют контроля. По этой причине, и поскольку ссылки на внешние сайты могут восприниматься как подразумевающие одобрение этих сайтов, журналы должны приводить внешние ссылки с осторожностью. Если журнал приводит ссылку на внешний сайт, он должен заявить, что не одобряет и не несет ответственности за какое-либо содержимое, рекламу, продукцию или другие материалы на связанных сайтах и не несет ответственности за доступность этих сайтов.

Для сохранения истории электронной публикации важно обеспечить постоянное хранение статей на интернет-сайте журнала или в независимом архиве либо надежном репозитории. Удалять статью с веб-сайта журнала целиком почти никогда не оправданно, поскольку копии этой статьи могут оставаться доступными даже в случае, если ее онлайн-представление было очень кратковременным. Архивы электронных публикаций должны быть доступны полностью или, по меньшей мере, лицам, имеющим доступ к архивным материалам журнала. Приветствуется размещение статей в нескольких архивах. Однако, если это необходимо по правовым причинам (например, в отношении иска о клевете), в URL-адрес удаленной статьи следует включить подробное описание причины удаления, а статья должна быть сохранена во внутреннем архиве журнала.

Обеспечить постоянную сохранность всего содержимого журнала должен издатель, который в случае прекращения издания журнала должен быть уверен, что его документы будут переданы ответственной третьей стороне, которая сможет обеспечить доступность его содержимого.

На Интернет-сайтах журналов необходимо указывать дату последнего обновления страниц, не являющихся статьями, таких как список сотрудников журнала, членов редакционного совета, инструкции для авторов.

J. Реклама

Большинство медицинских журналов размещают рекламу, которая приносит доход их издателям. Тем не менее недопустимы влияние рекламы на принятие редакционных решений и зависимость журналов от нее.

Журналы должны иметь официальную, недвусмысленную и подробно изложенную письменно политику представления рекламы как в печатной, так и в электронной форме. Журналам не следует сочетать публикацию рекламных материалов вместе с результатами научных исследований, в которых изучались рекламируемые продукты. Реклама должна быть четко определена как реклама. Редакторы должны полностью контролировать утверждение печатных и электронных рекламных сообщений и соблюдение правил по размещению рекламы.

Журналы не должны рекламировать продукты, в отношении которых доказано, что они вредят здоровью. Редакторы должны обеспечить соблюдение либо существующих национальных стандартов рекламы, либо специально сформулированных стандартов журнала. Организации и агентства не должны контролировать размещение как очевидной, так и скрытой рекламы, за исключением случаев, когда это обусловлено требованиями законодательства. Редакторы должны рассматривать возможность публикации критических комментариев в отношении рекламных сообщений.

K. Журналы и средства массовой информации

При взаимодействии журнала со СМИ необходимо уравновесить конкурирующие приоритеты. Общественность имеет законный интерес ко всему содержанию журнала и имеет право на получение важной информации в течение разумного периода времени, а редакторы обязаны содействовать реализации этого права. Однако сообщения о научных исследованиях в СМИ до проведения рецензирования и полной проверки могут привести к распространению неточных или преждевременных выводов, а практикующие врачи должны, прежде чем консультировать пациентов по поводу выводов из публикаций, получить доступ к подробным результатам соответствующих исследований.

В некоторых странах и журналах для обеспечения надлежащего распространения научной информации установлен запрет на публикацию научных материалов в СМИ до того, как результаты соответствующего оригинального исследования будут опубликованы в научном журнале. Для СМИ система запретов создает «единые правила игры», что принимается большинством журналистов и авторов. Это минимизирует давление на них в виде необходимости публикации материалов, которые не могли быть должным образом подготовлены и проверены в силу нехватки времени, чтобы обойти конкурентов. Своевременность опубликования результатов биомедицинских исследований также важна для предупреждения экономической нестабильности, поскольку в некоторых статьях содержится информация, способная повлиять на финансовые рынки. ICMJE признает критику подобных запретов, преследующих интересы журналов

и препятствующих быстрому распространению научной информации, но считает, что преимущества этих систем перевешивают вред от них.

К печатным и электронным публикациям в равной степени применяются следующие принципы, которые могут оказаться полезными редакторам, поскольку содержат попытку установить правила взаимодействия со СМИ:

- Редакторы могут поощрять организованную передачу медицинской информации от исследователей общественности через рецензируемые журналы. С этой целью авторам может быть предложено заключение соглашения о том, что они не будут публиковать свою работу, пока их рукопись находится на рассмотрении или ожидает публикации. СМИ могут заключить соглашение о том, что они не будут печатать статьи по данным вопросам до того, как результаты оригинального исследования будут опубликованы в журнале, а в ответ этот журнал будет сотрудничать с ними в подготовке точных публикаций, например в виде пресс-релиза.
- Редакторы должны иметь в виду, что запрет на распространение неопубликованной научной информации работает на принципе взаимного доверия, т.е. официальной политики, и принудительных механизмов в этом отношении не существует. Решение значительного числа СМИ и биомедицинских журналов не придерживаться принципов запрета приведет к быстрому распаду этой системы.
- Только немногие медицинские исследования имеют настолько явное значение для общественного здоровья, что сообщения о них следует печатать до полной публикации в научном журнале. При таких исключительных обстоятельствах агентства, отвечающие за общественное здоровье, должны решить, сообщать ли предварительную информацию практикующим врачам и СМИ, и нести ответственность за свое решение. Если автор и соответствующие агентства хотят, чтобы рукопись рассматривалась в определенном журнале, необходимо проконсультироваться с редактором этого журнала до опубликования информации в СМИ. Если редакторы согласны с необходимостью немедленной публикации в СМИ, они должны сделать исключение в правилах, ограничивающих предпубликационную гласность.
- Правила по ограничению предпубликационной гласности не должны распространяться на отчеты в СМИ о презентациях на научных конференциях либо на сборники тезисов научных конференций (см. раздел «Множественная публикация»). Исследователи, представляющие свою работу на научном мероприятии, должны иметь возможность обсудить ее с журналистами, но им не следует представлять более подробную информацию об исследовании, кроме той, что была в докладе, или следует рассмотреть, насколько такое представление может нарушить приоритет, назначенный их работе редакторами журнала (см. раздел «Множественная публикация»).
- Незадолго до публикации статьи редакторам или сотрудникам журнала следует помочь СМИ подготовить грамотные отчеты: предоставить информацию и предварительные копии статьи, ответить на вопросы или отослать журналистов к мнению соответствующих экспертов. Подобная помощь оказывается при условии согласия СМИ приурочить выпуск своей заметки к публикации статьи.

L. Регистрация клинических исследований

Политика регистрации клинических исследований ICMJE подробно описана в ряде редакционных статей

(см. обновления и редакционные статьи [www.icmje.org/update.html] и раздел «Часто задаваемые вопросы» [www.icmje.org/faq_clinical.html]).

ICMJE в качестве условия для рассмотрения публикации требует и всем редакторам медицинских журналов рекомендует требовать регистрацию клинических исследований в открытом регистре не позднее момента включения первого участника. Редакторы, обращающиеся с просьбой о включении их журнала в список журналов, следующих рекомендациям ICMJE [www.icmje.org/journals.html], должны признать, что включение в этот список подразумевает согласие соблюдать политику ICMJE в отношении регистрации клинических исследований.

В соответствии с определением ICMJE, клиническим исследованием считается любой исследовательский проект, в котором люди (или группы людей) проспективно подвергаются тому или иному вмешательству с конкурентным вмешательством или без такового либо контрольной группой с целью изучения влияния медицинского (*англ. health-related*) вмешательства на исходы, связанные со здоровьем человека (*англ. health outcome*). В числе медицинских вмешательств изучаются, например, лекарственные препараты, хирургические вмешательства, устройства, методы поведенческой терапии, образовательные программы, диетологические мероприятия, меры по улучшению качества медицинской помощи и ухода за больными. Исходами, связанными со здоровьем человека, считают любые показатели, регистрируемые у пациентов или других участников исследований, включая фармакокинетические показатели и частоту нежелательных явлений. ICMJE не определяет сроки регистрации первого пациента, но считает, что наилучшей практикой является регистрация клинического исследования до получения согласия у первого пациента.

ICMJE приемлет регистрацию в любом регистре, в числе которых предпочтительны WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictRP/network/primary/en/index.html) или регистр ClinicalTrials.gov, из которого данные поступают в ICTRP. Приоритет этих регистров для ICMJE обусловлен бесплатным доступом, открытостью для всех зарегистрировавшихся, участием в управлении некоммерческой организации, наличием механизма контроля регистрационных данных, доступностью для электронного поиска. При регистрации клинического исследования в регистре необходимо учитывать как минимум 20 параметров (<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/trainTrainer/WHO-ICMJE-ClinTrialsgov-Cross-Ref.pdf> или www.who.int/ictRP/network/trds/en/index.html). ICMJE считает неадекватными регистрационные данные клинических испытаний, не содержащие какие-либо из этих 20 полей данных или содержащие поля с неинформативными данными. Хотя ICMJE строго не требует, но все же поощряет авторов указывать при регистрации клинического исследования, что его результаты еще не опубликованы в рецензируемых журналах, а также обновлять регистрационные данные полной ссылкой на опубликованную статью в научном журнале.

Цель регистрации клинических исследований заключается в предотвращении выборочного опубликования и выборочного описания результатов исследований, а также ненужного дублирования исследовательской деятельности. Это может помочь пациентам и общественности узнать о планируемых или текущих клинических испытаниях, на участие в которых пациенты могут подать заявку, а также способствовать рассмотрению этическими комитетами вопроса об утверждении новых исследований с аналогичными видами работы и данными. Ретро-

спективная регистрация клинического исследования, например на момент представления рукописи в журнал, не отвечает ни одной из этих целей. Эти цели применимы также к альтернативным видам исследований, например к наблюдательным. По этой причине ICMJE поощряет регистрацию неэкспериментальных исследований, но, поскольку воздействие или вмешательство в таких исследованиях не контролируется исследователями, ICMJE не требует этого.

Вторичный анализ данных первичных («родительских») клинических исследований не следует регистрировать в качестве самостоятельных исследований. Вместо этого при подготовке рукописи по результатам такого анализа следует указывать регистрационный номер первичного клинического исследования.

ICMJE поощряет размещение результатов клинических исследований в соответствующих регистрах, но не требует этого. При этом представление результатов клинического исследования в любом регистре ICMJE не будет считаться публикацией, если такое сообщение будет удовлетворять указанным критериям, т.е. будет ограничено коротким (не более 500 слов) структурированным резюме или таблицами (с указанием числа зарегистрированных пациентов, основных результатов и нежелательных явлений).

ICMJE рекомендует журналам печатать регистрационный номер клинического исследования в конце аннотации. Кроме того, ICMJE рекомендует авторам в случае доступности регистрационного номера указывать его при первом использовании сокращенного названия клинического испытания — либо того, которое они описывают, либо других упоминаемых в рукописи исследований.

Редакторы могут рассмотреть вопрос о том, была ли ненадлежащая регистрация клинического исследования (или отсутствие таковой) намеренной и привела ли она к систематической ошибке. Если проспективная регистрация исследования не была выполнена своевременно, авторы должны указать в публикации сроки регистрации и причины, по которой она была отложена. Кроме того, редакторы должны опубликовать соответствующее заявление с обоснованием необходимости публикации такого материала. ICMJE подчеркивает, что такие исключения должны быть редкими, и что авторы, не включившие клиническое исследование в проспективный регистр, не могут рассчитывать на публикацию его результатов в наших журналах.

IV. ПОДГОТОВКА И ПОДАЧА РУКОПИСИ

A. Подготовка рукописи к представлению в медицинский журнал

1. Общие принципы

В тексте статей с описанием результатов оригинального исследования обычно выделяют разделы «Введение» («Обоснование»), «Методы», «Результаты», «Обсуждение». Такая структура (т.н. IMRAD) — не случайный публикационный формат, а отражение процесса научного исследования. В этих разделах статей часто требуется выделить подзаголовки, чтобы лучше организовать их содержание. Другие виды статей, такие как метаанализы, могут потребовать представления в иных форматах, в то время как описание клинических случаев, описательные обзоры и редакционные статьи могут иметь менее структурированные или неструктурированные форматы.

Электронные форматы дают возможность добавлять отдельные детали или разделы, предлагать иерархическое представление информации, размещать перекрестные ссылки между отдельными частями статьи, вырезать фрагменты статьи в электронных версиях статей. Одновременно

с первичной рукописью следует подавать, а также направлять на рецензирование дополнительные материалы, предоставляемые исключительно в электронном виде.

2. Руководства по описанию исследований

Для различных видов исследований разработаны руководства по их описанию; в качестве примеров можно назвать CONSORT для рандомизированных клинических исследований (www.consort-statement.org), STROBE для наблюдательных исследований (<http://stroke-statement.org/>), PRISMA для систематических обзоров и метаанализов (<http://prisma-statement.org/>), STARD для исследований по оценке точности диагностики (www.stard-statement.org/). Рекомендуется просить авторов следовать этим рекомендациям, поскольку они помогают описать исследование так, чтобы его могли оценить редакторы, рецензенты, читатели, а также другие исследователи, занимающиеся анализом метаданных. Авторам обзоров рекомендуется описать методы, используемые для выявления, отбора, извлечения и синтеза данных; для систематических обзоров это требование является обязательным. Хорошим источником руководств по описанию исследований являются EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) и NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html).

3. Разделы рукописи

Ниже приводятся общие требования, предъявляемые к описанию исследований независимо от их структуры и формата рукописей.

a. Титульная страница

Общая информация о статье и ее авторах представлена на титульном листе рукописи и обычно включает название статьи, информацию об авторах, заявления об отказе от ответственности (англ. disclaimer), источники поддержки, количество слов и иногда количество таблиц и рисунков.

Название статьи. Название отражает суть статьи и должно включать информацию, позволяющую наряду с аннотацией быстро идентифицировать статью при электронном поиске. В рекомендациях по составлению описания исследований в мягкой, а в некоторых журналах — в жесткой форме требуется, чтобы в название исследования была включена информация о его структуре (особенно это важно для рандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализов). Некоторые журналы требуют приводить на титульной странице или в качестве отдельной записи в электронной системе подачи рукописей их краткое название, обычно не более 40 символов (включая пробелы). Более того, электронные системы подачи рукописей могут принудительно ограничивать число символов в названии.

Данные об авторе. Необходимо указать наиболее высокие академические звания авторов, хотя некоторые журналы их не публикуют. Следует указать название отдела(ов) и учреждения(й) или организаций, с которыми связана данная работа. Большинство электронных систем подачи рукописей требуют от авторов представить полную контактную информацию, включая почтовые адреса и адреса электронной почты, однако на титульной странице должны быть перечислены соответствующие номера телефонов и факсов, а также адреса электронной почты авторов, ведущих переписку. ICMJE поощряет указание номера ORCID автора (Open Researcher and Contributor Identification — открытый идентификатор исследователей).

Отказы от ответственности. Примером отказа от ответственности является заявление автора, что высказанные в представленной статье мнения являются его собственными, а не официальными позициями учреждения или фонда.

Источник(и) поддержки. К ним относятся гранты, оборудование, медикаменты и/или иная поддержка, способствовавшая проведению описанной в статье работы или написанию самой статьи.

Подсчет количества слов. Подсчет количества слов основного текста (не считая текста аннотации, благодарностей, таблиц, подписей под рисунками и списка литературы) позволяет редакторам и рецензентам оценить размер статьи и ее соответствие формату журнала и лимиту слов, установленному данным журналом. Отдельный подсчет слов в аннотации полезен по той же причине.

Количество рисунков и таблиц. В некоторых электронных системах подачи рукописей перед загрузкой соответствующих файлов требуется указать количество рисунков и таблиц. Эта информация позволяет сотрудникам редакции и рецензентам удостовериться, что все рисунки и таблицы действительно включены в рукопись, а также (поскольку таблицы и рисунки занимают место) оценить, соответствует ли представленная на рисунках и в таблицах информация объему публикации, и вписывается ли рукопись в рамки журнала по объему.

Декларация о конфликте интересов. Информация о конфликте интересов у каждого автора должна содержаться в рукописи; каждый журнал должен разработать стандарты в отношении формы представления этой информации и места ее размещения. ICMJE разработал унифицированную форму заявления о конфликте интересов для использования в журналах — членах ICMJE (www.ICMJE.org/coi_disclosure.pdf) и рекомендует другим журналам использовать ее. Несмотря на наличие такой формы, редакторы могут потребовать привести заявление о конфликте интересов на титульной странице рукописи, чтобы избежать сбора форм заявлений от каждого автора до принятия редакционного решения или необходимости рецензентам и читателям знакомиться с такой формой, заполненной каждым из авторов.

b. Аннотация

Оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы необходимо представлять с использованием структурированных аннотаций. В этом разделе необходимо кратко описать контекст или представить обоснование актуальности исследования, сформулировать цель исследования, представить основные процедуры (отбор участников, условия проведения исследования, методы сбора и анализа данных), основные результаты (по возможности с указанием величины наблюдаемого эффекта и его статистической и клинической значимости), заключение. В последнем следует подчеркнуть новые и важные аспекты исследования, отметить важные ограничения, а не просто заново описать выводы. Аннотации к статьям, посвященным результатам клинических исследований, должны включать пункты, признанные важными группой CONSORT (www.consort-statement.org/resources/downloads/extensions/consort-extension-for-abstracts-2008pdf/). После аннотации для облегчения правильного отображения и индексирования поиска системой MEDLINE отдельно должны быть указаны источники финансирования.

Поскольку аннотация является единственной частью статьи, индексируемой во многих электронных базах данных, и нередко единственным прочитываемым разделом, авторы должны быть уверены, что они точно отразили

содержание статьи. К сожалению, информация в аннотации часто отличается от информации в тексте рукописи. В процессе пересмотра и рецензирования авторы и редакторы должны обеспечить согласованность этой информации. Формат структурирования текста аннотации в разных журналах различается; некоторые журналы используют более одного формата. Авторы должны составлять этот раздел в соответствии с форматом, требуемым журналом, который они выбрали для публикации.

ICMJE рекомендует журналам в конце раздела «Аннотация» печатать регистрационный номер клинического исследования. Кроме того, ICMJE рекомендует авторам при наличии регистрационного номера указывать его при первом использовании сокращенного названия клинического исследования — либо того, которое они описывают, либо других упоминаемых в рукописи исследований. Если данные, использованные в исследовании, были сохранены в открытом репозитории, авторы должны в конце аннотации указать название набора данных, название и номер репозитория.

c. Обоснование

В этом разделе описываются состояние изучаемой проблемы и ее актуальность. Укажите конкретную цель или задачу исследования, или гипотезу, проверку которой проводили в ходе экспериментального или наблюдательного исследования. Ссылаться можно только на работы, непосредственно относящиеся к данной проблеме, нельзя использовать данные или выводы из описываемого исследования.

d. Методы

Ведущим принципом написания этого раздела должно быть ясность в отношении того, как именно было проведено исследование и почему. Раздел «Методы» следует писать достаточно подробно, чтобы другие лица, имеющие доступ к данным, могли воспроизвести полученные результаты. В целом в разделе необходимо включать только ту информацию, которая была доступна на момент составления плана или протокола исследования. Вся информация, полученная во время исследования, указывается в разделе «Результаты». Если организация получала оплату или имеет иные обязательства за содействие проведению исследований (например, в сборе и управлении данными), это необходимо подробно изложить при описании методов.

В раздел «Методы» необходимо включить заявление, что исследование было утверждено или исключено из необходимости проводить такое утверждение этическим или любым другим уполномоченным комитетом (локальным или национальным). Если официального комитета по этике в учреждении нет, следует включить заявление, что исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

i. Отбор и описание участников исследования

Следует четко описать отбор участников экспериментального или наблюдательного исследования (здоровые обследуемые или пациенты, включая контрольные группы), указывая при этом критерии включения и исключения; также необходимо описать исходную популяцию. Поскольку такие переменные, как возраст, пол или этническая принадлежность, не всегда известны во время разработки структуры исследования, исследователи должны стремиться включать во все виды исследований репрезентативные группы населения и как минимум представлять описательные данные по этим и другим соответствующим демографическим показателям.

телям. Необходимо правильно использовать термины «пол» (при представлении информации о биологических факторах) и «гендерные факторы» (гендерную идентичность, психосоциальные или культурные факторы) и, если это окажется уместным, сообщать пол и/или гендерную принадлежность участников исследования, пол животных или клеток, и описывать методы, используемые для определения пола и гендерной принадлежности. Если исследование проведено с выбором каких-либо групп населения, например лиц только одного пола, авторы должны объяснить такое ограничение, за исключением явных случаев, например рака простаты. Авторы должны определить, каким образом они определяют расовую или этническую принадлежность и оправдывают их значимость.

ii. Техническая информация

Укажите основную и дополнительные цели исследования, которые обычно определяют как основные и дополнительно оцениваемые исходы. Необходимо указать используемые методики, оборудование (с уточнением названия и адреса фирмы-производителя) и процедуры настолько подробно, насколько это необходимо, чтобы другие исследователи могли воспроизвести полученные результаты. Следует привести ссылки на стандартные методики, включая методы статистического анализа (см. далее). Для методик, которые были опубликованы ранее, но недостаточно хорошо известны, необходимо привести соответствующие ссылки и краткие описания. Новые или существенно модифицированные методы следует описать, объяснить причины их использования и оценить их ограничения. Должны быть четко указаны все используемые лекарственные средства и химические вещества, включая названия дженериков, дозы и пути введения. Дайте определения соответствующим научным терминам и названия генов.

iii. Статистические методы

Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. По возможности следует представить количественную оценку данных и указать соответствующие параметры, отражающие ошибку измерения либо вероятностный характер результатов (например, доверительные интервалы). Не стоит полагаться только на проверку статистической гипотезы (например, определение значений p), поскольку это не отражает важную информацию о величине наблюдаемого эффекта и точности оценки. Структуру и статистические методы исследования следует по возможности описывать ссылками на общепринятые источники (с указанием страниц). Дайте определения статистическим терминам, сокращениям и большинству символов. Укажите используемые пакеты и версии статистических программ. Разделите запланированные и предварительно не запланированные (поисковые) анализы, включая анализ в подгруппах.

e. Результаты

Результаты должны быть представлены в логической последовательности в виде текста, таблиц и рисунков. В первую очередь следует описывать наиболее важные результаты. Не требуется повторять все данные из таблиц и рисунков в тексте, достаточно выделить либо обобщить наиболее важные наблюдения. Предоставьте данные обо всех основных и дополнительно оцениваемых исходах, указанных в разделе «Методы». Дополнительные матери-

алы и подробную техническую информацию можно либо разместить в приложении (где они будут доступны без нарушения целостного восприятия текста), либо опубликовать отдельно в электронной версии журнала.

Числовую информацию следует представлять не только в виде производных (например, процентов), но также в виде абсолютных значений, на основании которых были рассчитаны эти производные. Кроме того, необходимо указать их статистическую значимость, если она выявлена. Число таблиц и рисунков должно быть ограничено, они должны включать лишь необходимые для объяснения основной идеи статьи и оценки подтверждающие данные. Вместо чрезмерно объемных таблиц следует использовать графики; при этом данные в графиках и таблицах не должны дублироваться. Необходимо избегать нетехнического использования технических статистических терминов, таких как «случайный» (что предполагает наличие рандомизации), «нормальный», «значимый», «корреляция» и «выборка».

Отдельное представление данных с разбивкой по демографическим показателям, таким как возраст и пол, облегчает объединение данных в подгруппы в различных исследованиях и должно проводиться во всех случаях, если нет веских причин не стратифицировать отчетные данные; такие причины следует разъяснить.

f. Обсуждение

Полезно начать обсуждение с краткого изложения основных результатов исследования, разъяснения возможных механизмов их появления, или представить объяснение этих данных. Подчеркните новые и важные аспекты вашего исследования и опишите контекст ваших данных в виде всей совокупности соответствующей доказательной информации. Укажите ограничения вашего исследования и опишите значение ваших данных для будущих исследований, а также для клинической практики или разработки правил в области здравоохранения. Обсудите, где это уместно, влияние или ассоциацию результатов с такими переменными, как пол и/или гендерная принадлежность, и ограничения полученных данных. Не приводите повторно подробные данные или другую информацию, представленную в других частях рукописи, например в разделах «Обоснование» или «Результаты».

Необходимо сопоставить выводы с целями исследования, избегая недостаточно подтвержденных фактами заявлений и выводов. В частности, следует различать клиническую и статистическую значимость, и избегать утверждений об экономической выгоде, если только рукопись не содержит соответствующие экономические данные и их анализ. Не стоит заявлять о первостепенной значимости исследования или ссылаться на работу, которая полностью не закончена. Формулировать новые гипотезы допустимо, если они обоснованы, но их следует четко обозначить.

g. Список литературы

i. Общие положения

По возможности авторам следует приводить ссылки на оригинальные исследования. Авторы, редакторы, рецензенты не должны использовать ссылки для удовлетворения собственных интересов. Хотя ссылки на обзорные статьи могут обеспечить доступ читателей к большому объему литературы по данной теме, эти статьи не всегда точно отражают оригинальную работу. Вместе с тем обширные списки литературы, ссылающиеся на оригинальные работы по соответствующей тематике, могут занять большой объем. Таким образом, целесообразно использовать небольшое количество ссылок на наиболее важные оригинальные работы. В настоящее

время этому также способствуют возможности добавить ссылки в электронные версии публикуемых статей, что дает возможность читателям провести электронный поиск ранее опубликованных статей.

В настоящее время меньшее количество ссылок на ключевые оригинальные статьи часто также информативны, как и исчерпывающие списки, так как ссылки могут быть добавлены к электронной версии опубликованных статей, что заметно облегчает читателям электронный поиск и позволяет эффективно извлекать информацию из опубликованной литературы.

Не ссылайтесь на тезисы научных конференций: их можно привести в тексте, в скобках, но не в сносках на страницах. Ссылки на принятые в печать, но еще не опубликованные статьи следует указывать как «в печати» или «готовится к выпуску». Информация из рукописей, поданных в журнал на рассмотрение, но не принятых к печати, должна цитироваться в тексте как «неопубликованные наблюдения» с письменным разрешением от соответствующего источника.

Нежелательно цитирование «личной переписки», если только в ней не содержится важная информация, недоступная в опубликованных источниках; в таких случаях в скобках необходимо указать имя соответствующего лица и дату сообщения. При цитировании в научных статьях следует получить письменное согласие и подтверждение точности цитаты от лица, с которым велась личная переписка.

Не все журналы проверяют точность цитирования опубликованных источников, что приводит к ошибкам цитирования в ранее опубликованных статьях. Чтобы свести к минимуму такие ошибки, ссылки следует проверять в электронных библиографических источниках, например в базе PubMed, или по печатным копиям оригинальных источников. Авторы должны проверить, чтобы не было цитирования отозванных статей; исключением является упоминание отзыва статьи. Для статей, опубликованных в журналах, которые индексируются в MEDLINE, ICMJE рассматривает PubMed как авторитетный источник информации о признании публикации отозванной. Авторы могут выявлять отозванные статьи в MEDLINE, проведя поиск в базе PubMed по критерию “Retracted publication [pt]” («отозванная публикация»), где термин «pt» в квадратных скобках означает тип публикации, или непосредственно в списке отозванных публикаций базы PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=retracted+publication+pt).

Ссылки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком их упоминания в тексте («по мере цитирования»). Ссылки в тексте, таблицах и подписях следует обозначать арабскими цифрами в скобках.

Ссылки, представленные только в таблицах или подписях под рисунками, должны быть пронумерованы в последовательности, соответствующей первому упоминанию в тексте определенной таблицы или рисунка. Названия журналов следует сокращать в соответствии со стилем, используемым в системе MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). В различных журналах авторов по-разному просят цитировать электронные источники: либо в скобках в тексте, либо как пронумерованные ссылки после текста. Авторы должны уточнить соответствующие вопросы оформления цитирования в журнале, в который они планируют направить свою работу.

ii. Стил и формат

Ссылки должны быть приведены в соответствие со стандартами, кратко изложенными в рекомендациях Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) по проведению, описанию, редак-

тированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах: страница с примерами ссылок (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) и подробные сведения в публикации Citing Medicine, 2-е издание, подготовленном NLM (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/). Эти ресурсы по мере появления новой информации обновляются, и в настоящее время включают руководства для печатных документов, неопубликованных материалов, аудио и визуальных носителей, материалов на компакт-дисках, DVD или других дисках памяти; материалы в интернете.

h. Таблицы

Использование таблиц позволяет эффективно представить информацию в сжатом виде, с любым желаемым уровнем точности и детализации. Включение данных в таблицы вместо текста нередко позволяет уменьшить объем публикации.

Подготовьте таблицы в соответствии с требованиями конкретного журнала; чтобы избежать ошибок, таблицы лучше всего непосредственно импортировать в программное обеспечение для публикации журнала. Таблицы нумеруют последовательно, в соответствии с первым упоминанием о них в тексте. Необходимо также указывать короткое название каждой таблицы. Заголовки в таблицах должны быть короткими, но не требующими пояснения, и включать информацию, позволяющую читателям понять содержание таблицы без необходимости возвращаться к тексту. Следует удостовериться, что каждая таблица процитирована в тексте.

Каждой колонке необходимо дать краткое или аббревиатурное название. Авторы должны размещать пояснения к содержанию таблицы в Примечании, а не в заголовке. Объясните все нестандартные аббревиатуры в Примечании, при необходимости для объяснения информации используйте символы. Символы в разных журналах могут различаться (буквы алфавита или такие символы, как *, †, ‡, §), поэтому требования следует проверять по инструкции для авторов каждого журнала. Необходимо уточнить, какие параметры статистической вариабельности были оценены (например, стандартное отклонение и стандартная ошибка среднего).

Если используются данные из других — опубликованных или неопубликованных — источников, необходимо получить разрешение и должным образом выразить благодарность автору(-ам) этого источника.

Дополнительные таблицы с резервными данными, большой объем которых затрудняет их публикацию в печатном варианте, могут быть размещены в электронной версии журнала или в архиве. Читатели также могут запрашивать эти таблицы непосредственно у авторов статьи. В тексте необходимо упомянуть наличие дополнительной информации и уточнить ее расположение. Дополнительные таблицы должны быть представлены на рассмотрение вместе со статьей, чтобы с ними могли ознакомиться рецензенты.

i. Иллюстрации (рисунки)

Цифровые изображения рукописных иллюстраций должны быть представлены в формате, пригодном для печатной публикации. Большинство электронных систем подачи рукописей снабжены подробными инструкциями по качеству изображений, которое проверяют после загрузки рукописи. При подаче рукописи в печатном виде рисунки должны быть нарисованы художником, либо сфотографированы, либо представлены в виде цифровых отпечатков.

Рентгенограммы, данные изображения, полученные при радиоизотопных и других клинических и диагности-

ческих исследованиях, а также фотографии патологических образцов или микрофотографии направляют в виде файлов с фотографиями, снятыми с высоким разрешением. Изображения, полученные до и после вмешательства, должны быть сняты при одинаковой интенсивности, в одном направлении и при освещении одним цветом. Поскольку во многих научных статьях в качестве основного доказательного материала используются данные блоттинга, редакторы могут потребовать депонировать оригинальные фотографии блоттинга на веб-сайте журнала.

Хотя некоторые журналы перерисовывают рисунки, многие этого не делают. Таким образом, буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими и соответствовать тому, что они обозначают; они также должны быть достаточно крупными, чтобы остаться разборчивыми после уменьшения рисунка для публикации. Рисунки должны быть как можно более ясными, поскольку их нередко включают в слайд-презентации без дополнительных пояснений. Названия и подробное объяснение содержания следует приводить в подписях под рисунками, а не на самих иллюстрациях.

Микрофотографии должны содержать маркировку масштаба внутренней шкалы. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны контрастировать с фоном. Для фотографий микропрепаратов также следует указать масштаб внутренней шкалы и способ окрашивания.

Рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте. Если рисунок был опубликован ранее, указывают исходный источник и представляют разрешение автора на его воспроизведение. Если документы находятся в публичном доступе, такое согласие не требуется.

В рукописи подписи (легенды) для иллюстраций должны располагаться на отдельной странице, причем, как и иллюстрации, должны быть пронумерованы арабскими цифрами. В случае если для идентификации частей иллюстрации используют символы, стрелки, цифры или буквы, в подписи необходимо указать и пояснить каждый из этих символов.

j. Единицы измерения

Значения длины, высоты, веса и объема должны быть указаны в соответствующих метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных кратных единицах.

Температуру следует представлять в градусах Цельсия. Артериальное давление следует указывать в миллиметрах ртутного столба (за исключением случаев, когда журнал специально запрашивает иные единицы измерения).

В различных журналах гематологические, биохимические и ряд других параметров описывают с использованием разных единиц. Авторы должны ознакомиться с инструкциями для авторов соответствующего журнала и представить данные лабораторных исследований в соответствии как с местными требованиями, так и с международной системой СИ.

Редакторы могут потребовать, чтобы авторы дополнительно указывали альтернативные (не СИ) единицы измерений, поскольку единицы СИ используются не везде. Концентрации лекарственных средств можно описывать в соответствии с системой СИ либо в единицах массы; при необходимости альтернативные единицы измерения можно указать в скобках.

к. Аббревиатуры и символы

Следует использовать лишь общепринятые аббревиатуры; использование нестандартных аббревиатур может

запутать читателей. В названии рукописи аббревиатуры использовать не следует. При первом использовании аббревиатуры ее нужно указать в скобках после расшифровки; исключения составляют аббревиатуры для стандартных единиц измерения.

В. Отправка рукописи в журнал

К рукописям следует прилагать сопроводительное письмо или заполненную форму со следующей информацией:

Заявление редактору обо всех случаях подачи рукописи и предшествующих сообщениях, которые могут быть расценены как повторная публикация той же или очень похожей работы. Любая подобная работа должна быть упомянута в новой статье с указанием полных выходных данных. Копии этих материалов должны быть представлены вместе с рукописью, чтобы помочь редактору разрешить сложившуюся ситуацию. См. также раздел III.D.2.

Отчет о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов, если эта информация не включена в саму рукопись или в заполняемую автором форму. См. также раздел II.B.

Заявление об авторстве. Журналы, не использующие заявления о вкладе всех авторов, могут потребовать, чтобы в сопроводительное письмо было включено утверждение, что рукопись прочитана и одобрена всеми авторами, соблюдены требования авторского права, рассмотрены ранее в этом документе, и каждый автор уверен, что рукопись представляет честно выполненную научную работу, если эта информация не указана в другой форме (см. также раздел II.A).

Контактная информация ведущего переписку автора, обеспечивающего связь с другими авторами при рассмотрении и окончательном одобрении корректуры, если эта информация не включена в саму рукопись.

Письмо или форма должны сообщать редакторам, были ли изучены (например, учреждением и/или регулирующими органами) проблемы в отношении проведения исследования, и было ли рекомендовано принять какие-либо корректирующие меры. В письме или форме должна содержаться любая дополнительная информация, которая может помочь редактору: например, указание, какому типу или формату публикации, принятому в данном журнале, соответствует направляемая статья. Если рукопись ранее подавали в другой журнал, следует предоставить комментарии редактора этого журнала и рецензентов вместе с ответами авторов на замечания. Редакторы поощряют авторов представлять такие сообщения. Это может ускорить процесс рассмотрения и способствует прозрачности и обмену опытом.

Многие журналы предоставляют автору контрольный список (*англ. checklist*), содержащий перечень компонентов, которые должны быть включены в рукопись, подаваемую на рассмотрение. Некоторые журналы также требуют, чтобы авторы при описании определенных видов исследований заполняли специальный контрольный список (например, список CONSORT при описании рандомизированных контролируемых исследований). Авторам следует проверить, используются ли в журнале подобные вспомогательные документы, и при необходимости отправить их вместе с рукописью.

Дополнительно к рукописи представлять разрешение воспроизводить ранее опубликованный материал, использовать ранее опубликованные иллюстрации, предоставлять информацию об идентифицируемых лицах и выражать благодарность за участие в работе.

Клинические рекомендации впервые опубликованы на сайте
http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpap.pdf

А.А. Баранов^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, В.К. Таточенко¹, Е.А. Вишнёва¹, М.В. Федосеенко¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, Д.С. Чемакина¹, Ю.В. Лобзин⁴, С.М. Харит⁴, Н.И. Брико³, П.Д. Лопухов³, Г.Т. Сухих⁵, Е.В. Уварова⁵, В.Н. Прилепская⁵, В.Г. Поляков⁶, М.А. Гомберг⁷, В.И. Краснополянский⁸, Н.В. Зароченцева⁸, М.П. Костинов⁹, Л.Д. Белоцерковцева¹⁰, А.А. Мельникова¹¹, Л.Р. Батыршина³

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

⁴ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

⁷ Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», Москва, Российская Федерация

⁸ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Российская Федерация

⁹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Сургутский государственный университет, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Российская Федерация

¹¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 05.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Статья посвящена актуальной проблеме — папилломавирусной инфекции, чрезвычайно высокий уровень распространенности которой определяет ключевой вклад в структуру заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. Хроническое персистирующее течение, реализующееся в доброкачественные и злокачественные новообразования в зоне входных ворот инфекции, заставляет ученых искать новые пути лечения. Единственным надежным методом защиты на сегодняшний день признана специфическая вакцинопрофилактика. Статья представляет собой актуализированный обзор разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России» в 2016 г. клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека, впервые опубликованных на сайте pediatr-russia.ru. Широкое внедрение вакцин против вируса папилломы человека, подтвердивших клиническую эффективность и безопасность, способно существенно снизить глобальное бремя ассоциированных с папилломавирусной инфекцией заболеваний.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, вирус папилломы человека.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Брико Н.И., Лопухов П.Д., Сухих Г.Т., Уварова Е.В., Прилепская В.Н., Поляков В.Г., Гомберг М.А., Краснополянский В.И., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Белоцерковцева Л.Д., Мельникова А.А., Батыршина Л.Р. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 107–117. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1711)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся к болезням, передающимся преимущественно половым, редко контактным путем, с латентным началом, хроническим персистирующим течением и проявляются доброкачественными и злокачественными новообразованиями в зоне входных ворот инфекции. Вирусы папилломы человека — это группа чрезвычайно распространенных и генетически разнообразных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**Характеристика возбудителя**

Вирус папилломы человека относится к семейству *Papillomaviridae*. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 190 типов ВПЧ. Каждый тип отличается более чем на 10% от ближайшего родственного штамма. Из их числа более 30 типов ВПЧ могут инфицировать эпителиальный слой урогенитального тракта. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска [1, 2].

Типы ВПЧ высокой степени онкогенного риска обуславливают развитие рака шейки матки (РШМ) практически в 100% случаев, рака вульвы/влагалища — в 40%, рака анального канала — в 90%, рака полового члена — в 40%, раковые заболевания головы и шеи — в 26%. На долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев РШМ, 80% рака вульвы и влагалища, 92% анального рака, 95% рака ротовой полости, 89% рака ротоглотки, 63% рака полового члена [3–5]. При этом 16-й тип имеет самый высокий канцерогенный потенциал.

Генотипы ВПЧ 6 и 11 вызывают практически все виды аногенитальных бородавок и большинство случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза. Кроме того, они ответственны за развитие рака влагалища (9,3%), рака полового члена (5,0%), плоскоклеточной карциномы полости рта (2,5–5,1%) и ротоглотки и гортани (0,5–1,6%) [3, 6, 7].

Источником возбудителя инфекции является больной человек или носитель. Ведущий механизм передачи ВПЧ — контактный, основной путь передачи возбудителя — половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), однако возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Риск передачи даже при однократном половом контакте равен 80%, особенно у девушек, не достигших половой зрелости. В период полового созревания у девушек естественным состоянием шейки матки является биологическая трансформация эктопированного на вла-

Clinical Recommendations were originally published on the website http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpap.pdf

Alexander A. Baranov^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Vladimir K. Tatochenko¹, Elena A. Vishneva¹, Marina V. Fedoseenko¹, Liliia R. Selimzianova^{1, 3}, Dariya S. Chemakina¹, Yuriy V. Lobzin⁴, Susanna M. Kharit⁴, Nikolay I. Briko³, Platon D. Lopukhov³, Gennadiy T. Sukhikh⁵, Elena V. Uvarova⁵, Vera N. Prilepskaya⁵, Vladimir G. Polyakov⁶, Mikhail A. Gomborg⁷, Vladislav I. Krasnopol'skiy⁸, Nina V. Zarochentseva⁸, Mikhail P. Kostinov⁹, Larisa D. Belotserkovtseva¹⁰, Albina A. Melnikova¹¹, Leysan R. Batyrshina³

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

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

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

⁴ Research Institute of Pediatric Infections of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁶ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budget Institution «Russian Oncological Scientific Center n.a. N.N. Blokhin», Moscow, Russian Federation

⁷ Guild of Specialists on Sexually Transmitted Infections IUSTI RU, Moscow, Russian Federation

⁸ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

⁹ Research Institute of Vaccines and Sera n.a. I.I. Mechnikov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Surgut State University, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, Russian Federation

¹¹ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines

The article is devoted to the urgent problem of papillomavirus infection, the extremely high prevalence of which determines the key contribution to the structure of morbidity and mortality from oncological diseases. A chronic persistent course, resulting in benign and malignant tumors in the infection atrium, makes scientists seek new ways of treatment. A specific vaccinal prevention is recognized to be the only reliable protection method today. The article is an updated review of the clinical guidelines developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia» in 2016 for a vaccinal prevention of the diseases caused by human papillomavirus, first published on pediatr-russia.ru. The widespread introduction of vaccines against human papillomavirus, which have confirmed the clinical efficacy and safety, can significantly reduce the global burden of diseases associated with papillomavirus infection.

Key words: vaccinal prevention, human papillomavirus.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Tatochenko Vladimir K., Vishneva Elena A., Fedoseenko Marina V., Selimzianova Liliia R., Chemakina Dariya S., Lobzin Yuriy V., Kharit Susanna M., Briko Nikolay I., Lopukhov Platon D., Sukhikh Gennadiy T., Uvarova Elena V., Prilepskaya Vera N., Polyakov Vladimir G., Gomborg Mikhail A., Krasnopol'skiy Vladislav I., Zarochentseva Nina V., Kostinov Mikhail P., Belotserkovtseva Larisa D., Melnikova Albina A., Batyrshina Leysan R. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 107–117. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1711)

галищную порцию шейки матки цилиндрического эпителия, что облегчает проникновение вирусных частиц в клетки. При родах возможно заражение новорожденного от инфицированной матери. Путь передачи через предметы требует дополнительного изучения.

Для предотвращения возникновения РШМ большое значение имеют раннее выявление и ликвидация предраковых состояний. Однако в России частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%. Экспертами доказано, что самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилломавирусной инфекции, которая остается ведущей причиной развития онкологической патологии у женщин. Кроме того, за исключением скрининга РШМ не существует других организованных скрининговых программ для выявления онкологических заболеваний аногенитальной области, органов головы и шеи, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией как для женщин, так для мужчин [8]. Поэтому только профилактическая вакцинация против ВПЧ высокого онкогенного риска дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с РШМ и другими ВПЧ-ассоциированными злокачественными и доброкачественными новообразованиями.

Эпидемиология папилломавирусной инфекции в мире и в России

По распространенности папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимает первое место среди инфекций, передаваемых половым путем, а также является причиной более половины всех онкологических заболеваний у женщин, обусловленных инфекцией [9, 10]. До 70–80% сексуально активного населения инфицируется ВПЧ в течение жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПВИ встречается во всех регионах земного шара, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Однако оценить ее истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно и заканчивается самоизлечением.

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, приблизительно 90% из которых приходится на РШМ, из них более 300 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом [11]. Заболеваемость РШМ колеблется от 1 до 50 случаев на 100 тыс. женщин, большинство из них выявляется у женщин в возрасте старше 40 лет. При этом частота заболевания РШМ неодинакова в разных странах и составляет 1–10 случаев в развитых странах Америки и Европейского союза и 10–100 на 100 тыс. женского населения в развивающихся странах Азии, Африки, Южной Америки [12]. ВПЧ 16-го и 18-го типов являются наиболее распространенными во всех регионах, а частота выявления ВПЧ 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59 имеет небольшие территориальные отличия [13]. В Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований (ЗНО) и 1-е место в структуре смертности от ЗНО у женщин до 45 лет, а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни [14]. Только за 10 лет заболеваемость выросла на порядок: с 7,9 на 100 тыс. женского населения в 2002 г. до 17,2 — в 2012 г. [15]. Ежегодно в РФ регистрируется порядка 15–16 тысяч новых случаев РШМ и более 7 тыс. летальных исходов [14]. Немаловажными показателями, характеризующими запущенность РШМ и качество лечения, являются удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (III–IV стадии), а также летальность больных в течение года с момента

установления диагноза, которые в РФ в 2015 г. оставались на достаточно высоком уровне: 34,6% и 15,2%, соответственно [16]. В структуре инвалидности 83% случаев в онкогинекологии приходится на РШМ [17]. Заболеваемость РШМ, тенденция к омоложению данной патологии, высокий процент запущенных случаев и, как следствие, этого рост инвалидности среди женщин трудоспособного возраста является мировой проблемой, захватывая наиболее активную, социально значимую часть женского населения [18]. Помимо этого, данная патология на 10% повышает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и преждевременного разрыва плодных оболочек, что в масштабах страны приносит значительный урон и демографической ситуации [19]. Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет и снижается с возрастом, у мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на чуть более старший возраст, чем у женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается по мере взросления [20]. Учитывая высокую распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний у представителей обоих полов и этические аспекты вакцинации только представителей женского пола, ряд ведущих мировых медицинских организаций, таких как Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), Австралийская техническая консультативная группа по иммунизации (Australian Technical Advisory Group on Immunisation, ATAGI), поддерживают гендерно-нейтральный подход к вакцинации против ВПЧ. На сегодняшний день в ряде стран мира (США, Австрия, Австралия, Новая Зеландия и др.) проводится массовая вакцинация подростков обоих полов.

Статистические данные о распространенности ПВИ в России представлены исследованиями из отдельных регионов, так как в целом по стране не отлажена система массового скрининга на типирование ВПЧ и предраковых поражений шейки матки. В большинстве работ по изучению распространения ПВИ в Российской Федерации авторы отмечают высокую частоту инфицированности ВПЧ высокого риска в различных группах женского населения (от 13 до 40%) [21–23].

Так, в Московской области частота инфицирования ПВИ составляет 14%. В крупном исследовании ($n = 651$) в рамках диспансерного наблюдения в Московской области, целью которого была оценка частоты выявления ВПЧ среди учащихся старших классов и профессионально-технических училищ, были получены данные, подтверждающие высокий риск инфицирования ВПЧ среди подростков. Серотипы ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены у 40% девушек, имевших половые контакты, причем инфицирование несколькими типами ВПЧ отмечали почти у 60% ВПЧ-позитивных школьниц. Одновременное инфицирование 16-м и 18-м типами ВПЧ выявлено в 5,5% случаев, ВПЧ низкого онкогенного риска (6-й и 11-й типы) — в 6,2% [24]. В подобном исследовании, проведенном с участием 1308 больных дерматовенерологического профиля в Санкт-Петербурге и Республике Карелия, определяли несколько типов ВПЧ высокого онкогенного риска — 16, 18, 31, 33, 35, 45 и 56. Доля положительных результатов составила в Санкт-Петербурге и Республике Карелия 31,5 и 35% соответственно [25]. Опубликованы данные единичных исследований выявления ВПЧ в анальном канале у девушек-студенток при наличии вируса в генитальном тракте и при патологии анальной области. Показано, что из 266 девушек-студенток при наличии цервикальной

ВПЧ-инфекции у 74,4% в анальном канале выделяется ВПЧ, при этом наиболее распространенными типами были 16, 56, 31, 39 [26].

Патогенез

ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям (кожа, слизистые оболочки) вне зависимости от их локализации и проникает в клетку через микроскопические порезы и потертости (дефекты). Несмотря на то, что большинство людей на протяжении жизни инфицируются этим возбудителем, чаще всего инфицирование заканчивается самопроизвольной элиминацией вируса из организма. Тем не менее у 5–10% пациентов ВПЧ персистирует, что в конечном итоге может приводить к появлению доброкачественных или злокачественных изменений кожи и слизистых оболочек. В этом случае внутри клетки происходит высвобождение вирусного генома из оболочечных структур и перемещение нуклеиновых кислот вируса в клеточное ядро. В ядре клетки вирусный геном существует в виде неинтегрированной кольцевой структуры (эписомы), способной создавать (реплицировать) до 100 копий в каждой клетке. Таким образом, вирус использует клетки хозяина для репликации своей ДНК и экспрессии синтеза белка.

По мере того как делятся инфицированные базальные клетки, осуществляются репликация вирусного генома и его распределение между дочерними клетками, что приводит к увеличению количества инфицированных клеток в данном клеточном слое. Выработка новых вирусных частиц в уже инфицированных клетках подавляется, и процесс становится продуктивным только при перемещении данных клеток в вышерасположенные слои — в первую очередь супрабазальные. При перемещении инфицированных базальных клеток в восходящем направлении происходит нарушение клеточного цикла нормальных эпителиоцитов. Таким образом, интеграция генома ВПЧ в геном человеческой клетки обеспечивает преимущество роста и постоянной неконтролируемой пролиферации генетически измененных клеток, что в конечном итоге приводит к развитию предраковых поражений и рака некоторых органов [27, 28]. Персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для развития злокачественной опухоли.

Вирус папилломы человека — единственный вирус, который не проникает в кровь, вследствие чего инфекционный процесс протекает без развития воспалительной реакции. Перенесенная ПВИ не защищает от повторного инфицирования. Вирус способен персистировать в месте проникновения как угодно долго. Более того, ВПЧ является генетически стабильным и исключительно внутриэпителиальным, проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита, поэтому препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли и γ -интерферона, обладающих противовирусными и антипролиферативными свойствами. Онкопротеины вируса Е6 и Е7 способны подавлять противовирусные механизмы в клетке. ВПЧ не экспрессирует антигенные белки (L1 и L2), имеющие основное значение в формировании гуморального (антительного) ответа, пока не образует достаточного количества копий вируса (до фазы позднего репликативного цикла). В результате антитела к ВПЧ обнаруживаются только у 50–70% инфицированных женщин, гуморальный ответ организма человека на естественную ПВИ развивается относительно медленно и является недостаточно эффективным. Наиболее характерными типоспецифичными антителами являются

антитела, направленные против белка L1 вируса. В среднем с момента инфицирования до сероконверсии проходит приблизительно 8–12 мес [29].

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака составляет, как правило, 10 лет или более. Механизм такого развития изучен недостаточно, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, объединяющие тип ВПЧ, его онкогенный потенциал, а также иммунный статус пациента. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести: шейки матки I–III степени (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN I–III), вульвы (Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN I–III), влагалища (Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN I–III), анального канала (Anal intraepithelial neoplasia, AIN I–III), полового члена (Penile intraepithelial neoplasia, PIN I–III).

Факторами, способствующими инфицированию ПВИ и развитию заболеваний, признаются раннее начало половой жизни (увеличивает риск инфицирования в 22 раза), частая смена половых партнеров, частые роды и аборт, сопутствующая урогенитальная инфекция и нарушения биоценоза влагалища, курение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность и гормональные факторы [29].

Клинические проявления

Клинические проявления хронической ПВИ многообразны и одинаково актуальны как для женщин, так и для мужчин. В последние годы появляется все больше сведений об этиологической роли ВПЧ в развитии рака гортани, ротоглотки и даже легких.

Рак шейки матки

Злокачественное новообразование шейки матки (карцинома и аденокарцинома), или собственно РШМ, традиционно занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно более 250 тыс. женщин во всем мире умирает от РШМ [30–32].

В России в структуре смертности от злокачественных заболеваний у женщин в возрасте до 29 лет РШМ занимает третье место (9,8%) после злокачественных образований кроветворной и лимфатической (31,4%) систем, а также головного и спинного мозга (18,5%). При этом для женщин возрастной группы 30–39 лет РШМ (22,8%) является основной причиной смертности, а рак молочной железы (19,8%), лимфатической и кроветворной системы (9,4%) занимают второе и третье место соответственно [30]. РШМ сокращает жизнь женщины примерно на 24 года.

По данным ВОЗ, в Российской Федерации по сравнению с другими развитыми странами заболеваемость РШМ остается довольно высокой — 16,7:100 тыс. женского населения. Заболеваемость постоянно растет и за последние 10 лет (с 2004 по 2014 г.) увеличилась на 23,8% [30]. В частности, распространенность РШМ в России увеличилась за этот период времени со 110,3 до 118,6 на 100 тыс. населения. В 2014 г. было выявлено 15840 новых случаев РШМ, из которых при профилактическом осмотре — всего у 32,7% больных. У 62,3% женщин установлена I–II стадия заболевания, у 26,2% — III, у 9,2% — IV, что привело к высокому уровню летальности (16,3%) на первом году с момента выявления. Абсолютное число больных РШМ в стадии *in situ* в России увеличилось с 1951 в 2004 г. до 4418 в 2014. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от РШМ.

Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в эпидермальном слое генитального тракта в течение 6 мес — 3 лет может привести к развитию

CIN средней (II) или тяжелой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10–15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS), которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте. Средняя продолжительность времени между первичным инфицированием ВПЧ и развитием РШМ составляет 20 лет. В целом персистирующая ПВИ заканчивается раком лишь в 1,5% случаев [12]. В 2014 г. РШМ стал причиной смерти 119 девушек в возрасте до 24 лет [30].

Анальный рак

Заболеваемость анальным раком в общей популяции растет как среди мужчин, так и женщин и составляет примерно 2% в год [31–33]. При этом около 60% всей заболеваемости анальным раком приходится на долю женщин и примерно 40% — на долю мужчин. В отличие от РШМ, при котором инфицирование ВПЧ16 составляет примерно 50%, в отношении рака анального канала персистенция ВПЧ16 обуславливает более 70% случаев заболевания. В некоторых группах заболеваемость анальным раком регистрируется значительно чаще (ВИЧ-инфицированные, мужчины-гомосексуалисты) [34, 35].

Рак вульвы и влагалища

В структуре злокачественной онкогинекологической патологии рак вульвы и влагалища составляет около 3–7%, уступая по частоте встречаемости РШМ. Чаще эти онкологические заболевания развиваются у женщин 65–75 лет; в репродуктивном возрасте диагностируются редко. В 2014 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 1852 впервые выявленных случая рака вульвы и 458 случаев рака влагалища [30].

Орофарингеальный рак

Орофарингеальный рак объединяет онкологические заболевания нескольких локализаций — ротовой полости, ротоглотки, гортани, головы и шеи. Большинство онкологических заболеваний полости рта связаны с употреблением алкоголя и курением; однако существует подгруппа онкологических заболеваний полости рта, связанных с ПВИ и сексуальным поведением, ассоциированным с заражением данной инфекцией. ВПЧ-ассоциированные злокачественные заболевания обычно возникают в ротоглотке, в частности в миндалинах. Частота их возникновения возрастает среди населения в целом в отличие от случаев рака полости рта, связанных с курением и алкоголем, которые идут на убыль [36, 37]. В России в 2014 г. зарегистрировано 4249 случаев рака полости рта, 2030 случаев рака гортаноглотки и 2445 случаев рака ротоглотки [30].

Рак полового члена

Рак полового члена у мужчин встречается достаточно редко. В России ежегодно регистрируется около 500 случаев рака пениса, большая часть из которых встречается у мужчин старше 60 лет. Заболеваемость составляет в среднем около 3 на 100 тыс. населения. Наиболее часто выявляется ВПЧ 16-го типа [38].

Аногенитальные бородавки

Аногенитальные бородавки — наиболее частое клиническое проявление ПВИ низкого онкогенного риска. ВПЧ 6-го и 11-го типа являются причиной 99,8% случаев аногенитальных бородавок [6, 7]. По данным ВОЗ,

ежегодно в мире отмечается более 42 млн случаев аногенитальных кондилом. Среднее время между инфицированием и развитием аногенитальных бородавок составляет 11–12 мес у мужчин и 5–6 мес у молодых женщин [39]. В редких случаях они могут прогрессировать до малигнизации (опухоль Бушке–Левенштейна). В России аногенитальные бородавки занимают до 65% в структуре инфекций, передающихся половым путем, среди лиц от 18 до 29 лет. В частности, показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2012 г. составил 26,0 случаев на 100 тыс. населения [40]. В некоторых регионах аногенитальные бородавки занимают лидирующую позицию (г. Москва). При этом в период с 2009 по 2013 гг. в РФ, Центральном ФО и особенно в г. Москва доля аногенитальных бородавок в общей структуре ИППП возросла с 9,1 до 9,78% в РФ; с 11,7 до 13,8% в ЦФО и с 22,1 до 26,4% в г. Москва [41]. В других регионах, например, в Санкт-Петербурге, показатели заболеваемости превышали уровни по стране в целом в 1,4–2,3 раза [42]. Такая ситуация отражает общемировые тенденции. Исследование динамики распространенности различных ИППП, проведенное в Великобритании в 1996–2005 гг., показало, что самая высокая частота аногенитальных бородавок отмечалась у подростков и молодых людей, причем у пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 24 лет она составила 774 случая на 100 тыс., а у женщин в возрасте от 16 до 19 лет и от 20 до 24 лет — 730 и 676 случаев на 100 тыс. соответственно [43]. Специфической терапии для лечения аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ, не существует. Методы криодеструкции и хирургического удаления эффективны, но при наличии ПВИ не предупреждают развития рецидивов. Препараты с иммуномодулирующей активностью также обладают ограниченной эффективностью. Все перечисленные факторы осложняют терапию данного заболевания, существенно снижая показатели качества жизни данных пациентов [44].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз

ВПЧ 6-го и 11-го типа могут также вызывать редкое состояние, известное как рецидивирующий респираторный папилломатоз, при котором бородавки формируются в гортани (на голосовых связках) или других частях дыхательных путей. Рецидивирующий респираторный папилломатоз наблюдается в основном у детей в возрасте младше 5 лет (ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз) или у лиц на третьем десятке жизни (взрослый рецидивирующий респираторный папилломатоз). Женщины с генитальной ПВИ могут передать вирус младенцу во время родов. Результатом инфицирования является рост бородавок в гортани, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам для их удаления. Рецидивирующий респираторный папилломатоз может привести к обструкции дыхательных путей вплоть до летального исхода [45–47].

Диагностика

Изменения эпителия шейки матки, вызванные ВПЧ, могут быть выявлены цитологическим методом микроскопии смывов клеток с окраской по Папаниколау (Пап-тест) или с использованием системы CytoScreen (Италия). Преимущественно цитологическое исследование или оба метода одновременно используются во многих странах при проведении скрининга на РШМ и последующего диагностического наблюдения [12]. Однако возможны ложнонегативные результаты (чув-

ствительность Пап-теста, по данным метаанализа, $\geq 60\%$). Особенно часто при цервикальном скрининге пропускается аденокарцинома шейки матки. Для остальных ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (рак анального канала, вульвы, влагалища) не существует разработанных методик для скрининга. Хроническую ПВИ можно диагностировать путем повторного тестирования на определение ДНК ВПЧ. Аногенитальные бородавки диагностируются путем визуального осмотра, в т. ч. с использованием аноскопа.

Профилактика

В довакцинальную эпоху единственным и наиболее эффективным методом профилактики РШМ считалось регулярное гинекологическое обследование и взятие мазка Папаниколау. Однако охват профилактическими программами, а также чувствительность используемых диагностических процедур широко варьируют в различных регионах России и зачастую признаются экспертами неэффективными. Кроме того, данный метод профилактики лишь вторичный и не предупреждает инфицирования возбудителем инфекции. Достоверных доказательств снижения риска инфицирования шейки матки ВПЧ путем использования барьерных методов контрацепции в настоящее время нет.

Как уже сказано выше, на сегодняшний день нет разработанных методик скрининга для раннего выявления неоплазий вульвы, влагалища, анального канала. Единственным способом предупреждения этих заболеваний остается активная первичная профилактика ПВИ — вакцинация.

Специфическая профилактика

ВОЗ осознает серьезность проблемы РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, и рекомендует включить плановую вакцинацию против ПВИ в национальные программы иммунизации (**уровень доказательности 1А**) [12].

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИН

Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ПВИ, в мире зарегистрированы 3 вакцины:

- двухвалентная (Церварикс; ГлаксоСмитКляйн Байолджикалз с.а., Бельгия);
- четырехвалентная (Гардасил; Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды);
- девятивалентная (Гардасил 9; Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды).

В России сертифицированы 2 вакцины — двухвалентная Церварикс и четырехвалентная Гардасил.

Вакцины содержат вирусоподобные частицы (Virus-like particles, VLP), искусственно созданные путем синтеза белков, подобных поздним белкам L1 ВПЧ, в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.).

Искусственно синтезированные с использованием рекомбинантной технологии L1 белки обладают способностью собираться в пустые капсиды (VLP), воспроизводящие внешнюю структуру ВПЧ. Вакцины получены из очищенных капсидных белков L1 и не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК, а следовательно, не могут стать причиной инфицирования. Добавление адьюванта повышает презентативность VLP для иммунной системы, успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител.

Титр антител после трехдозовой схемы вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет. Для четырехвалентной вакцины продемонстрирована сохранность титров антител до 8 лет, хотя уровень антител через 4 года снижается, но клинический эффект сохраняется и не изменяется. Для двухвалентной вакцины показана сохранность титров до 8,4 года, в титрах более высоких, чем после четырехвалентной вакцины. Клиническая эффективность обеих вакцин прослежена в течение 9,4 года. При этом следует понимать, что защитный титр специфических антител после вакцинации достаточно низкий, поэтому определение их уровня не соответствует клинической эффективности вакцинации.

По данным позиционной статьи ВОЗ, при трехдозовой схеме введения имеющиеся вакцины против ВПЧ обеспечивают некоторую перекрестную защиту. А именно: обе вакцины индуцируют формирование нейтрализующих антител (серопозитивность $> 50\%$) в отношении ВПЧ 31, 33, 45 и 52-го типов. Однако клиническое значение и продолжительность такой перекрестной защиты не установлены и не должны учитываться в показаниях к вакцинации. Курс вакцинации рекомендуется провести еще до начала сексуальной активности, т. е. до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию ПВИ [48], однако вакцинация эффективна и в старшем возрасте. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, основной целевой группой для проведения иммунизации против ПВИ должны стать девочки от 9–10 до 13 лет [12].

При проведении вакцинопрофилактики необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации (СП 3.3.2342-08), Национальным календарем профилактических прививок (Приказ МЗ РФ «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок» № 125н от 21.03.2014), а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов.

Таблица. Рекомендации по вакцинации против папилломавирусной инфекции
Table. Recommendations for vaccination against papillomavirus infection

Схемы введения	Вакцина против ВПЧ	
	Двухвалентная вакцина	Четырехвалентная вакцина
Стандартная схема	Девушки/женщины от 15 до 45 лет — 3 дозы (0–1–6 мес)	Девушки/женщины от 14 до 45 лет — 3 дозы (0–2–6 мес) Юноши/мужчины от 14 до 26 лет — 3 дозы (0–2–6 мес)
Альтернативная схема (подростки)	Девочки от 9 до 14 лет включительно — 2 дозы (0–6 мес)	Девочки и мальчики от 9 до 14 лет — 2 дозы (0–6 мес)
Ускоренная схема	-	3 дозы (0–1–4 мес)

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.
Note. HPV — human papillomavirus.

Прививки должны выполняться в условиях прививочного кабинета. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 мин. Схема вакцинации приведена в табл.

Четырехвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Гардасил

(ЛС-002293 — 12.03.2015)

Состав: содержит белок L1 типов ВПЧ 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг), адъювант — аморфный алюминия гидроксифосфата сульфат. Вспомогательные вещества — натрия хлорид, L-гистидин, полисорбат, натрия борат. *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

Форма выпуска: флакон с 1 дозой (0,5 мл) вакцины и одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины.

Назначение вакцины: профилактика у девочек и женщин рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванного ВПЧ 16-го и 18-го типов; аногенитальных бородавок, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов; а также CIN I–III степени и аденокарциномы шейки матки *in situ*, VaIN, VIN, AIN I–III степени, обусловленных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. Профилактика у мальчиков и мужчин рака анального канала, обусловленного ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов; аногенитальных бородавок, вызванных ВПЧ 6-го и 11-го типов; предраковых, диспластических состояний и AIN I–III степени, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов.

Возраст проведения вакцинации: девочки и женщины от 9 до 45 лет, мальчики и мужчины от 9 до 26 лет.

Способ введения: внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча или верхненаружную поверхность средней трети бедра.

Схема введения: рекомендуемый курс вакцинации проводится по **стандартной** схеме, состоящей из 3 доз: 0–2–6 мес. Допускается **ускоренная** схема, при которой вторая доза вводится через 1 мес, а третья — через 3 мес после второй прививки. Курс считается завершенным даже при нарушении интервалов между прививками, если полный курс иммунизации был проведен в течение 1 года.

Альтернативная **двухдозовая** схема — 0–6 мес — допускается у лиц в возрасте от 9 до 13 лет включительно. При этом в случае введения второй дозы ранее чем через 6 мес после первой дозы следует ввести третью дозу. Необходимость ревакцинации не установлена. Рекомендовано продолжать курс вакцинации той же вакциной, поскольку вакцины против ВПЧ не являются взаимозаменяемыми [28].

Четырехвалентная вакцина также обеспечивает защиту у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет от заболеваний, вызванных невакцинными типами ВПЧ. Анамнестический вторичный иммунный ответ регистрировался у женщин через 5 лет после завершения курса вакцинации.

Двухвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ Церварикс

(ЛСР-006423/08 — 26.02.2015)

Состав: содержит белок L1 типов ВПЧ 16 и 18 по 20 мкг, адъювант AS04 состоит из алюминия гидроксида и 3-О-дезацил-4-монофосфорил липида А. Вспомогательные вещества — алюминия 0,5 мг, 0,624 мг дигидрофосфата дигидрат). *Вакцина не содержит антибиотиков и консервантов.*

Форма выпуска: одноразовый шприц-доза с 1 дозой вакцины (0,5 мл).

Назначение вакцины: профилактика персистирующей ПВИ, предраковых поражений шейки матки, влагалища и вульвы, рака шейки матки, вульвы, влагалища, обусловленных ВПЧ высокого онкогенного риска.

Возраст проведения вакцинации: девочки и женщины от 9 до 45 лет.

Способ введения: внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча.

Схема введения. Выбор схемы зависит от возраста вакцинируемой. **Стандартный** курс вакцинации: 0–1–6 мес. При необходимости изменения графика вторая доза может быть введена через 1–2,5 мес после первой, а третья доза — через 5–12 мес после введения первой дозы вакцины. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Иммунизация девочек от 9 до 14 лет включительно проводится по **двухдозовой** схеме: 0–6 мес. Если девочке данного возраста вторая доза была введена ранее чем через 5 мес после первой, третья доза должна быть введена обязательно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины; развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествующее введение вакцины против ПВИ.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями: иммунизация проводится через 1–2 нед после выздоровления или в период реконвалесценции/ремиссии. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

Женщинам, планирующим беременность, следует отложить вакцинацию до ее завершения. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания беременности. Грудное вскармливание не является противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Применение двухвалентной вакцины в период грудного вскармливания возможно только в случае превышения ожидаемой пользы над риском.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра.

Клинические данные свидетельствуют об эффективности и безопасности двухвалентной вакцины против ПВИ среди лиц, серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и 18-го типов, у которых при цитологическом исследовании не обнаружены признаки интраэпителиального поражения, но выявляются только атипичные плоские клетки неясного генеза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН ПРОТИВ ВПЧ

Вакцины против ПВИ были лицензированы на основании продемонстрированной их клинической эффективности и безопасности среди молодых взрослых женщин, а в отношении четырехвалентной вакцины — также и среди молодых взрослых мужчин. Эффективность вакцин против ВПЧ у изначально неинфицированных лиц выше, чем у ВПЧ-позитивных или лиц, имевших ВПЧ-инфекцию в анамнезе.

Эффективность вакцин против ВПЧ была оценена с помощью множества конечных точек, которые включают ВПЧ-ассоциированные заболевания и хроническую ПВИ. Первичной конечной точкой в III фазе клинических испытаний с участием женщин было снижение случаев CIN II–III или AIS, ассоциированных с 16-м и 18-м типом ВПЧ. Эти конечные точки служили в качестве суррогатного маркера для РШМ. Исследования с использованием инвазивного РШМ в качестве конечной точки не представляются возможными по этическим и временным соображениям. Время от инфицирования ВПЧ до развития рака может превышать 15–20 лет. По аналогичному принципу были выбраны VaIN, VIN, AIN в качестве суррогатных конечных точек (II–III) в различных исследованиях.

С 2006 г. во многих странах мира осуществляются программы профилактической вакцинации против ВПЧ, и их практическое воздействие со временем продолжает расти [49–54], хотя, возможно, в полной мере эффект реализации этих программ отразится на показателях рака органов половой системы лишь через несколько десятков лет. Сокращение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, и частота возникновения аногенитальных бородавок являются первыми показателями эффективности для четырехвалентной вакцины против ВПЧ, при этом средние и долгосрочными индикаторами эффективности иммунизации для обеих вакцин считаются снижение частоты диспластических поражений тяжелой степени и раковых заболеваний. При этом исключительно важное значение имеет охват вакцинацией.

По данным клинических исследований, эффективность *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ у женщин от 16 до 26 лет в отношении профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, а также аногенитальных бородавок у изначально неинфицированных лиц составила 98–100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении профилактики персистирующей инфекции, CIN любой степени или аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%. У юношей и мужчин *четырёхвалентная вакцина* против ВПЧ предотвращала появление аногенитальных бородавок, а также наружные генитальные поражения, перинеальную, перианальную внутриэпителиальную неоплазию, внутриэпителиальную неоплазию пениса I–III степени, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, в 90,6% случаев, AIN I–III степени — в 77,5% случаев.

Несмотря на низкий охват вакцинацией в США (в 2010 г. только 32% девушек в возрасте 13–17 лет были привиты *четырёхвалентной вакциной* против ПВИ), распространенность типов ВПЧ, входящих в состав вакцины, по данным анализа мазков из шейки матки и влагалища, у девушек 14–19 лет снизилась с 11,5% в 2003–2006 гг. (довакцинальная эпоха) до 5,1% в 2007–2010 гг. (вакцинальная эра) ($p < 0,001$). В настоящее время охват вакцинацией в США характеризует тенденция роста: так, по данным CDC, в 2015 г. доля вакцинированных девочек составила 60%, мальчиков — 50% [55].

В Австралии после внедрения *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ в программу массовой вакцинации заболеваемость аногенитальными бородавками за 4 года (2007–2011 гг.) снизилась на 93% у девушек до 21 года и на 73% у молодых женщин до 30 лет. Учитывая данные высокой эффективности вакцинации, было принято решение о расширении программы с учетом включения мальчиков. Результатом данной программы в перспективе может стать полная ликвидация случаев развития аногенитальных бородавок в популяции

в результате циркуляции патогенных вакцинных штаммов в обществе [49]. Проведенный в австралийском штате Виктория ретроспективный анализ результатов обследования состояния слизистой оболочки шейки матки за период с 2007 по 2011 г. среди вакцинированных ($n = 24871$) и невакцинированных ($n = 14085$) женщин, возраст которых на момент вакцинации составлял от 12 до 17 лет, показал, что иммунизация значительно снизила риск возникновения CIN II–III. У вакцинированных девушек, получивших по 3 дозы *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ ($n = 21151$), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался достоверно (на 39%) ниже в сравнении с непривитыми [49]. В ходе другого ретроспективного когортного исследования женщин в возрасте 11–27 лет на момент начала программы вакцинации в 2007 г., прошедших первое обследование состояния шейки матки в период с 2007 по 2011 г. в австралийском штате Квинсленд ($n = 108353$), было выявлено, что полный курс *трехдозовой вакцинации* *четырёхвалентной вакциной* против ВПЧ (по сравнению с результатами в контрольной группе невакцинированных пациентов) обеспечивал защиту от CIN II–III на уровне 46% [50].

По данным проведенного в Швеции популяционно-го когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживающих в Швеции с 2006 по 2010 г., эффективность *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% у тех, кто получил по 3 дозы вакцины до достижения 20-летнего возраста [54].

В России реализовано около 27 региональных программ по вакцинации девочек-подростков против ВПЧ [56]. В частности, Московская область стала одним из субъектов Российской Федерации, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в районах, где проводилась вакцинация девочек до 17 лет *четырёхвалентной вакциной* против ВПЧ, за 7 лет (2008–2015 гг.) отмечено снижение случаев развития аногенитальных бородавок в 3 раза по сравнению с довакцинальным периодом [56].

Профилактическая эффективность **двухвалентной вакцины** против ПВИ в популяции исходно неинфицированных женщин 15–25 лет в отношении персистирующей ПВИ 16-го и 18-го типа составила 98 и 97% соответственно, в отношении CIN I–III, обусловленных вакцинными штаммами, — 100%, в отношении VIN, VaIN, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, — более 75%. В смешанной популяции участников, среди которых оказалось 26% исходно инфицированных разными типами ВПЧ, *двухвалентная вакцина* предотвращала персистирующую ПВИ, обусловленную вакцинными штаммами, более чем в 94% случаев, поражения CIN I–II — более чем в 98% случаев. Кроме этого, *двухвалентная вакцина* обеспечивала защиту против инфицирования и предраковых состояний, обусловленных родственными генотипами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68): 54% защита в отношении CIN II в популяции исходно неинфицированных женщин; в отношении CIN II и CIN III у женщин, серонегативных по 14 онкогенным типам, составила 65 и > 93% соответственно.

В результате двойного слепого рандомизированного клинического исследования, проведенного у женщин старше 26 лет, установлена эффективность вакцинации *двухвалентной вакциной* против персистирующей ПВИ и CIN I в размере 81% и более.

В настоящее время именно вакцинация признана самой эффективной инвестицией в общественное здравоохранение [57]. Экономическая эффективность вакцинации прямо пропорциональна охвату вакцинированных. Рекомендательный ВОЗ охват вакцинацией составляет 70% и более от возрастной когорты [58]. Однако, при оценке эффективности программ вакцинации необходимо помнить, что в первые годы их внедрения и реализации уменьшение экономических потерь будет происходить в основном за счет снижения заболеваемости аногенитальными бородавками (в случае использования квадριвалентной вакцины). Снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ, будет происходить более медленными темпами, что обусловлено особенностями патогенеза данной патологии и трудностями диагностики именно на ранних стадиях болезни [42]. Суммируя затраты на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний и потери внутреннего валового продукта в результате временной нетрудоспособности или смерти пациенток, был определен объем финансовых потерь на 100 тыс. человек в год — 22,6 млн руб. в год. Вакцинация квадριвалентной вакциной против ВПЧ при максимальном охвате когорты девочек-подростков позволит снизить финансовое бремя в масштабах страны на 24,2 млрд, или на 16,5 млн в пересчете на 100 тыс. населения в год (в ценах 2015 г.). Кроме того, своевременная вакцинация может способствовать увеличению рождаемости в России более чем на 20 тыс. детей, что составляет 62,5% естественного прироста населения России, зарегистрированного в 2015 г. (32 038 человек) [59].

Таким образом, рекомендация иммунизации женщин против ПВИ имеет на сегодняшний день **уровень доказательности 1А**; рекомендация вакцинации мужчин против ПВИ обладает **уровнем доказательности 1В**.

ВОЗ и ведущие регуляторные организации настоятельно рекомендуют включение вакцинации против ВПЧ как эффективной и безопасной в национальные календари прививок всех стран мира [28]. На сегодняшний день вакцинация девочек против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации в 70 странах мира, а вакцинация мальчиков более чем в 10 странах мира [60].

ВАКЦИНАЦИЯ ГРУПП РИСКА

Вакцинация пациентов с нарушениями иммунной системы

У лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие иммунодепрессантной терапии (системные глюкокортикостероиды, цитотоксические препараты, антимицетины, алкилирующие препараты), генетического дефекта или других причин защитный эффект может быть снижен.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц

Озабоченность относительно безопасности или сниженной эффективности вакцинации у ВИЧ-инфицированных женщин не должна быть причиной отсрочки начала вакцинации против ПВИ. Тестирование на ВИЧ не должно быть условием проведения плановой вакцинации против ВПЧ.

В настоящее время накоплены результаты клинических исследований у пациентов разных возрастов и полов, страдающих ВИЧ-инфекцией, которые продемонстрировали высокий уровень безопасности и иммуногенности квадριвалентной вакцины [61–64].

Вакцинация пациентов с хроническими заболеваниями

Хронические заболевания вне обострения не должны служить противопоказанием к вакцинации пациентов.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ С ДРУГИМИ ВАКЦИНАМИ

Четырехвалентную вакцину против ПВИ можно вводить в один день (в другой рекомендованный участок тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, менингококковой конъюгированной вакциной, инактивированной вакциной против полиомиелита и бесклеточной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша.

Двухвалентная вакцина против ВПЧ может применяться одновременно с такими вакцинами, как инактивированная вакцина против полиомиелита, вакцина против гепатита А, рекомбинантная вакцина против гепатита В с условием введения в разные участки тела и разными шприцами.

В отчете ВОЗ, посвященном вакцинам против ПВИ, при этом, указывается на возможность одновременного их введения с любыми живыми и инактивированными вакцинами с условием введения разными шприцами в разные участки тела [12].

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

По результатам проведенных пострегистрационных наблюдений никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено. Частота встречаемости данных сообщений не отличалась от таковой для общей популяции [65, 66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует напоминать женщинам о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, поскольку вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании MSD.

FINANCING SOURCE

Published with the support of MSD company.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

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

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

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

М.В. Федосеенко <http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

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

Д.С. Чемакина <http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

Ю.В. Лобзин <http://orcid.org/0000-0001-9524-7513>

С.М. Харит <http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Н.И. Брико <http://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Г.Т. Сухих <http://orcid.org/0000-0003-0214-1213>

Е.В. Уварова <http://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

В.Г. Поляков <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Н.В. Зароченцева <http://orcid.org/0000-0001-6155-788X>

М.П. Костинов <http://orcid.org/0000-0002-5818-9569>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. hpvcenter.se [Internet]. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014. [cited 2014 Sep 9]. Available from: <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>.
2. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55–F70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
3. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papilloma-virus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14(2):467–475. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
4. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S11–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.111.
5. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030–3044. doi: 10.1002/ijc.21731.
6. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805–814. doi: 10.1086/597071.
7. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S35–41. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.015.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cervical cancer screening among women aged 18–30 years — United States, 2000–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;61(51–52):1038–1042.
9. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. — 2016. — № 12 — С. 120–125. [Prilepskaya VN, Zardiashvili MD, Khlebikova YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. *Medical Council*. 2016;(12):120–125. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701x-2016-12-120-125.
10. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report [Internet]. Summary Report posted at www.hpvcentre.net on 19 April 2017 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
12. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ. [Human papillomavirus vaccines WHO position paper. (In Russ).] *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(15):117–132.
13. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799. doi: 10.1086/657321.
14. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Diseases Report [Internet]. Summary Report posted at www.hpvcentre.net on 7 October 2016 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
15. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — № 37 — С. 105–110. [Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Zarochentseva NV, et al. Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(37):105–110. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-105-110.
16. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. — 236 с. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2016. 236 p. (In Russ).]
17. Свирская С.В., Егорова А.Т. Современное состояние проблемы заболеваемости и инвалидности у женщин, больных раком шейки матки // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2011. — № 3 — С. 3–8. [Svirskaya SV, Egorova AT. Up-to-date morbidity and disability of women with cervical cancer. *Siberian medical review*. 2011;(3):3–8. (In Russ).]
18. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489–498. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68181-6.
19. Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;102(5 Pt 1):1058–1062. doi: 10.1097/00006250-200311000-00031.
20. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009;124(6):1251–1257. doi: 10.1002/ijc.24097.
21. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Блатова О.Л. и др. Использование технологии ПЦР в реальном времени для выявления и дифференциации вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2011. — № 7 — С. 42–44. [Andosova LD, Kontorschikova KN, Blatova OL, et al. The implementation of polymerase chain reaction technique: the real time to reveal and differentiate the viruses of human papilloma of high carcinogenic risk. *Klin Lab Diagn*. 2011;(7):42–44. (In Russ).]
22. Евстигнеева Н.П. Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в Уральском регионе. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2007. [Evstigneeva NP. Molekulyarnoe genotipirovanie virusa papillomy cheloveka v Ural'skom regione. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoi kosmetologii. [dissertation abstract] Moscow; 2007. (In Russ).]
23. Shipitsyna E, Zolotoverkhaya E, Kuevda D, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(2):160–164. doi: 10.1016/j.canep.2010.08.010.
24. Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Романюк Т.Н. и др. Оценка частоты выявления ИПП и вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска среди девушек-подростков Московской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 6 — С. 35–41. [Shipulina OYu, Mikheeva IV, Romanyuk TN, et al. Assessment of frequency of occurrence of sexually transmitted infections and Human Papilloma Viruses of high and low oncogenic risk among adolescent girls of Moscow Region. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2011;(6):35–41. (In Russ).]
25. Лялина Л.В. Эпидемиологические закономерности злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями, и развитие системы эпидемиологического надзора: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб; 2005. — 44 с. [Lyalina LV. Epidemiologicheskie zakonomernosti zlokachestvennykh novoobrazovaniy, assotsirovannykh s khronicheskimi virusnymi infektsiyami, i razvitie sistemy epidemiologicheskogo nadzora. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2005. 44 p. (In Russ).]
26. Шаргородская А.В., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н., и др. Об особенностях передачи папилломавирусной инфекции // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2011. — № 1. — С. 335–338. [Shargorodskaya AV, Shipulina OYu, Romanyuk TN, et al. Ob osobennostyakh peredachi papillomavirusnoi infektsii. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2011;(1):335–338. (In Russ).]
27. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244–265. doi: 10.1136/jcp.55.4.244.
28. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ. [Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. (In Russ).] *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(43):465–492.
29. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / Под ред. Сухих Г.Т., Прилепской В.Н. 3-е изд. перераб. и допол. — М.: МЕДпрессинформ; 2012. — 192 с. [Profilaktika raka sheiki matki. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. 3rd ed. Moscow: MEDpressinform; 2012. 192 p. (In Russ).]
30. Злокачественные образования в России в 2014 г. Заболеваемость и смертность / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. [Zlokachestvennyye obrazovaniya v Rossii v 2014 g. Zaboлеваemost' i smertnost'. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova V.G. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2016. (In Russ).] Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2014.pdf. Ссылка активна на 16.02.2017.
31. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281–288. doi: 10.1002/cncr.20364.
32. nlm.nih.gov [Internet]. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. SEER 9 registries. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010; [cited 2014 Sep 9]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/NCISEER/>.
33. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270–280. doi: 10.1002/cncr.20365.

34. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;2003(31):3–13. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479.
35. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой В.Г. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2013. [*Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 g.* Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova V.G. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2013. (In Russ).] Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2013.pdf>. Ссылка активна на 16.02.2017.
36. Jo S, Juhasz A, Zhang K, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinomas treated in a prospective phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1467–1474.
37. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13:39. doi: 10.1186/1471-2334-13-39.
38. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31(6):744–754. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.011.
39. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., и др. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 г. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2013. — № 5 — С. 21–39. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, et al. Results of the analysis of dermatovenereologic healthcare organizations activity in Russian Federation in 2012. *Vestn Dermatol Venerol*. 2013;(5):21–39. (In Russ).]
40. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(4):306–316. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.010.
41. Ленкин С.Г. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, по возрастным характеристикам // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3 — С. 119. [Lenkin SG. The incidence of sexually transmitted infections in different age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3):119. (In Russ).] Доступно по: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19347>. Ссылка активна на 20.04.2017.
42. Лялина Л.В. Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге // *Инфекция и иммунитет*. — 2014. — Т. 4. — № 2 — С. 181–186. [Lyalina LV. Epidemiological, social and economic evidences of vaccination against human papillomavirus infection in Saint-Petersburg. *Russian Journal of infection and immunity*. 2014;4(2):181–186. (In Russ).] doi: 10.15789/2220-7619-2014-2-181-186.
43. Trends in anogenital warts and anogenital herpes simplex virusinfection in the United Kingdom: 1996 to 2005. *CDR Weekly Online* [Internet]. 2006 Nov [cited 2016 Dec 15];16(48):[about 4 p.]. Available from: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2006/cdr4806.pdf>.
44. Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции // *РМЖ*. — 2015. — Т. 23. — № 11 — С. 621–625. [Solov'ev AM, Chernova NI. Farmakoterapiya retsidiviruyushchikh klinicheskikh proyavlenii genital'noi papillomavirusnoi infektsii. *RMZh*. 2015;23(11):621–625. (In Russ).]
45. monographs.iarc.fr [Internet]. WHO International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon: IARC; 2007 [cited 2014 Sep 9]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>.
46. Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J Sex Transm Dis*. 2009;30(2):71–78. doi: 10.4103/0253-7184.62761.
47. Walboomers JL, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12–19. doi: 10.1002(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
48. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032. Erratum in *BMJ*. 2013;346:F2942.
49. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458. doi: 10.1136/bmj.g1458.
50. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007–2010. *Am J Public Health*. 2012;102(5):833–835. doi: 10.2105/AJPH.2011.300465.
51. Delere Y, Renschmidt C, Leuschner J, et al. Human papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14:87. doi: 10.1186/1471-2334-14-87.
52. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003–2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health*. 2013;103(8):1428–1435. doi: 10.2105/AJPH.2012.301182.
53. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.
54. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(7):469–474. doi: 10.1093/jnci/djt032.
55. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus. HPV Vaccine Coverage Maps — Infographic [cited 2017 Jan 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/infographics/vacc-coverage.html>.
56. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Современный взгляд на остроконечные кондиломы: возможности лечения и профилактики // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2017. — Т. 17. — № 1 — С. 109–112. [Zarochentseva NV, Belaya YuM. Present views on genital warts: Possibilities for treatment and prevention. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2017;17(1):109–112. (In Russ).] doi: 10.17116/rosakush2017171109-112.
57. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения 4-валентной вакцины против вируса папилломы человека (обзор зарубежных исследований) // *Фармакоэкономика*. — 2012. — Т. 5. — № 4 — С. 38–43. [Rudakova AV. Pharmacoeconomic aspects of quadrivalent vaccine against human papillomavirus use (foreign research review). *Farmakoekonomika*. 2012;5(4):38–43. (In Russ).]
58. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(15):118–131.
59. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Медицинский совет*. — 2016. — № 19 — С. 103–108. [Dyakov IA. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Medical Council*. 2016;(19):103–108. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108.
60. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.
61. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):127–135. doi: 10.1093/cid/ciu238.
62. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*. 2010;202(8):1246–1253. doi: 10.1086/656320.
63. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):197–204. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.
64. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):735–744. doi: 10.1093/cid/cit319.
65. Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2013. *Vaccine*. 2015;33(4):519–522. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.047.
66. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 2015;33(29):3422–3428. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.014.

DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1712

В.М. Коденцова

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Обогащенные молочные напитки для коррекции витаминной недостаточности у детей преддошкольного и дошкольного возраста

Контактная информация:

Коденцова Вера Митрофановна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, тел.: +7 (495) 698-53-30, e-mail: kodentsova@ion.ru

Статья поступила: 10.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

В рационе детей старше 1 года после перехода к питанию с общего стола отмечается недостаток витаминов D, B₁₂, C, а также фолатов, кальция, йода, железа, цинка и докозагексаеновой кислоты. Высокая распространенность мульти-микронутриентной недостаточности среди детей преддошкольного и дошкольного возраста служит основанием к применению обогащенных комплексом микронутриентов пищевых продуктов, в т.ч. в форме напитков, изготовленных на различной основе (соки, коровье молоко и т.д.). Продукты детского питания для детей раннего возраста, а также обогащенные микронутриентами молочные напитки имеют преимущества по сравнению с другими блюдами рациона, поскольку содержащиеся в них витамины и минеральные вещества соответствуют возрастной потребности ребенка. В статье обсуждаются разногласия в наименовании молочных напитков для детей старше 1 года. Рассматривается соответствие качества таких напитков действующей в Российской Федерации нормативной базе. Выполнен анализ научной литературы по эффективности включения обогащенных микронутриентами напитков в рацион детей пред- и дошкольного возраста. Дети, в рационе которых используется только коровье молоко при избыточном потреблении белка и насыщенных жиров, имеют риск развития недостаточности альфа-линоленовой и докозагексаеновой кислот, железа, витаминов C и D. Включение в рацион общего стола молочных напитков гарантирует адекватное потребление микронутриентов, обеспечивает организм витаминами и микроэлементами, снижает заболеваемость, улучшает когнитивные функции детей.

Ключевые слова: дети, дошкольный возраст, витамины, дефицит, полигиповитаминоз, микронутриенты, обогащенные молочные напитки.

(Для цитирования: Коденцова В.М. Обогащенные молочные напитки для коррекции витаминной недостаточности у детей преддошкольного и дошкольного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 118–125. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1712)

Vera M. Kodentsova

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

Enriched Milk Drinks for Vitamin Deficiency Correction in Toddlers and Preschoolers

After switching to general diet, children aged over 1 year lack vitamins D, B₁₂, C, as well as folates, calcium, iodine, iron, zinc, and docosahexaenoic acid. High prevalence of multi-micronutrient deficiency among toddlers and preschoolers constitutes grounds for administration of food products rich in micronutrients, including beverages made on different bases (juices, cow's milk, etc.). Baby food products for young children as well as micronutrient-enriched milk drinks have advantages over other dietary dishes because the vitamins and minerals contained in them correspond to the child's age requirement. The article discusses disagreements in the name of milk drinks for children over 1 year. The article also considers conformity of the quality of such drinks with the regulatory framework in force in the Russian Federation. The analysis of scientific literature on the effectiveness of inclusion of micronutrient-enriched beverages in the diet of toddlers and preschoolers was carried out. Children whose diet includes only cow's milk with excessive intake of protein and saturated fats have a risk of developing deficiency of alpha-linolenic and docosahexaenoic acids, iron, vitamins C and D. Inclusion of milk drinks in the general diet guarantees adequate consumption of micronutrients, provides the body with vitamins and microelements, reduces disease incidence, improves cognitive functions of children.

Key words: children, preschool age, vitamins, deficiency, polyhypovitaminosis, micronutrients, enriched milk drinks.

(For citation: Kodentsova Vera M. Enriched Milk Drinks for Vitamin Deficiency Correction in Toddlers and Preschoolers. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (2): 118–125. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1712)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Оптимальная обеспеченность организма ребенка витаминами и эссенциальными макро- и микроэлементами на всех этапах жизни определяет его нормальный рост, умственное и физическое развитие, а также здоровье в целом [1]. Питание детей дошкольного (от 1 до 3 лет) и дошкольного (от 3 до 7 лет) возраста при переходе от смешанного вскармливания к обычному рациону без использования обогащенных микронутриентами продуктов сопровождается увеличением риска недостаточного обеспечения организма ребенка пищевыми веществами по сравнению с более ранним или более старшим возрастом [2].

ПОТРЕБЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Из пищи организм человека получает витамины естественным образом: например, витамины А и В₂ (до 50% суточной потребности) — с молоком и молочными продуктами, витамин D — с животными жирами, витамин К₂ — с кисло-молочными продуктами, витамин Е — с растительными маслами, витамины группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂) — с мясом и мясными изделиями, витамин С (аскорбиновая кислота), фолаты и витамин К₁, предшественник витамина А бета-каротин и другие каротиноиды (лютеин, ликопин) — со свежими овощами и фруктами [3].

С целью поддержания необходимого уровня витаминов в организме требуется ежедневное их поступление в организм с пищей. Согласно рекомендациям по оптимальному питанию, ребенку в сутки требуется 2–3 порции мяса и/или рыбы, не менее 2 порций молока и молочных продуктов, от 3 до 6 порций овощей, 2–4 порции свежих фруктов [4]. По данным Федеральной службы государственной статистики, большинство детей потребляет эти продукты в недостаточном количестве (табл. 1) [5]. По другим данным, только половина детей потребляет молоко ежедневно, 35% — лишь несколько раз в неделю [6]. При этом необходимо учитывать, что нарушение полноты и сбалансированности питания населения нашей страны происходит не только в результате снижения пищевой ценности продуктов по причине использования современных технологий производства. Так, потери витаминов при кулинарной обработке в зависимости от витамина, вида продукта и способа приготовления могут составлять от 10–30 до 40–90% [7]. На устойчивость витаминов в пищевых продуктах влияют их кислотность, кислород воздуха, дневной свет, другие компоненты пищи, обладающие окислительными или восстанавливающими свойствами, время и способ хранения и пр. [8]. Другими

негативными факторами являются превышение калорийности рациона над уровнем энергозатрат; избыточное потребление жира (> 35% калорийности), сахара и соли; недостаточное потребление большинства витаминов группы В, D, С, Е, каротиноидов, некоторых минеральных веществ, в т.ч. в условиях природного йододефицита [9]. Отсутствие или неадекватное потребление морской рыбы жирных сортов приводит к недостатку витамина D, йода, эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой кислоты) [8]. Биологическая доступность (степень усвоения) разных витаминов из различных продуктов колеблется в широком диапазоне — от 5 до 80% их общего содержания. Усвоение витамина В₂ из мяса и молочных продуктов достигает 90–100%, из круп — лишь 40–70% [10].

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

В обзоре Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) отмечено, что в некоторых европейских странах у детей младшего возраста при достаточно высоком потреблении белка, соли и калия содержание альфа-линоленовой и докозагексаеновой кислот, железа, витамина D и йода не достигает рекомендуемых норм. Потребление пищевых волокон в рассматриваемой возрастной категории также признано недостаточным [11].

На основании анализа научной литературы о состоянии питания детей в возрасте 12–36 мес, проживающих в Азии (Бангладеш, Индия, Индонезия, Малайзия, Народная Республика Китай, Филиппины, Таиланд, Вьетнам), Австралии, Новой Зеландии, Европе (Франция, Ирландия, Норвегия), Африке (Камерун, Южная Африка), Северной (Канада, Мексика, США) и Южной (Бразилия) Америке, международная группа экспертов определила дефицитные пищевые вещества в рационе: наиболее часто имел место недостаток витаминов А, D, В₁₂, С, а также фолатов, кальция, йода, железа, цинка и докозагексаеновой кислоты [2].

В 2015 и 2016 гг. нами были охарактеризованы питание в домашних условиях и витаминная обеспеченность детей, проживающих в Московской области и Екатеринбурге [12, 13]. В течение 5 дней недели дети питались в детском саду (меню разработано СанПиНом 2.4.1.3049-13 [14] на основании наборов пищевых продуктов для питания детей в возрасте 3–7 лет в организованных коллективах). Обследованные дети по будням в вечернее время дополнительно получали отдельные пищевые продукты или готовые блюда в домашних усло-

Таблица 1. Потребление пищевых продуктов детским населением (%) в возрасте 3–13 лет (по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, 2014 г.) [5]

Table 1. Consumption of food products by a child population (%) aged 3–13 years (according to the data of the Federal Government Statistical Service of the Russian Federation, 2014) [5]

Продукт	В неделю		В месяц		Практически не употребляют
	Ежедневно/несколько раз	1 раз	Несколько раз	1 раз/реже	
Мясо, мясо птицы	82,6	11,8	3,3	1,1	1,2
Рыба	25,9	35	22,4	9,3	7,4
Свежие фрукты	80,8	12,5	5,2	1,2	0,3

виях, в выходные дни полностью питались дома. При анализе анкет, заполненных родителями, выяснилось, что в домашних условиях дети часто потребляют продукты животного происхождения с содержанием насыщенных жирных кислот (до 30%), конфеты, что приводит к избыточному потреблению животных жиров и добавленного сахара (моно- и дисахаридов). В то же время домашнее питание характеризовалось недостаточным потреблением свежих овощей, фруктов, молочных продуктов и рыбы. По результатам опроса родителей, почти половина детей 1 раз в месяц, а каждый десятый ребенок — несколько раз в месяц употребляют блюда из сети предприятий фастфуда.

Обеспеченность водорастворимыми витаминами детей обоих регионов страны, посещающих детские сады, была оценена с помощью неинвазивных методов путем определения экскреции витаминов с утренней порцией мочи (табл. 2). Показано, что обеспеченность детей отдельными витаминами была одинаковой. Дефицит витамина B₂ был обнаружен у каждого третьего ребенка, дефицит витаминов B₁ и B₆ — в 2 раза чаще [12, 13]. В зимне-весенний период среди обследованных детей, проживающих в Дмитровском районе Московской области, лишь 18% были обеспечены всеми витаминами, в Екатеринбурге — 22%. Одновременный сочетанный недостаток 3–4 водорастворимых витаминов (полигиповитаминоз) отмечался у 45 и 28% детей соответственно [12, 13]. У значительного числа детей в России наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D [15, 16]. У 45% детей второго года жизни имеется дефицит этого витамина, у 26% — недостаточная обеспеченность. У детей третьего года жизни распространенность недостаточности витамина D возрастает, достигая в исследованных регионах 62 и 25% соответственно. Таким образом, как и в начале 2000-х годов [12, 13], у значительного числа обследованных детей дошкольного возраста по-прежнему выявляются полигиповитаминозные состояния.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Для устранения последствий недостаточного потребления витаминов важно их комплексное применение [17]. Необходимость этого продиктована рядом причин. Так, витамины группы B функционально и метаболически связаны между собой. Недостаточность витамина B₂ приводит к снижению активности витамин B₂-зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина B₆ в его активные коферментные формы; в свою очередь недостаток витамина B₆ приводит к нару-

шению синтеза никотинамидных коферментов — биологически активных форм ниацина (витамина PP). Это означает, что при недостатке витамина B₂ может возникнуть «вторичный эндогенный, или сопутствующий, дефицит других витаминов группы B» [18, 19]. Повышение обеспеченности одним витамином способствует эффективно-му превращению другого витамина в его биологически активную коферментную форму. Так, невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом витамина B₆, если существует недостаток витамина B₂, поскольку в превращениях витамина B₆ принимают участие витамин B₂-зависимые ферменты, активность которых снижается при недостаточной обеспеченности организма рибофлавином [20]. Другими словами, ликвидировать недостаточность витамина B₆ приемом этого витамина без оптимизации рибофлавинового статуса невозможно. Совместное действие витаминов группы B приводит к эффекту, которого невозможно достичь применением моновитамина [8].

Необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных функций, в т.ч. по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета, является достаточная обеспеченность организма витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D. Недостаток витаминов C, B₆, B₂, фолата, E, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы, вызывает функциональную недостаточность витамина D [21, 22]. Коферментная форма витамина B₆ играет важную роль в модификации структуры рецепторов гормонально активной формы витамина D [22]. Недостаток этих витаминов даже при нормальном снабжении организма витамином D тормозит реализацию его функции [22]. Прием витамина D в условиях недостаточной обеспеченности организма другими витаминами не всегда может скорректировать нарушения, причиной которых является недостаток активных форм витамина D, образование которых в организме зависит от обеспеченности другими витаминами [21, 22].

СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ У ДЕТЕЙ

Проблема коррекции витаминной недостаточности у детского населения актуальна во всех странах. Имеется международный и отечественный опыт повышения витаминной обеспеченности путем обогащения рациона этими незаменимыми пищевыми веществами [23]. Одним из способов восполнения недостаточного потребления витаминов с рационом является использование поливитаминовых (мультивитаминовых) или витаминно-мине-

Таблица 2. Частота обнаружения недостаточности витаминов группы B у детей, посещающих детские дошкольные учреждения
Table 2. Frequency of vitamin B deficiency detection in children attending preschool institutions

Витамины	Число детей недостаточно обеспеченных витамином, %	
	Московская обл. [10]	Екатеринбург [11]
B ₁	61,2	68,6
B ₂	34,7	31,4
B ₆	71,4	76,5

ральных комплексов, специально предназначенных для детей [23]. Эти комплексы выпускаются в приемлемой для детей форме пастилок, жевательных таблеток и конфет, порошков для приготовления напитков, сиропов, гелей и др. Дозы микронутриентов в них строго соотносятся с возрастной потребностью и составляют до 100% от рекомендуемого потребления водорастворимых и жирорастворимых витаминов. Однако, по данным Росстата, в 2013 г. только 46% детей в возрасте 3–13 лет принимали поливитамины, 10% — витаминно-минеральные комплексы [24].

Более физиологичным является включение в питание ребенка, особенно раннего возраста, пищевых продуктов, обогащенных микронутриентами, которые добавляются в пищевой продукт в ходе его производства [25]. Наиболее эффективным является обогащение витаминами пищевых продуктов массового потребления, т.е. используемых регулярно и повсеместно в питании детей старше 3 лет и взрослых (молоко, хлеб, напитки и др.) [8]. Одна порция обогащенных (витаминизированных) продуктов содержит от 15 до 50% рекомендуемого суточного потребления витаминов и/или минеральных веществ. Законодательно закрепленное обогащение витаминами пищевых продуктов получило широкое распространение за рубежом. Однако в Российской Федерации обогащение пищевой продукции осуществляется в незначительном объеме отдельными изготовителями этих продуктов по собственной инициативе [26]. В рацион детей дошкольного и младшего школьного возраста такие продукты включаются редко [27].

ЗАБЛУЖДЕНИЯ И ПРЕДУБЕЖДЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ВИТАМИНОВ

Одной из причин нежелания принимать поливитамины или включать в рацион ребенка витаминизированные пищевые продукты является мнение о том, что синтетические витамины не усваиваются организмом. Однако это не так. Синтетические витамины идентичны природным по структуре и биологической активности, и, как следствие, хорошо усваиваются [8, 15, 23, 28]. Некоторые витамины (В₁₂, В₂, бета-каротин) получают путем микробного синтеза. В ряде клинических исследований доказано, что синтетические витамины хорошо усваиваются человеком [15, 28]. В последние годы в специально спланированных исследованиях получены новые убедительные подтверждения этому [29–31]. Наконец, при оценке биологической доступности витамина из пищевого продукта за 100% принимают усвоение из препарата химически синтезированного вещества. В экспериментах по коррекции витаминного дефицита у крыс после полного или частичного лишения их витаминов используют именно синтетические витамины [32].

Другим устойчивым заблуждением является мнение о том, что свежие овощи и фрукты богаты витаминами и являются их основным источником в питании человека. В них содержатся в основном витамин С, каротин (предшественник витамина А), другие каротиноиды (ликопин в помидорах, лютеин в шпинате), аскорбиновая кислота, фолаты и витамин К₁ [3]. Таким образом, эта группа продуктов служит важнейшим источником витамина С, каро-

тиноидов, но витаминов А и Д в них нет. Помимо витаминов, овощи и фрукты содержат другие не менее важные биологически активные вещества (пищевые волокна, органические кислоты, микро- и макроэлементы (калий, магний и др.), антоцианы, флавоноиды) [33]. В итоге получается, что натуральные соки из фруктов и овощей не являются существенным источником витаминов группы В для человека, и, наоборот, весомый вклад в обеспечение организма витаминами могут вносить обогащенные (витаминизированные) напитки на разных основах [32, 34].

ТРЕБОВАНИЯ К ОБОГАЩЕННЫМ ПИЩЕВЫМ ПРОДУКТАМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Дети дошкольного возраста (от 1 до 3 лет [35]) представляют собой особую группу риска по возникновению у них дефицита витаминов. Известно, что этот возраст является переходным периодом от смешанного вскармливания (грудное молоко в сочетании с прикормом) к обычному рациону и сопровождается увеличением риска недостаточного обеспечения организма ребенка пищевыми веществами по сравнению с более ранним или более старшим возрастом [2]. Объясняется это тем, что практически все продукты прикорма промышленного изготовления, используемые в питании детей до 12 мес жизни, как правило, обогащены микронутриентами [36, 37].

При постепенном переходе на обычную пищу количество витаминов может снижаться. Именно поэтому питание детей в возрасте от 1 до 3 лет целесообразно дополнять продуктами детского питания для детей раннего возраста, обогащенных витаминами и минеральными веществами промышленного производства. Производство большинства детских продуктов отличаются высокие требования к выбору сырья, технологиям, упаковке; они дополнительно обогащены витаминами и/или минеральными веществами и другими биологически активными компонентами с учетом физиологических потребностей детей данного возраста.

Особое место среди обогащенных пищевых продуктов детского питания занимают напитки, которые могут быть изготовлены на основе соков, молока, какао. По показателям качества и безопасности все напитки должны отвечать соответствующим техническим регламентам Таможенного союза [38].

Особую категорию представляют молочные напитки с добавлением витаминов и минеральных веществ, предназначенные для оптимизации питания детей в возрасте от 1 до 3 лет, получившие название третьих и четвертых формул. В этих молочных продуктах снижено содержание белка (приблизительно на 25–30%), т.е. учтены современные рекомендации по уменьшению количества белка в рационах детей раннего возраста. Насыщенные молочные жиры липидного компонента заменены на растительные, что компенсирует недостаточное поступление полиненасыщенных жирных кислот с пищей при оптимальном соотношении линолевой и альфа-линоленовой жирных кислот (7–10:1) для обеспечения их лучшего усвоения; добавлены длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства

омега-3 — докозагексаеновая и эйкозапентаеновая. Эти напитки не следует путать с адаптированными смесями и последующими формулами, предназначенными для детей в возрасте 0–12 мес [27].

Молочные напитки, чаще обозначаемые как GUM (от Growing-up milk — молоко для подрастающих детей, или молоко для малышей), предназначены для детей старше 1 года в качестве замены коровьего молока. Молочные напитки вырабатываются на основе молока различных животных (чаще всего используется коровье молоко) или продуктов растительного происхождения с добавлением жирных кислот, микронутриентов и других веществ с потенциальным физиологическим эффектом, таких как пробиотики, пребиотики или симбиотики (EFSA, 2013) [10]. Обычно выпускаются в жидком виде или в виде порошка для разведения. В докладе EFSA указано, что в 2013 г. на рынке государств-членов Европейского союза присутствовало 244 наименования таких продуктов. По сравнению с предыдущим годом в 10 из 12 стран Евросоюза розничный рынок молока увеличился, однако в разных пропорциях — на 0,6% в Швейцарии и на 11,6% в Нидерландах [10].

В зарубежной литературе можно встретить разные названия таких напитков: Growing up/Toddler milk, GUM (молоко для подрастающих, или молоко для малышей), Young child formulae (формула для маленьких детей), Follow-up formula for young child (FUF-YC; последующие формулы для детей младшего возраста) [2, 39]. Единого мнения по терминологии в зарубежной литературе нет. По мнению некоторых авторов, в названии самой продукции или ее категории не следует использовать словосочетания «для подрастающих», поскольку не было показано никакого конкретного влияния употребления таких напитков на рост ребенка [2]. По всей видимости, можно согласиться и с мнением ряда авторов [2] о неправомерности использования термина «молоко», поскольку в основе таких формул не всегда используется молоко животных: в качестве основы может также служить растительный белок. Предпочтительным является термин «последующие формулы для детей младшего возраста» (FUF-YC) [40]. В России такие молочные напитки относят к категории продуктов детского питания для детей раннего возраста.

Следует отметить, что в настоящее время не выработаны четкие международные нормативы в отношении композиционного состава молочных напитков. Однако ведущие экспертные организации едины во мнении, что эти продукты рекомендуется использовать с целью снижения риска недостаточного потребления ряда эссенциальных нутриентов (например, альфа-линоленовой кислоты, железа, цинка, витаминов D, C и др.) [11]. Требования к составу молочных напитков могут быть адаптированы к рекомендуемым нормам потребности в пищевых веществах для каждой страны [2].

На основании предположения, что молочные напитки должны обеспечивать около 15% потребности в энергии, международной группой экспертов были предложены рекомендации по композиционному составу FUF-YC [2]. Последующие формулы для детей младшего возраста (FUF-YC) рекомендовано использовать в составе

соответствующего возрасту смешанного рациона, как правило, по 1–2 стакана (200–400 мл) в сутки: такое потребление обеспечит примерно 15% от общей калорийности рациона [2].

К качеству и безопасности продуктов детского питания для детей раннего возраста предъявляются очень строгие требования, установленные Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС, Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Согласно Техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013), «молочный напиток — молочный или молочный составной продукт, произведенный из молока и (или) составных частей молока, и (или) молочных продуктов, в том числе из концентрированных и (или) сгущенных, и (или) сухих молочных продуктов и воды с добавлением или без добавления других молочных продуктов или немолочных компонентов не в целях замены составных частей молока, с массовой долей молочного белка не менее 2,6% и массовой долей сухих обезжиренных веществ молока не менее 7,4% (для молочного продукта)» [38].

При производстве пищевой продукции для детского питания запрещено использование консервантов (бензойной кислоты и ее солей), подсластителей. Аромат и вкус продукту придают только при помощи натуральных пищевых ароматизаторов, или вкусоароматических веществ. Этикетки пищевых продуктов, при изготовлении которых были использованы красители (азорубин E122, желтый хинолиновый E104, желтый «солнечный закат» FCF E110, красный очаровательный AC E129, понсо 4R E124, тартразин E102), должны иметь предупреждающую надпись об их содержании в составе продукта и возможном отрицательном влиянии на активность и внимание детей [38].

Все продукты детского питания для детей раннего возраста подлежат обязательной государственной регистрации [38]. В России в розничной продаже продукты детского питания для детей раннего возраста в форме молочных напитков представлены достаточно широко. Среди них имеются сухие быстрорастворимые молочные напитки на основе коровьего и козьего молока. Все они обогащены витаминами и минеральными веществами. Часто в их состав бывают включены пребиотики нуклеотиды, (галактоолигосахариды, инулин), лактобактерии, бифидобактерии, иногда добавляют рисовую, овсяную муку или фруктовые компоненты (банан, персик и т.д.).

Достоверная информация о пищевых продуктах, прошедших государственную регистрацию и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации, а также сведения об их гигиенической характеристике, области применения, дозировке и способе применения, противопоказаниях к применению размещены в сети Интернет на официальном сайте Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор; <http://fp.crc.ru/>). Поиск осуществляют в Реестре продукции, прошедшей

государственную регистрацию. Информация находится в свободном доступе.

ПОЛЬЗА ВКЛЮЧЕНИЯ ОБОГАЩЕННЫХ ВИТАМИНАМИ НАПИТКОВ В РАЦИОН ДЕТЕЙ ПРЕДДОШКОЛЬНОГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Витамины в дозах, содержащихся в обогащенных пищевых продуктах, близки к физиологической потребности организма и внесены в них для того, чтобы уменьшить риск нехватки витаминов в рационе и обеспечить витаминную полноценность пищи.

В Ирландии (National Pre-School Nutrition Survey, 2010–2011) было проведено исследование питания детей в возрасте 12–24 мес: среднесуточное общее потребление молока у них составило не менее 300 г, 29 детей потребляли напитки-последующие формулы для детей младшего возраста (FUF-УС) по 100 г/сут вместе с коровьим молоком, 56 детей — только коровье молоко [41]. Оказалось, что у детей, потреблявших обогащенные напитки, статистически значимо ниже было поступление белка (38,1 против 43,7 г), насыщенных жиров (13,5 против 17,8 г) и витамина В₁₂ (3,6 против 5,4 мкг), а потребление углеводов (134,6 против 123,2 г), пищевых волокон (13,2 против 10,2 г), железа (10,4 против 5,9 мг), цинка (7,3 против 5,1 мг), витаминов С (118 против 58 мг) и D (9,2 и 2,1 мкг), наоборот, было выше. Эти различия в потреблении пищевых веществ в значительной степени были обусловлены различиями в составе напитка и коровьего молока. Среди участников, потребляющих только необогащенное коровье молоко, был выше процент детей с неадекватным потреблением железа (59 против 0%) и витамина D (95 против 31%). При обследовании детей в возрасте 1–2 лет, потреблявших не менее 250 мл коровьего молока или не менее 250 мл молочного обогащенного напитка, обнаружено, что дети, потреблявшие только коровье молоко, имеют риск недостаточного потребления альфа-линоленовой кислоты, железа, витаминов С и D [42].

В Великобритании был проведен анализ питания 1147 детей младшего возраста (в возрасте 12–18 мес) [39]. Оказалось, что большинство детей (62%) не потребляют ни специальные формулы для маленьких детей, ни диетические добавки (для сравнения, в 2012 г. в РФ в возрастной категории от 1 года до 2 лет только 1/3 детей употребляли данные продукты, в возрасте от 2 до 3 лет — менее 10% [1]).

Адекватность питания за счет обычных пищевых продуктов имела место только у одного ребенка против 74% детей, в рацион которых были включены формулы для маленьких детей и диетические добавки. На основании полученных данных были даны рекомендации для обеспечения адекватного поступления пищевых веществ, в числе которых увеличение потребления формул для маленьких детей на 226 г/сут и уменьшение потребления коровьего молока на 181 г/сут. Сделан вывод о том, что увеличение потребления обогащенных молочных напитков — самый простой путь, обеспечивающий соответствие потребления микронутриентов возрастной потребности детей [39]. Примером формул для детей младшего возраста могут служить продукты детского питания производства компании FrieslandCampina (Голландия) — сухой молочный

напиток «Фрисо Голд 3» (для детей старше 1 года) и сухой напиток на молочной основе «Фрисо Голд 4» (для детей старше 3 лет). В отличие от коровьего молока эти молочные напитки содержат комбинацию эссенциальных пищевых ингредиентов, включающую полный комплекс витаминов и основных минеральных веществ, полноценный белок, галактоолигосахариды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеотиды, пробиотики (*Bifidobacterium BB-12* и *Lactobacillus paracasei*). Благодаря композиционному составу подобные молочные напитки могут оказывать профилактическое действие в отношении дефицита витаминов и минеральных веществ, а также поддерживать функционирование кишечника и иммунной системы ребенка, поскольку в соответствии с критериями обогащения являются источником этих пищевых компонентов [8, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика витаминной недостаточности у детей младшего возраста направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями организма в витаминах и их поступлением с пищей. Наличие межвитаминных взаимодействий, а также высокая распространенность среди детского населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения обогащенных комплексом витаминов пищевых продуктов. Для поддержания витаминного статуса в рацион детей дошкольного (1–3 лет) и дошкольного возраста (старше 3 лет) целесообразно включать пищевые продукты, обогащенные комплексом микронутриентов, в т. ч. в форме молочных напитков (третьи и четвертые формулы), что повышает их эффективность для оптимизации витаминного и минерального статуса.

Таким образом, приведенные данные, выводы международных и отечественных экспертов свидетельствуют о целесообразности использования в питании детей старше 1 года молочных напитков с целью коррекции рационов питания и профилактики дефицитных состояний. Эта позиция нашла отражение в недавно принятой Союзом педиатров России Национальной программе оптимизации питания детей в возрасте от 1 до 3 лет.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании FrieslandCampina.

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of FrieslandCampina.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи выступала с лекциями для компаний Пфайзер, КРКА, АО «ПРОГРЕСС».

CONFLICT OF INTERESTS

The contributor delivered lectures for Pfizer, KRKA, PROGRESS JSC.

ORCID

В.М. Коденцова <http://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 36 с. [Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detei v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Peditr; 2015. 36 p. (In Russ).]
2. Suthutvoravut U, Abiodun PO, Chomtho S, et al. Composition of follow-up formula for young children aged 12–36 months: Recommendations of an International Expert Group Coordinated by the Nutrition Association of Thailand and the Early Nutrition Academy. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(2):119–132. doi: 10.1159/000438495.
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 5 — С. 31–44. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Vitamin-enriched food products in nutrition of children: background, problems and prospects. *Pediatric nutrition*. 2012;10(5):31–44. (In Russ).]
4. Батурин А.К., Погожева А.В., Сазонова О.В. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей центров здоровья. Методическое пособие. — М.: Право; 2011. — 80 с. [Baturin AK, Pogozheva AV, Sazonova OV. *Osnovy zdorovogo pitaniya: obrazovatel'naya programma dlya studentov meditsinskikh vuzov i vrachei Tsentrov zdorov'ya. Metodicheskoe posobie*. Moscow: Pravo; 2011. 80 p. (In Russ).]
5. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения. Федеральная служба государственной статистики. 2014. [Laikam KE. State system for monitoring nutritional status of the population. Federal State Statistics Service. 2014. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf Ссылка активна на 26.02.2017.
6. Батурин А.К., Оглоблин Н.А., Волкова Л.Ю. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации // *Вопросы детской диетологии*. — 2006. — Т. 4. — № 5 — С. 12–16. [Baturin AK, Ogloblin NA, Volkova LYU. Results of estimation of dietary intake of calcium among children in Russian Federation. *Problems of pediatric nutritiology*. 2006;4(5):12–16. (In Russ).]
7. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник. — М.: ДеЛи принт; 2007. — 276 с. [Skurikhin IM, Tutel'yan VA. *Tablitsy khimicheskogo sostava i kaloriinosti rossiiskikh produktov pitaniya. Spravochnik*. Moscow: DeLi print; 2007. 276 p. (In Russ).]
8. Коденцова В.М. Витамин. М.: МИА; 2015. — 408 с. [Kodentsova VM. *Vitaminy*. Moscow: MIA; 2015. 408 p. (In Russ).]
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06.2013 № 31 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения». [Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF № 31 «O merakh po profilaktike zabolevanii, obuslovlennykh defitsitom mikronutrientov, razvitiyu proizvodstva pishchevykh produktov funktsional'nogo i spetsializirovannogo naznacheniya» dated 14.06.2013. (In Russ).] Доступно по http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152028/. Ссылка активна на 26.12.2017.
10. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Спиричев В.Б. Биодоступность витамина В2 из продуктов растительного и животного происхождения // *Фізіологічний журнал*. — 1995. — № 1 — С. 39–48. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Spirichev V.B. Biodostupnost' vitamina V2 iz produktov rastitel'nogo i zhivotnogo proiskhozhdeniya. *Fiziol Zh*. 1995;(1):39–48. (In Russ).]
11. European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*. 2013;11:3408.
12. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И., и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами // *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 3 — С. 119–124. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Safronova AI, et al. Assessment of vitamins supply in preschool children by non-invasive method. *Pediatrica*. 2016;95(3):119–124. (In Russ).]
13. Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., и др. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного возраста (Екатеринбург) // *Вопросы детской диетологии*. — 2016. — Т. 14. — № 4 — С. 17–22. [Vrzhesinskaya OA, Levchuk LV, Kodentsova VM, et al. Provision of a group B of preschool children with vitamins (Ekaterinburg). *Problems of pediatric nutritiology*. 2016;14(4):17–22. (In Russ).] doi: 10.20953/1727-5784-2016-4-17-22.
14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций. СанПин 2.4.1.3049-13. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 15 мая 2013 г. № 26 г. Москва. Зарегистрировано в Минюсте РФ 29 мая 2013 г. Регистрационный № 28564. [SanPIN 2.4.1.3049-13 «Sanitarno epidemiologicheskie trebovaniya k ustroystvu, soderzhaniyu i organizatsii rezhima raboty doshkol'nykh obrazovatel'nykh organizatsiy» (Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii dated 15 maya 2013 g. № 26 g. Moskva. Zaregistrirvano v Minyuste RF 29 maya 2013 g. Registratsionnyy № 28564). (In Russ).]
15. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза-эффект // *Вопросы питания*. — 2006. — Т. 75. — № 1 — С. 30–39. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Multivitamin-mineral complexes «dosa-effect» correlation. *Problems of nutrition*. 2006;75(1):30–39. (In Russ).]
16. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В., и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 90. — № 1 — С. 62–70. [Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrica*. 2015;90(1):62–70. (In Russ).]
17. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Научная концепция «D+12 витаминов» — эффективный путь обогащения пищевых продуктов // *Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки*. — 2013. — № 1 — С. 24–28. [Spirichev VB, Shatnyuk LN. Nauchnaya kontseptsiya «D+12 vitaminov» — effektivnyi put' obogashcheniya pishchevykh produktov. *Pishchevye ingredienty. Syr'e i dobavki*. 2013;(1):24–28. (In Russ).]
18. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А., Бекетова Н.А. Влияние обеспеченности рибофлавином на обмен водорастворимых витаминов // *Вопросы медицинской химии*. — 1993. — Т. 39. — № 5 — С. 29–33. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Sokolnikov AA, Beketova NA. Influence of riboflavin sufficiency on metabolism of water-soluble vitamins. *Vopr Med Khim*. 1993;39(5):29–33. (In Russ).]
19. Коденцова В.М., Якушина Л.М., Вржесинская О.А., и др. Влияние обеспеченности рибофлавином на метаболизм витамина B6 // *Вопросы питания*. — 1993. — № 5 — С. 32–36. [Kodentsova VM, Yakushina LM, Vrzhesinskaya OA, et al. Influence of sufficiency with riboflavin on metabolism of vitamin B6. *Problems of nutrition*. 1993;(5):32–36. (In Russ).]
20. Коденцова В.М. Экскреция с мочой витаминов и их метаболитов как критерий обеспеченности витаминами организма человека // *Вопросы медицинской химии*. — 1992. — Т. 38. — № 4 — С. 33–37. [Kodentsova VM. Excretion with urine of vitamins and their metabolites as a criterion of provision with vitamins of the human body. *Vopr Med Khim*. 1992;38(4):33–37. (In Russ).]

21. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // *Земский врач*. — 2012. — № 2 — С. 33–38. [Spirichev VB, Gromova OA. Vitamin D i ego sinergisty. *Zemskii vrach*. 2012;(2): 33–38. (In Russ).]
22. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6 — С. 113–119. [Spirichev VB. About biological effects of vitamin D. *Pediatrica*. 2011;90(6):113–119. (In Russ).]
23. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5 — С. 537–542. [Kodentsova VM, Gromova OA, Makarova SG. Micronutrients in children's diets and use of vitamin/mineral complexes. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):537–542. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1455.
24. Рацион питания населения. Статистический сборник. М.: Статистика России; 2016. — 220 с. [*Ratsion pitaniya naseleniya. Statisticheskii sbornik*. Moscow: Statistika Rossii; 2016. 220 p. (In Russ).]
25. Спиричев В.Б., Трихина В.В., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами — надежный путь оптимизации их потребления // *Ползуновский вестник*. — 2012. — № 2–2 — С. 9–15. [Spirichev VB, Trikhina VV, Poznyakovskii VM. Obogashchenie pishchevykh produktov mikronutrientami — nadezhnyi put' optimizatsii ikh potrebleniya. *Polzunovskii vestnik*. 2012;(2–2):9–15. (In Russ).]
26. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных витаминами пищевых продуктов // *Вопросы питания*. — 2016. — Т. 85. — № 2 — С. 31–50. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. The analysis of domestic and international policy of food fortification with vitamins. *Problems of nutrition*. 2016;85(2):31–50. (In Russ).]
27. Pereira C, Ford R, Feeley AB, et al. Cross-sectional survey shows that follow-up formula and growing-up milks are labelled similarly to infant formula in four low and middle income countries. *Matern Child Nutr*. 2016;12(Suppl 2):91–105. doi: 10.1111/mcn.12269.
28. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доза-эффект // *Вопросы детской диетологии*. — 2009. — Т. 7. — № 5 — С. 6–14. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Vitamin-mineral complexes in children's nutrition: dose-effect relationship. *Problems of pediatric nutritiology*. 2009;7(5):6–14. (In Russ).]
29. Carr AC, Vissers MC. Synthetic or food-derived vitamin C — are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013;5(11):4284–4304. doi: 10.3390/nu5114284.
30. Shibata K, Hirose J, Fukuwatari T. Relationship between urinary concentrations of nine water-soluble vitamins and their vitamin intakes in Japanese adult males. *Nutr Metab Insights*. 2014;7: 61–75. doi: 10.4137/NMI.S17245.
31. Clemente HA, Ramalho HM, Lima MS, et al. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4): 533–537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000635.
32. Шатнюк Л.Н., Спиричев В.Б. Обогащение напитков микронутриентами // *Пищевая промышленность*. — 2002. — № 8 — С. 54–58. [Shatnyuk LN, Spirichev VB. Obogashchenie napitkov mikronutrientami. *Pishchevaya promyshlennost'*. 2002;(8):54–58. (In Russ).]
33. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флавонолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопросы питания*. — 2013. — Т. 82. — № 1 — С. 4–22. [Tutelyan VA, Lashneva NV. Biologically active substances of plant origin. Flavonols and flavones: prevalence, dietary sources and consumption. *Problems of nutrition*. 2013;82(1):4–22. (In Russ).]
34. Шатнюк Л.Н., Спиричев В.Б. Соки и напитки как источник витаминов в питании человека // *Вопросы питания*. — 2002. — Т. 71. — № 2 — С. 5–11. [Shatnyuk LN, Spirichev VB. Soki i napitki kak istochnik vitaminov v pitanii cheloveka. *Problems of nutrition*. 2002;71(2):5–11. (In Russ).]
35. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Система ГАРАНТ. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008 g.). Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-08. Sistema GARANT. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/2168105/#ixzz4entUJUPJ>. Ссылка активна на 12.04.2017.
36. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Мачнева Е.Б., и др. Каши в питании детей раннего возраста: что лучше — промышленного выпуска или домашнего приготовления? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1 — С. 105–108. [Zakharova IN, Borovik TE, Machneva YeB, et al. Cereals in young child feeding: which is better — manufactured or homemade? *Current Pediatrics*. 2016;15(1):105–108. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i1.1507.
37. Коденцова В.М. Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 5 — С. 102–105. [Kodentsova VM. Vitamin-fortified complementary foods for infant nutrition. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(5):102–105. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-102-105.
38. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [Technical Regulations of the Customs Union TR CU 021/2011 «On Food Safety». (In Russ).]
39. Vieux F, Brouzes CM, Maillot M, Briand A, Hankard R, Lluch A, Darmon N. Role of young child formulae and supplements to ensure nutritional adequacy in U.K. young children. *Nutrients*. 2016;8(9):539. doi: 10.3390/nu8090539.
40. babymilkaction.org [Internet]. European Commission. Report from the Commission to the European Parliament and the Council on young child formulae [cited 2017 Feb 26]. Available from: <http://www.babymilkaction.org/wp-content/uploads/2016/04/GUMsSWD-21699-Final.pdf>.
41. Walton J, Flynn A. Nutritional adequacy of diets containing growing up milks or unfortified cow's milk in Irish children (aged 12–24 months). *Food Nutr Res*. 2013;57(1):21836. doi: 10.3402/fnr.v57i0.21836.
42. Ghisolfi J, Fantino M, Turck D, et al. Nutrient intakes of children aged 1–2 years as a function of milk consumption, cows' milk or growing-up milk. *Public Health Nutr*. 2013;16(3):524–534. doi: 10.1017/S1368980012002893.

Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность

Контактная информация:

Саперова Екатерина Валерьевна, заочный аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, e-mail: vev12345@gmail.com

Статья поступила: 14.02.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Врожденные пороки сердца (ВПС) — одни из наиболее распространенных пороков развития у детей — остаются ведущей причиной смерти в младшей возрастной популяции. В обзоре приведена мировая статистика распространенности и смертности при ВПС, а также рассмотрены причины вариабельности эпидемиологических данных. Обсуждается ассоциация ВПС с пороками других органов и систем. Показана роль различных факторов риска в формировании ВПС у плода.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, эпидемиология, распространенность, смертность, факторы риска.

(Для цитирования: Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713)

ВВЕДЕНИЕ

Первое определение врожденных пороков сердца (ВПС) было дано еще в 1971 г. Согласно S.C. Mitchell, «ВПС является структурной аномалией сердца или внутригрудных отделов магистральных сосудов, что фактически или потенциально приводит к функциональным нарушениям» [1]. Это понятие имеет ряд недостатков. Во-первых, оно не учитывает время возникновения порока. Во-вторых, ряд аномалий внутригрудных отделов сосудов не относится к ВПС (например, персистирующая верхняя полая вена), хотя имеет значение при проведении оперативного вмешательства [2]. В-третьих, к ВПС не относятся такие заболевания, как кардиомиопатии и аномалии проводящей системы сердца (феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта, синдром удлиненного интервала QT), являющиеся «структурной аномалией» и «приводящие к функциональным нарушениям» [2]. Кроме того, к термину ВПС относятся врожденные пороки не только внутригрудных отделов магистральных сосудов (например, коарктация брюшной

части аорты). В настоящее время в понятие ВПС вкладывается более широкий смысл, а именно ВПС можно определить как анатомическую деформацию сердца или крупных сосудов, развивающуюся внутриутробно, вне зависимости от того, когда она была обнаружена [3]. В настоящее время, ВПС занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются ведущей причиной их смерти [4–6]. Более того, прогнозируется дальнейший рост распространенности ВПС. Отчасти это может быть обусловлено совершенствованием диагностических методик, связанных с увеличением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и улучшением визуализирующих техник [7, 8]. Так, например, в докладе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) отмечается, что в США в 2017 г. ожидается появление как минимум 40 000 детей с ВПС, что составляет 1% новорожденных. Из них около 25% живорожденных, или 2,4/1000, потребуют инвазивных методов лечения в течение первого

Ekaterina V. Saperova, Irina V. Vahlova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality

Congenital heart diseases (CHD) — one of the most common malformations in children — remains the leading cause of death in the younger age group. The review presents the world statistics of incidence and mortality due to CHD; the reasons for variability of epidemiological data are considered. The association of CHD with defects of other organs and systems is discussed. The role of various risk factors in formation of CHD in fetus is showed.

Key words: congenital heart diseases, epidemiology, incidence, mortality, risk factors.

(For citation: Saperova Ekaterina V., Vahlova Irina V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713)

года жизни [7]. Увеличению доли детей с ВПС способствуют и современные методики оперативного лечения, которые обеспечивают выживание детей практически со всеми дефектами [7] и, как следствие, быстрый рост популяции подростков и взрослых с оперированными ВПС [6, 7, 9].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВПС У ДЕТЕЙ

По разным данным, показатели распространенности ВПС у детей значительно варьируют и составляют от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [9, 10]. Такая вариабельность объясняется разницей в критериях их оценки. Так, распространенность патологии увеличивается при учете детей с малыми ВПС (например, с двусторчатым аортальным клапаном, малым открытым артериальным протоком, ОАП). Частота ВПС средней тяжести и тяжелых форм среди детей США составляет около 6 случаев на 1000 живорожденных, увеличивается до 19/1000 при включении детей с двусторчатым аортальным клапаном и до 75/1000 при учете точечных мышечных дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [9].

За последнее столетие в мире наблюдался рост распространенности ВПС с 0,6 в 1930–1934 гг. до 9,1 случаев на 1000 живорожденных после 1995 г. [11]. В течение последних 15 лет отмечается некоторая стабилизация значений этого показателя, и в мире ежегодно рождается около 1,5 млн детей с ВПС [12]. По данным Европейского регистра врожденных пороков развития (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins, EUROCAT), в период 2010–2014 гг. распространенность всех ВПС составляла 8,1, в т.ч. тяжелых проявлений — 2,2 на 1000 новорожденных [8]. Распространенность тяжелых ВПС с течением времени также увеличивалась, что, вероятно, связано с улучшением методов диагностики ВПС и предотвращением случаев антенатальной и младенческой смертности. Так, A.J. Marelli и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты большого исследования, охватывающего период 1985–2000 гг., и продемонстрировавшего увеличение доли тяжелых ВПС в детской популяции на 22% [13]. Очевидно, аналогичная тенденция наблюдается и в настоящее время [14].

Были обнаружены значительные географические различия распространенности ВПС среди живорожденных в мире, при этом самая высокая наблюдается в странах Азии и составляет 9,3/1000 [11]. В Китае распространенность ВПС, по данным на 2009 г., составляла 8,2/1000 человек, из них среди живорожденных — 6,7, а среди мертворожденных — до 168,8 [15]. Наиболее частыми ВПС были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (34%), ОАП (24%), ДМЖП (11%) [15]. В Индии в 2014 г. частота встречаемости ВПС была 19/1000 новорожденных, в т.ч. ДМЖП (33%), ДМПП (19%), тетрада Фалло (16%) [16]. В Саудовской Аравии (по данным 1993–2003 гг.) распространенность ВПС находилась в диапазоне от 2,1 до 10,7/1000 человек, наиболее часто отмечались ДМЖП (30–40%), ДМПП (9–18%) и стеноз клапана легочной артерии (6–12%). В целом частота тяжелых ВПС составляла приблизительно 5,4/1000 живорожденных в год [17]. В Европе распространенность ВПС на 2011 г. составляла 6,9/1000 живорожденных, а в странах Северной Америки — 8,2/1000 живорожденных [11]. Наиболее распространенными ВПС у детей являлись ДМЖП, ДМПП, пороки клапана легочной артерии и ОАП [7]. По данным

отечественных авторов (от 2008 г.), ВПС обнаруживаются у 7–17 на 1000 новорожденных детей [18].

Существует большое количество регистров по учету случаев заболеваемости врожденными аномалиями развития, в т.ч. ВПС. Примером является регистр врожденных аномалий Великобритании (British and Irish Network of Congenital Anomaly Researchers, BINOCAR) [19], Канадская сеть надзора за врожденными аномалиями (Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network, CCASN) [20], Австралийская система мониторинга врожденных аномалий (Australian Congenital Anomalies Monitoring System, ACAMS) [21]. В настоящее время существует две международные системы мониторинга регистров: международная организация по наблюдению и исследованию врожденных дефектов (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR or Clearinghouse) и EUROCAT [22]. В состав ICBDSR входят 47 региональных регистров из 36 страны Европы, Азии, Америки и Африки [23]. EUROCAT объединяет 35 региональных регистров из 21 страны Европы [22]. Для примера приведены данные регистра EUROCAT, демонстрирующие частоту встречаемости ВПС во всех странах Евросоюза за период 2010–2014 гг. (табл.) [8].

ЧАСТОТА ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ВПС

Частота множественных аномалий развития у детей с ВПС изучалась в ряде исследований. Так, согласно данным A. Miller и соавт., в 71% случаев ВПС были изолированы, в 13,5% имелись множественные врожденные пороки развития, в 13% выявлена ассоциация ВПС с генетическими синдромами. Наиболее часто при множественных врожденных аномалиях встречались ДМПП (18,5%) и конотрункальные дефекты (16%). Наиболее распространенными экстракардиальными нарушениями при множественных врожденных пороках развития были аномалии опорно-двигательного аппарата (до 35%), желудочно-кишечного тракта (25%) и мочеполовой системы (23%). Среди ВПС, связанных с генетическими синдромами, чаще встречался атриовентрикулярный канал (67%) [24]. Интерес представляет исследование, опубликованное в 2013 г. A. Nrusca и соавт., которое продемонстрировало, что почти 40% детей имели комбинированные ВПС (сочетание 2 и более различных ВПС у одного ребенка) [25]. Множественные врожденные пороки развития имели 30% детей: у 8% регистрировалась ассоциация ВПС с аномалией костно-мышечной системы, у 8% — с черепно-лицевым диморфизмом, у 5% — с аномалиями желудочно-кишечного тракта, у 4% — с аномалиями мочевыводящей системы, у 3% — с гемангиомами и патологией глаз, у 2% — с пороками легких [25]. Наиболее частая ассоциация ВПС с пороками других органов и систем наблюдалась в случаях атриовентрикулярного канала, коарктации аорты, функционально единого желудочка, стеноза легочной артерии, а также при синдроме гипоплазии правых камер сердца, двойном отхождении сосудов от правого желудочка, транспозиции магистральных сосудов [26, 27].

По данным ряда исследований, в 8–15% случаев ВПС связаны с генетическими синдромами [28, 29]. Например, в период 1994–2005 гг. в США было проведено большое многоцентровое исследование, целью которого было определить частоту встречаемости хромосомных аномалий среди живого и мертворожденных с ВПС. Было показано, что хромосомную аномалию

Таблица. Распространенность врожденных пороков сердца (на 10 тыс. человек)**Table.** Incidence of congenital heart diseases (per 10 thousand people)

Аномалия	Ж, абс.	Ж + ВГ + ПБ, абс.	Ж + ВГ + ПБ, на 10 000	При исключении генетических аномалий	
				Ж + ВГ + ПБ, абс.	Ж + ВГ + ПБ, на 10 000
ВПС	15 147	16790	80,98	14 483	69,85
Тяжелые ВПС	3638	4587	22,12	3682	17,76
ДМЖП	7563	8023	38,70	7131	34,39
ДМПП	3616	3693	17,81	3097	14,94
ОАП	891	891	4,30	804	3,88
АВК	643	873	4,21	377	1,82
Стеноз ЛА	777	803	3,87	725	3,50
КА	709	754	3,64	681	3,28
ТФ	543	646	3,12	536	2,59
ТМС	544	628	3,03	601	2,90
СГЛС	261	510	2,46	453	2,18
Стеноз, атрезия АК	280	323	1,56	291	1,40
Аномалия МК	258	290	1,40	257	1,24
ДОС от ПЖ	188	258	1,24	222	1,07
Атрезия ЛА	139	178	0,86	160	0,77
ФЕЖ	87	162	0,78	142	0,68
ОАС	106	155	0,75	117	0,56
ТАДЛВ	133	139	0,67	131	0,63
СГПС	65	118	0,57	107	0,52
Атрезия, стеноз ТК	76	116	0,56	112	0,54
Аномалия Эбштейна	81	91	0,44	87	0,42
Атрезия Ао	64	80	0,39	61	0,29

Примечание. Ж — живорожденные, ВГ — внутриутробная гибель плода / преждевременные роды (до 20 нед беременности), ПБ — прерывание беременности (по поводу диагностики ВПС у плода); ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП/ДМПП — дефект межжелудочковой/межпредсердной перегородки, ОАП — открытый артериальный проток, АВК — атриовентрикулярный канал, ЛА — легочная артерия, КА — коарктация аорты, ТФ — тетрада Фалло, ТМС — транспозиция магистральных сосудов, СГЛС/СГПС — синдром гипоплазии левых/правых камер сердца, АК/МК — аортальный/митральный клапан, ДОС от ПЖ — двойное отхождение сосудов от правого желудочка, ФЕЖ — функционально единый желудочек, ОАС — открытый артериальный ствол, ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен, Ао — аорта.

Note. Ж — live-born, ВГ — intrauterine fetal death / premature birth (up to 20 weeks of gestation), ПБ — termination of pregnancy (due to CHD diagnosis in the fetus); ВПС — congenital heart defect, ДМЖП/ДМПП — ventricular / atrial septal defect, ОАП — patent ductus arteriosus, АВК — atrioventricular canal, ЛА — pulmonary artery, КА — aorta coarctation, ТФ — tetralogy of Fallot, ТМС — transposition of the great arteries, СГЛС/СГПС — left / right heart chamber hypoplasia syndrome, АК/МК — aortic / mitral valve, ДОС от ПЖ — double outlet right ventricle, ФЕЖ — functionally single ventricle, ОАС — open arterial trunk, ТАДЛВ — total anomalous pulmonary venous connection, Ао — aorta.

имели 12% детей с ВПС. Среди ВПС, приведших к мертворождению, чаще всего обнаруживали перерыв дуги аорты (69%), атриовентрикулярный канал (67%), двойное отхождение сосудов от правого желудочка (33%). Наиболее распространенными хромосомными аномалиями были трисомия 21-й хромосомы (53%), трисомия 18-й хромосомы (13%), удлинение длинного плеча 21-й хромосомы (12%) и трисомия 13-й хромосомы (6%) [28]. Таким образом, наиболее частой генетической аномалией, ассоциированной с ВПС, является синдром Дауна. В XX веке в США было проведено большое многоцентровое ретроспективное исследование с оценкой распространенности ВПС у детей с синдромом Дауна. При обследовании 1469 таких детей ВПС были выявлены в 44% случаев. Структура ВПС была представлена следующими пороками: атриовентрикулярным каналом (39%), вторичными ДМПП (42%), ДМЖП (43%) и тетрадой Фалло

(6%) [5]. Аналогичные данные были получены и в 2016 г.: 50% всех детей с синдромом Дауна имели ВПС. Структура ВПС также была представлена атриовентрикулярным каналом (50%), ДМЖП (26,6%), ДМПП (10%), ОАП (6,6%), тетрадой Фалло (6,6%) [29].

ФАКТОРЫ РИСКА ВПС

Исследования показывают роль следующих факторов риска формирования ВПС.

Дефицит фолиевой кислоты

В настоящее время доказано негативное влияние дефицита фолиевой кислоты в первом триместре беременности на формирование сердца [30]. Результаты исследований последних лет подтверждают, что прием фолиевой кислоты во время беременности снижает риск ВПС на 28–39% [30–32]. Была продемонстрирована

взаимосвязь дефицита фолиевой кислоты с увеличением риска формирования определенных типов ВПС, а именно ДМЖП и конотрункальных дефектов [30].

Заболевания беременной женщины

Некорригированная фенилкетонурия у женщин ассоциируется с шестикратным увеличением риска формирования ВПС у плода [4]. Наиболее часто у детей, рожденных женщинами с фенилкетонурией, определяются тетрада Фалло, ДМЖП, ОАП, морфологически единый желудочек сердца. При соблюдении диеты матерью до беременности и приеме необходимых лекарственных препаратов во время беременности данный риск редуцируется [4, 33].

Прегестационный и гестационный сахарный диабет у матери увеличивает риск развития транспозиции магистральных сосудов, атриовентрикулярного канала, ДМЖП, синдрома гипоплазии правых/левых камер сердца, ОАП. Ассоциация сахарного диабета и ВПС возможна при гипергликемии до 7 нед гестации [4, 34]. По результатам исследований последних лет эти данные полностью подтверждаются [35]. При этом установлено, что тип сахарного диабета значения не имеет [35].

Любые инфекционные заболевания, протекающие с подъемом температуры в первом триместре беременности, увеличивают риск формирования ВПС в 2–3 раза [4]. Среди ВПС у детей, рожденных от матерей, перенесших острый инфекционный процесс во время беременности, в большей степени распространены пороки клапана легочной артерии, синдромы с обструкцией правых или левых камер сердца, пороки развития трикуспидального клапана, коарктация аорты, ДМЖП [36]. Инфекции мочевыводящих путей у беременной женщины чаще были связаны с ВПС, приводящими к обструкции правых камер сердца; и, наоборот, респираторные инфекции в большинстве случаев протекали без формирования ВПС [37]. В ряде случаев доказано влияние конкретных инфекционных агентов на увеличение риска формирования ВПС. Так, перенесенная краснуха на ранних сроках беременности ассоциируется у ребенка с аномалиями легочной артерии, ДМЖП [4].

Рядом авторов продемонстрировано, что ожирение у матери (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) увеличивает риск появления конотрункальных дефектов у плода в 1,3 раза, ДМПП — в 1,2 раза, ДМЖП — в 1,4 раза [38].

Доказана прогностически неблагоприятная роль эпилепсии у матери в рождении детей с ВПС. Однако трудность заключается в дифференциальной диагностике изолированного влияния эпилептических припадков на формирование ВПС и тератогенного действия противосудорожной терапии, которая нарушает функцию фолатного цикла [4].

Лекарственные средства

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) была разработана классификация лекарственных средств по безопасности их использования во время беременности [39]. Согласно этой классификации было выделено 5 категорий риска для плода.

1. Категория А обозначает, что по результатам исследований не выявлено риска формирования аномалий развития у плода при приеме женщиной во время беременности препаратов, относящихся к данной группе.

2. Категория В: в исследованиях, проведенных на животных, не выявлено повышенного риска аномалий развития у плода; исследований с участием беременных женщин не проводилось.
3. Категория С: исследования, проведенные на животных, показали негативное влияние данных препаратов на плод.
4. Категория D: существуют доказательства вреда данной группы препаратов на плод человека.
5. Категория Х: исследования, проведенные на животных, и зарегистрированные случаи приема данной группы препаратов беременными женщинами подтверждают возникновение у плода аномалий развития; риски при приеме данной категории препаратов беременными женщинами несопоставимы с возможной пользой.

Разрешенными к использованию во время беременности считаются препараты, относящиеся к категории А (при условии четкого указания в инструкции к препарату, поскольку проведенные исследования не могут полностью исключить возможность причинения вреда). Препараты категории В и С можно использовать во время беременности только в случае крайней необходимости. При приеме во время беременности препаратов категории D женщина должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода. Препараты, относящиеся к категории Х, противопоказаны во время беременности [40].

Известным тератогенным эффектом обладает талидомид — препарат, полученный при производстве антибиотиков из пептидов, обладающий седативными свойствами, применявшийся в 50-х годах XIX в. Талидомидовая эмбриопатия включает в себя ВПС от простых ДМПП и ДМЖП до сложных комбинированных конотрункальных пороков (FDA, категория Х) [4].

Применение *ретиноидов* (производных витамина А, применяемых при лечении кожных заболеваний) во время беременности может привести к формированию ВПС, а также к врожденным порокам развития других органов и систем (аномалии головного мозга, микрогнатия, аномалии лицевого отдела черепа, глаз, тимуса) (FDA, категория Х). Доказано не только наличие тератогенного эффекта при применении данной группы препаратов во время беременности, но также возможность развития данных эффектов при прекращении терапии за 45 мес до зачатия (для этретината) [41]. Тератогенный эффект при применении локальных форм ретиноидов в настоящее время не доказан [4]. В исследованиях ряда авторов выявлено девятикратное увеличение риска развития ВПС при приеме матерью во время беременности витамина А в дозе больше 10 000 МЕ/сут [42] (FDA, категория Х при дозах от 18 000 до 25 000 МЕ/сут).

В исследованиях 90-х годов выявлена ассоциация ВПС с применением кломифена (*антиэстрогена*), используемого в протоколах экстракорпорального оплодотворения (FDA, категория Х): наблюдалось четырехкратное увеличение риска развития коарктации аорты и трехкратное увеличение риска развития тетрады Фалло [4].

Противоэпилептическая терапия. В настоящее время вопрос о безопасности приема антиконвульсантов остается открытым. Однако выявлены характерные аномалии, связанные с приемом некоторых противосудорожных препаратов. Так, например, при приеме фенитоина возможно развитие фетального гидантоинового синдро-

ма, включающего аномалии костной, нервной системы и формирование ВПС (FDA, категория D) [4].

Барбитураты и бензодиазепины. Не отмечено увеличения риска формирования ВПС у детей, матери которых в первом триместре беременности применяли диазепам (FDA, категория D). Однако отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости ВПС при приеме во время беременности амобарбитала (FDA, категория D) [4].

По данным когортного исследования, опубликованного в 2006 г. американскими учеными, было выявлено почти четырехкратное увеличение риска развития врожденных пороков развития, в том числе ВПС, при применении препаратов ангиотензинпревращающего фермента, используемых для лечения артериальной гипертензии у женщин в первом триместре беременности (FDA, категория D) [43].

Противогрибковые препараты. В большом когортном исследовании, проведенном в 2013 г., было выявлено, что прием флуконазола (FDA, категория C) во время беременности ассоциируется с трехкратным увеличением риска формирования у плода тетрады Фалло [44].

Прием **сульфаниламидных противомикробных препаратов** в первом триместре беременности увеличивало риск ВПС почти в 5 раз (FDA, категория C) [45]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании и характеризовались двукратным увеличением риска ВПС [46]. Данные риски снижались при дополнительном назначении матерям фолиевой кислоты [4].

Зарегистрировано увеличение вероятности развития ВПС при приеме матерью **сульфасалазина** (FDA, категория B) или других **ингибиторов дигидрофолатредуктазы** (например, **метотрексата**), используемых при лечении ряда ревматических заболеваний, во время первого триместра беременности (отношение шансов, ОШ, 3,4). Риски нивелировались при дополнительном приеме фолиевой кислоты [4].

В исследовании A. Ericson и B.A. Kallen было обнаружено, что применение **нестероидных противовоспалительных препаратов** на ранних сроках беременности приводило почти к двукратному увеличению вероятности формирования ВПС у плода [47]. Исследование P.D. Wilson и соавт. выявило увеличение риска формирования ВПС у детей, матери которых во время беременности получили **ибупрофен** (FDA, категория B) [48]. Так, при приеме беременной женщиной **ибупрофена** увеличивался риск развития транспозиции магистральных сосудов в 2,5 раза, ДМЖП в 1,9 раза, атриовентрикулярного канала в 2,4 раза, вероятность двустворчатого аортального клапана в 4,1 раза [48]. Однако, согласно результатам исследований последних лет, данные ассоциации не были подтверждены [49].

В исследовании C. Ferencz и соавт. было проанализировано влияние приема **метронидазола** (FDA, категория B) беременной женщиной на риск возникновения ВПС у плода. По результатам исследования было выявлено, что прием метронидазола беременной женщиной увеличивает риск формирования аномалии выводных отделов желудочков в 6 раз [50].

Алкоголь

Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2015 г., выявлена ассоциация пренатального приема алкоголя с увеличением вероятности конотрункальных дефектов в 1,24 раза и риска транспозиции магистральных сосудов в 1,64 раза [51].

Наркотики

По данным K.D. Meyer (2010), воздействие кокаина на плод не вызывает формирования грубых пороков развития, но повышает риск сердечно-сосудистых катастроф в зрелом возрасте у потомства в несколько раз [52]. Результаты более ранних исследований демонстрируют, что употребление матерью кокаина во время беременности увеличивает вероятность развития ВПС у плода в 11 раз [53], гетеротаксии — в 4 раза [54], мембранозных ДМЖП — в 2,5 раза [50].

Выявлено двукратное увеличение риска развития мембранозных ДМЖП при употреблении матерью во время беременности **марихуаны** (FDA, категория C). Риск формирования ВПС увеличивался и в случае курения **марихуаны** отцом [55]. В другом исследовании была выявлена связь формирования аномалии Эбштейна у ребенка при использовании **марихуаны** матерью во время беременности [50].

Курение

В исследовании C.J. Alverson и соавт. была выявлена ассоциация между курением матери в первом триместре беременности и увеличением риска ДМПП в 1,4 раза, аномалиями выводного отдела правого желудочка в 1,3 раза, стенозом легочной артерии в 1,4 раза, ОАС в 1,9 раза и транспозицией магистральных сосудов в 1,8 раза [56].

Воздействия окружающей среды

Органические растворители. C. Ferencz и соавт. обнаружили связь между воздействием органических красителей на женщину во время беременности и увеличением риска развития у плода синдрома гипоплазии левых камер сердца, коарктации аорты, стеноза легочной артерии, транспозиции магистральных сосудов, тетрады Фалло, тотального аномального дренажа легочных вен, септальных дефектов и аномалии Эбштейна [4, 50, 57].

Пестициды. В исследовании C. Ferencz и соавт. сообщалось о повышении риска развития ВПС при занятости беременных женщин в сельском хозяйстве. В частности, при поступлении в организм женщины пестицидов во время беременности увеличивался риск развития у плода транспозиции магистральных сосудов, тотального аномального дренажа легочных вен и ДМЖП [4, 50, 57].

Ионизирующая радиация. По результатам исследований не было выявлено ассоциации между воздействием ионизирующей радиации и формированием ВПС, в т.ч. при анализе данных об аварии на Чернобыльской атомной электростанции [4, 58].

Социально-демографические характеристики

Возраст матери. Многими исследователями показана прямая связь между возрастом матери и частотой развития ВПС. Так, A. Miller и соавт. обнаружили увеличение риска развития тяжелых ВПС в связи с материнским возрастом старше 35 лет. Для конотрункальных дефектов отношение рисков составило 1,3, для транспозиции магистральных сосудов — 1,7, для коарктации аорты — 1,54, для ДМЖП — 1,20, для ДМПП — 1,36 [59].

Акушерский анамнез. В исследовании C. Ferencz и соавт. была выявлена взаимосвязь отягощенного акушерского анамнеза с определенными ВПС. Так, отягощенность акушерского анамнеза по случаям мертворождения у беременной женщины увеличивало у плода вероятность атриовентрикулярного канала в 5 раз; нали-

чие в акушерском анамнезе выкидышей на ранних сроках беременности увеличивало риск тетрады Фалло в 1,5 раза, аномалии Эбштейна — в 3 раза, преждевременные роды в анамнезе увеличивали вероятность формирования ДМПП в 2 раза [4, 50].

Стресс во время беременности. Выявлено, что сообщения о потере работы, разводе, смерти близкого родственника или друга связано с повышением риска формирования конотрункальных пороков сердца в 2 раза [60].

Возраст отца. Исследование, проведенное X.J. Su и соавт., продемонстрировало, что возраст отца старше 45 лет был связан с увеличением риска формирования ОАП в 1,7 раза [61]. Похожие корреляции были обнаружены и в исследовании С.К. Ewing и соавт. для ДМЖП, ОАП и тетрады Фалло [62].

Наследственность. По результатам большого многоцентрового исследования более чем с 1,7 млн участников (из них более 18 тыс. с ВПС) было выявлено, что в среднем только у 2,2% детей с ВПС имела отягощенность по ВПС у родственников первой линии родства. Однако наблюдалась выраженная вариабельность отношения рисков для разных ВПС: так, например, отягощенная наследственность по ВПС увеличивала риск формирования ДМПП более чем втрое, обструкции выходного отдела правого желудочка — почти в 50 раз, а риск гетеротаксии — почти в 80 раз [63].

Инбридинг. В популяции с высокой степенью инбридинга близкородственность может усилить значение основных генетических факторов риска [10]. При этом повышается распространенность таких ВПС, как ДМПП, ДМЖП, открытый атриовентрикулярный канал, стеноз и атрезия легочной артерии. Не было выявлено связи с тетрадой Фалло, синдромом гипоплазии правых камер сердца, стенозом аортального клапана, коарктацией аорты, ОАП [64].

Многоплодная беременность. По результатам большого исследования, проведенного А.М. Herskind и соавт., риск ВПС при многоплодной беременности увеличивается на 63% в сравнении с одноплодной. В частности, наблюдается трехкратное увеличение риска развития открытого артериального протока и коарктации аорты [65].

ПРОГНОЗ

По данным национального регистра учета смертности в США, врожденные аномалии развития являются первой по частоте причиной летальных исходов у детей, а ВПС составляют 24% всех случаев смерти детей от врожденных пороков развития [66]. Результаты большого многоцентрового исследования (1979–2005 гг.), опубликованные в 2013 г., свидетельствовали, что однолетняя выживаемость детей с критическими ВПС составляла 75%, с некритическими — 97%. Заслуживает внимания тот факт, что выживаемость новорожденных с критическими ВПС увеличилась с 67% в период 1979–1993 гг. до 83% в 1994–2005 гг. [67].

Большое внимание уделяется послеоперационной летальности, связанной как с течением самого порока (после паллиативных операций), так и с тяжестью операционной травмы и возможными осложнениями оперативного вмешательства. Согласно исследованию Н. Lindberg и соавт., ранняя послеоперационная летальность (30 сут послеоперационного периода) в период с 1991 по 2010 г. снизилась с 10 до 1% [68]. Результаты другого многоцентрового исследования (2011–2014 гг.) демонстрируют, что совокупный показатель летальности

после проведения оперативной коррекции по поводу ВПС среди пациентов всех возрастов составил 3,3%, среди новорожденных — 9,2%, у детей в возрасте от 1 мес до 1 года — 2,9%, у детей 1–18 лет — 1,1%, у взрослых (старше 18 лет) — 1,9% [69].

В работе Р. Khairu и соавт. сравнение показателей смертности детей с тяжелыми ВПС, перенесших оперативное вмешательство в раннем возрасте в 1987–1988 и 2004–2005 гг., показало, что общая смертность снизилась на 31% и составила 0,69 на 100 тыс. населения к 2002–2005 гг. [70]. Причем наибольшее снижение показателей смертности наблюдалось в группе новорожденных детей и к периоду 2004–2005 гг. составляло 0,23 на 100 тыс. населения. Средний возраст смерти пациентов увеличился с 2 до 23 лет [70]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях. Так, по результатам многоцентрового исследования, проведенного в США в период с 1999 по 2006 г. и опубликованного в 2010 г., за счет совершенствования методов диагностики и тактики оказания помощи детям с ВПС смертность снизилась в целом на 24%. При этом за время наблюдения младенческая смертность снизилась с 45,56 на 100 тыс. живорожденных в 1999 г. до 37,69 на 100 тыс. живорожденных в 2006 г., смертность в группе детей в возрасте 1–4 лет — с 1,45 в 1999 г. до 1,15 на 100 тыс. детей этого возраста в 2006 г., в когорте 5–17-летних — с 0,47 в 1999 г. до 0,3 на 100 тыс. детей этого возраста в 2006 г. [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПС по распространенности у детей, в сравнении с другими врожденными пороками развития, сохраняют лидирующие позиции не только на территории России, но и в мире в целом. Большинство факторов риска, влияющих на формирование ВПС у плода, являются управляемыми, о чем говорят многочисленные исследования. Это подчеркивает важность программ в области общественного здравоохранения, направленных на предотвращение дальнейшего роста распространенности ВПС в популяции. В настоящее время благодаря прогрессу, который был достигнут за счет совершенствования диагностических и оперативных методик, наблюдается снижение показателей смертности данной группы пациентов. Одновременно с этим повышается выживаемость детей и взрослых с оперированными ВПС, что определяет необходимость проведения исследований с целью поиска факторов, влияющих на продолжительность и качество жизни этих пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.В. Санерова <http://orcid.org/0000-0002-0813-0868>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43:323–332. doi: 10.1161/01.CIR.43.3.323.
- Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01886-7.
- Rao PS. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: part I. *Indian J Pediatr*. 2009;76(1):57–70. doi: 10.1007/s12098-009-0030-4.
- Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007;115(23):2995–3014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics — 2007 update. *Circulation*. 2007;115(5):e69–e171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918. Erratum in *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e172. *Circulation*. 2010 Jul 6;122(1):e9. Kissela, Bret [corrected to Kissela, Brett].
- Krasuski RA, Bashore TM. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant. *Circulation*. 2016;134(2):110–113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- eurocat-network.eu [Internet]. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
- Hoffman JJ, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):425–439. doi: 10.1016/j.ahj.2003.05.003.
- Becker S, Al Halees Z. First-cousin matings and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Community Genet*. 1999;2(2–3):69–73. doi: 10.1159/000016189.
- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.
- Кардиология детского возраста / Под ред. Царегородцева А.Д., Белозерова Ю.М., Брегель Л.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 784 с. [Kardiologiya detskogo vozrasta. Ed by Tsaregorodtsev A.D., Belozerov Yu.M., Bregel' L.V. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 784 p. (In Russ.)]
- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
- Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / Под ред. Бокерия Л.А. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2014. — 342 с. [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s vrozhdennymi porokami serdtsa. Ed by Bokeriya L.A. Moscow: NCCSSH im. A.N. Bakuleva; 2014. 342 p. (In Russ.)]
- Yang XY, Li XF, Lu XD, Liu YL. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1128–1132.
- Bhardwaj R, Rai SK, Yadav AK, et al. Epidemiology of congenital heart disease in India. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(5):437–446. doi: 10.1111/chd.12220.
- Alenezi AM, Albawardi NM, Ali A, et al. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. *J Pub Health Epidemiol*. 2015;7(7):232–240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723.
- Мутафьян О.А. Детская кардиология. Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 504 с. [Mutaf'yan OA. Detskaya kardiologiya. Rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 504 p. (In Russ.)]
- bionocar.org [Internet]. British and Irish Network of Congenital Anomaly Researchers [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.bionocar.org/>.
- phac-aspc.gc.ca [Internet]. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-racsac/index-eng.php>.
- unsw.edu.au [Internet]. Australian Congenital Anomalies Monitoring System [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://npesu.unsw.edu.au>.
- Минайчева Л.И. Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в сибирских популяциях: мониторинг, медико-генетическое консультирование, диспансеризация: Дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2014. [Minaicheva LI. Genetiko-epidemiologicheskoe issledovanie vrozhdennykh porokov razvitiya v sibirskikh populyatsiyakh: monitoring, mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie, dispanse-rizatsiya. [dissertation] Tomsk; 2014. (In Russ.)] Доступно по: http://www.medgenetics.ru/UserFile/File/Doc/Diss_sovet/Minaycheva/Disser-Minaycheva.pdf. Ссылка активна на 19.04.2017.
- icbdsr.org [Internet]. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://www.icbdsr.org>.
- Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, et al. Congenital heart defects and major structural noncardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *J Pediatr*. 2011;159(1):70–78. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.051.
- Hrusca A, Cainap S, Rachisan AL, et al. Congenital heart defects and associated comorbidities — 5 years of experience. *HVM Bioflux*. 2013;5(2):62–65.
- Guser S, Ince T, Kale G, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):159–166.
- Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects — chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1142–1145. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00381.x.
- Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(8):1147–1157. doi: 10.1007/s00246-011-0034-5.
- Asim A, Agarwal S, Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in indian children with down syndrome. *Austin J Genet Genomic Res*. 2016;3(1):1–3.
- Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760–4775. doi: 10.3390/nu5114760.
- Feng Y, Wang S, Chen R, et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep*. 2015;5:8506. doi: 10.1038/srep08506.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(8):680–689. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7.
- Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004;144(2):235–239. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.062.
- Correa A, Botto L, Liu Y, et al. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics*. 2003;111(5 pt 2):1146–1151.
- Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, et al. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2016;133(23):2243–2253. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465.

36. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology*. 2001;12(5):485–490. doi: 10.1097/00001648-200109000-00004.
37. Botto L, Panichello JD, Browne ML, et al. Congenital heart defects after maternal fever. *Am J Obstetrics Gynecology*. 2014;210(4):359.e1–359.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.880.
38. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):878–882. doi: 10.1038/ijo.2013.244.
39. fda.gov [Internet]. The pregnancy and lactation labeling rule. [cited 2017 Apr 22]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/fellowshipinternshipgraduatefacultyprograms/pharmacystudentexperientialprogramcder/ucm495961.pdf>.
40. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician*. 2010;56(3):239–241.
41. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology*. 1994;189(2):109–116. doi: 10.1159/000246811.
42. Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, et al. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology*. 2001;12(5):491–496. doi: 10.1097/00001648-200109000-00005.
43. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443–2451. doi: 10.1056/NEJMoa055202.
44. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2013;369(9):830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1301066.
45. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608–1614. doi: 10.1056/NEJM200011303432204.
46. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15(6):637–646. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00178-2.
47. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001;15(4):371–375. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00137-x.
48. Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol*. 1998;148(5):414–423. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009666.
49. Van Gelder MHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22174. doi: 10.1371/journal.pone.0022174.
50. Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, Wilson PD. *Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989*. Armonk, NY: Futura Publishing Co Inc.; 1998. 463 p.
51. Yang J, Qiu H, Qu P, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130681. doi: 10.1371/journal.pone.0130681.
52. Meyer KD, Zhang L. Short- and long-term adverse effects of cocaine abuse during pregnancy on the heart development. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(1):7–16. doi: 10.1177/1753944708099877.
53. Shaw GM, Malcoe LH, Lammer EJ, Swan SH. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *J Pediatr*. 1991;118(1):167–168. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81888-8.
54. Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology*. 2002;66(5):242–248. doi: 10.1002/tera.10099.
55. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:59–64. doi: 10.1002/bdra.10145.
56. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *J Pediatr*. 2011;127(3):e647–e653. doi: 10.1542/peds.2010–1399.
57. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, et al. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol*. 2003;157(6):475–484. doi: 10.1093/aje/kwg013.
58. Dolk H, Nichols R. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe: EUROCAT Working Group. *Int J Epidemiol*. 1999;28(5):941–948. doi: 10.1093/ije/28.5.941.
59. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, et al. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2137–2145. doi: 10.1002/ajmg.a.34130.
60. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*. 2000;11(1):30–35. doi: 10.1097/00001648-200001000-00008.
61. Su XJ, Yuan W, Huang GY, et al. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121030. doi: 10.1371/journal.pone.0121030.
62. Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet*. 1997;71(1):42–46. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970711)71:1<42::aid-ajmg8>3.3.co;2-a.
63. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, et al. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120(4):295–301. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857987.
64. Becker SM, Al Halees Z, Molina C, Paterson RM. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Am J Med Genet*. 2001;99(1):8–13. doi: 10.1002/1096-8628(20010215)99:1<8::aid-ajmg1116>3.0.co;2-u.
65. Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*. 2013;128(11):1182–1188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002453.
66. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-data files, 2013: public-use data file and documentation: NHLBI tabulations [cited 2017 Apr 19]. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple.
67. Oster ME, Lee KA, Honein MA, et al. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1502–1508. doi: 10.1542/peds.2012–3435.
68. Lindberg HL. Pediatric cardiac surgery and safety, in the past and in the future. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012;33(1):11–13. doi: 10.1016/j.pppedcard.2011.12.002.
69. sts.org [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons (STS) national database: Congenital Heart Surgery Database participants [cited 2017 Mar 29]. Available from: http://www.sts.org/sites/default/files/documents/congenitalMap_2.pdf.
70. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1149–1157. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.085.
71. Gilboa SM, Salemi JL, Nemphard WN, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122(22):2254–2263. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947002.

Т.В. Турти^{1, 2}, И.А. Беляева^{1, 2}, Е.Г. Бокучава¹, Т.Е. Привалова^{1, 2}, А.А. Горбачёва¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни

Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом по клиническим исследованиям в педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-45, e-mail: turti@nczd.ru

Статья поступила: 15.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Определение групп риска по развитию витаминдефицитных состояний у детей первого года жизни важно для своевременного назначения практикующими врачами профилактических доз необходимых витаминов, витаминных комплексов. В статье приведены сведения о причинах развития недостаточности витаминов, биологической ценности витаминов D, C, A. Освещены данные реальной клинической практики, позволяющие врачу принять решение о назначении комплекса витаминов для профилактики гиповитаминоза у детей первого года жизни.

Ключевые слова: младенцы, недоношенные дети, недостаточность витаминов, гиповитаминоз, витамины D, C, A.

(Для цитирования: Турти Т.В., Беляева И.А., Бокучава Е.Г., Привалова Т.Е., Горбачёва А.А. Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 134–141. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1714)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первый год жизни ребенка характеризуется высокими темпами роста. Известно, что за первые 6 мес жизни масса тела ребенка возрастает в 2 раза, за первый год жизни — в 3 раза [1]. Особую субпопуляцию представляют дети, родившиеся недоношенными. Для ребенка, родившегося раньше срока, принципиально важным является обеспечение внутриутробных темпов роста, которые предполагают удвоение массы тела за период с 22-й по 28-ю нед и увеличение ее в 3 раза с 28-й по 40-ю нед гестации [2]. На протяжении первого года жизни ребенка происходят активные процессы созревания всех органов и систем, в т.ч. минерализация костной ткани, развитие мышечной массы. Быстрое морфологическое и функциональное развитие нервной

системы обеспечивает высокие темпы моторного, психического и когнитивного развития ребенка [3].

Высокая интенсивность физиологических процессов, обеспечивающих нормальное физическое и психомоторное развитие ребенка, требует адекватного поступления всех необходимых макро- и микронутриентов. В настоящее время известно, что наиболее существенно на процессы роста и развития ребенка влияет обеспеченность его белком, минералами (кальций, фосфор, магний, цинк и др.), витаминами (A, D, E, C, группы B и др.), биологически активными веществами, энергией [4]. Потребность в макро- и микронутриентах различается в разные периоды детства и зависит от состояния здоровья ребенка.

Факторы риска развития различных дефицитных состояний изучены. Из них наиболее существенные

Tatiana V. Turti^{1, 2}, Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Ekaterina G. Bokuchava¹, Tatiana E. Privalova^{1, 2}, Anna A. Gorbacheva¹¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Relevance of Hypovitaminosis Prevention in Infants

Determining risk groups for the development of vitamin-deficient conditions in infants is important for the timely appointment of preventive doses of the necessary vitamins and vitamin complexes by a practicing pediatrician. The article contains information on the causes of vitamin deficiency and the biological value of vitamins D, C, A. The data of real clinical practice allowing the doctor to decide on the appointment of a complex of vitamins for hypovitaminosis prevention in infants is highlighted.

Key words: infants, premature infants, vitamin deficiency, hypovitaminosis, vitamins D, C, A.

(For citation: Turti Tatiana V., Belyaeva Irina A., Bokuchava Ekaterina G., Privalova Tatiana E., Gorbacheva Anna A. The Relevance of Hypovitaminosis Prevention in Infants. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (2): 134–141. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1714)

у новорожденных и детей первого года жизни — различная соматическая и акушерская патология у матери в период беременности, нерациональное питание беременной и кормящей женщины, недоношенность, нерациональное питание ребенка первого года жизни [5–7]. В свою очередь, причинами недостаточного потребления ребенком микронутриентов являются несоответствующее физиологическим потребностям их содержание в рационе, нарушения формирования нормальной кишечной микробиоты, повышенная потребность организма в микронутриентах, например при болезнях [8].

Учитывая высокие темпы роста ребенка первого года жизни, особенно родившегося раньше срока, а также наличие различных факторов риска развития дефицитных состояний, необходимо обоснованно проводить их профилактику/коррекцию в разные периоды детского возраста. Особый интерес как ученых, так и практикующих врачей вызывает потребность детей первого года жизни в витаминах.

По данным ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», «нехватка витаминов обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенние периоды. Последние данные свидетельствуют о формировании у большинства населения России крайне неблагоприятного круглогодичного (постоянного) типа гиповитаминоза» [9]. В результате проведенного исследования в 30–40% случаев у детей выявлен дефицит витаминов группы В, более чем в 40% — бета-каротина, в 70–90% — витамина С, в 90% — белково-витаминный дефицит [9].

По результатам исследования «РОДНИЧОК», охватившего разные регионы Российской Федерации и включившего 1230 детей раннего возраста, в 66% случаев были зарегистрированы недостаточность или дефицит витамина D [10].

В то же время Американская академия педиатрии считает, что здоровым детям, получающим сбалансированный рацион, не требуется дополнительного введения витамина D свыше рекомендуемого (400 МЕ/сут для детей младше одного года жизни и 600 МЕ/сут для детей старше одного года жизни) [11].

Особой категорией пациентов являются недоношенные, родившиеся с экстремальной или очень низкой массой тела дети, нередко имеющие различную тяжелую перинатальную патологию. В результате проведенных ранее исследований было установлено, что такие новорожденные имели сочетанный дефицит витаминов А, D, Е [12].

В Национальном научно-практическом центре здоровья детей Минздрава России (далее ННПЦЗД) получены данные, что дефицит макро- (белок) и микронутриентов (кальций, фосфор, магний, натрий, медь, цинк, витамины В₂, В₆, С, D, Е, К, фолиевая кислота) недоношенные дети с низкой массой тела при рождении начинают испытывать сразу после раннего неонатального периода [13]. Группы риска детей первого года жизни по развитию дефицита витаминов и обуславливающие его причины приведены в табл. 1. Важно также понимать, что для принятия решения о проведении профилактики недостаточности витаминов у детей первого года жизни необходимо учитывать акушерский анамнез, анамнез жизни, состояние здоровья.

Детям первого года жизни наиболее часто проводится профилактика недостаточности витамина D. Обладая современными данными, при назначении профилактики витамин D-дефицитного рахита детям первого года жизни следует решить вопрос: достаточно ли конкретный ребенок обеспечен и другими витаминами?

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ВИТАМИНОВ

Витамины — это низкомолекулярные соединения различной химической природы, необходимые для поддержания жизненных функций организма [14]. Витамины относят к микронутриентам, так как они содержатся в пище в небольшом количестве.

Витамины абсолютно необходимы для роста, развития и нормального функционирования человеческого организма. В настоящее время известно 13 витаминов. Подавляющее большинство из них входят в состав различных коферментов ферментных систем.

Биологическая ценность витамина D

Под названием витамин D объединены два вещества — эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол

Таблица 1. Группы риска развития дефицита витаминов у детей первого года жизни
Table 1. Risk groups for vitamin deficiency development in infants

Группы риска	Причины
Неродившийся ребенок	Несбалансированное питание будущей матери Внутриутробные инфекции Презклампися Угроза прерывания беременности Инфекционно-воспалительные болезни будущей матери Соматические болезни
Новорожденный ребенок	Недоношенность Несбалансированное питание (качественная и количественная белковая недостаточность, дефицит незаменимых аминокислот и гиповитаминоз D; изменения липидного состава рациона, дефицит кальция) Проживание выше 42-й географической широты Рождение в осенне-зимнее время года Морфофункциональная незрелость Перинатальная патология (респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия и др.) Инфекционно-воспалительные болезни
Ребенок первого года жизни (29 сут – 12 мес жизни, скорректированного возраста)	Несбалансированное питание Дефекты ухода Быстрый рост Недоношенность Инфекционно-воспалительные болезни Тяжелая перинатальная патология Морфофункциональная незрелость

(витамин D₃). Эргокальциферол образуется из эргостерина, содержащегося только в некоторых видах пищи (дрожжи, рыбий жир, печень и др.). Холекальциферол синтезируется из 7-дегидрохолестерина, содержащегося в липидах кожи, при воздействии на нее ультрафиолетового излучения. Население Российской Федерации проживает в основном на территории умеренных географических широт [15]. Например, для средней полосы России зарегистрировано в среднем от 114 до 144 солнечных дней. Вследствие особенностей климата у большей части населения имеется высокий риск недостаточности обеспечения витамином D, что значительно повышает риск развития витамин D-дефицитного рахита, остеопороза [15].

Согласно современным данным, витамин D рассматривается как прогормон, а образующийся из него 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D₃] — как его гормонально активная форма [5, 16]. По результатам многочисленных исследований была доказана многообразная биологическая роль активного метаболита витамина D — 1,25(OH)₂D₃, выходящая далеко за рамки регулирования лишь кальций-фосфорного обмена. В настоящее время получены новые научные данные о присутствии рецепторов к 1,25(OH)₂D₃ в тканях различных органов и систем [17]. Результаты этих исследований указывают на то, что при дефиците витамина D повышается риск развития многих мультифакториальных болезней, таких как онкологические, сердечно-сосудистые, инфекционные, болезни обмена веществ, эндокринные, аутоиммунные, болезни нервной системы и др. [18, 19].

Широко известна роль витамина D в регуляции обмена кальция и фосфора в организме, обеспечивающего правильное формирование костно-мышечной системы. Кроме того, активный метаболит витамина D регулирует клеточную пролиферацию, ренин-ангиотензиновую систему, гемостаз, функцию сердечной мышцы, ментальные функции, стимулирует также функции макрофагов и синтез антител, секрецию инсулина.

Доказано, что метаболизм витамина D с образованием активной формы 1,25(OH)₂D₃ и его биологическое действие *тесно взаимосвязаны* с действием других витаминов, таких как аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, токоферол, витамин К, коферментные формы рибофлавина, пиридоксальфосфата, никотиамида [20]. Кроме того, для осуществления своих биологических эффектов витамин D должен активно транспортироваться в кровь из кишечника. Скорость кишечного всасывания наиболее высока в проксимальных и средних сегментах кишечника лишь при достаточной обеспеченности организма витаминами А и Е [21]. Витамины А и D также регулируют синтез желчных кислот, влияя на всасывание витаминов [22].

В работе Г.Я. Шварца отмечается, что большую роль в нарушении костного метаболизма играет также дефицит ряда витаминов и микроэлементов (аскорбиновой кислоты, ретинола, витаминов группы В, марганца, цинка, кремния) [22]. Таким образом, можно говорить о *синергизме* действия витамина D и перечисленных микронутриентов.

Биологическая ценность витамина А

Витамин А (ретинол) обладает антиоксидантными свойствами, участвует в обеспечении зрительной функции, в транспорте цинка, образовании ретинолсвязанного протеина, фагоцитозе, клеточном и секреторном иммунитете, регуляции эндокринной системы [3, 23]. Ретинол необходим для синтеза хондроитинсульфатов костной и других видов соединительной ткани. От витамина А зависят линейный рост ребенка за счет роста и развития костей, качество зубной эмали. Витамин А обеспечивает реге-

нерацию тканей, целостность эпителиальных покровов, репродуктивное здоровье, местный иммунитет кишечника и дыхательного тракта. Снижает риск развития пищевой аллергии, хронических бронхолегочных болезней [23].

При неадекватном поступлении в организм витамина А развиваются недостаточность иммунитета (проявляющаяся частыми инфекционными болезнями), сухость и гнойничковые поражения кожи, сухость и тусклость волос, блефарит, ксерфальмия [24, 25].

По данным метаанализа, прием витамина А достоверно снижает риск смерти среди детей первого полугодия жизни на 14% по сравнению с контрольной группой, среди детей в возрасте от 6 мес до 5 лет — на 24% [24, 25].

Биологическая ценность витамина С

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в регулировании окислительно-восстановительных реакций, усиливает активность Т-клеточного звена иммунитета, стимулирует бактерицидную активность. Участвует во всасывании кальция и железа в кишечнике, синтезе коллагена, обмене углеводов, синтезе гормонов и нейротрансмиттеров, повышает устойчивость организма к инфекциям, уменьшает сосудистую проницаемость, снижает потребность в витаминах В₁, В₂, А, Е, фолиевой кислоте, пантотеновой кислоте [23].

Увеличивается потребность в витамине С в периоды активного роста, выздоровления после тяжелых болезней, при физической нагрузке (массаж, лечебная гимнастика), зимой при низких температурах, существующем риске развития инфекционных болезней [24].

При недостаточности витамина С у детей развиваются быстрая утомляемость, гипотермия, деформация грудной клетки и трубчатых костей, сухость кожи, геморрагическая сыпь, частые простудные заболевания, гипохромная анемия. Адекватное обеспечение ребенка витамином С необходимо для нормального функционирования иммунной системы, мозга, эндокринной системы [23].

По данным систематических обзоров, прием витамина С в терапевтических дозировках при острых респираторно-вирусных инфекциях уменьшает тяжесть их течения и сокращает длительность болезни [26]. В то же время следует учитывать, что высокие дозировки витаминов А, С или D могут привести к развитию токсических симптомов (от тошноты, высыпаний на коже, головной боли до тяжелых состояний) [6].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ВИТАМИНАХ РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

В каждой стране установлены национальные рекомендуемые суточные нормы потребления витаминов, которые периодически должны пересматриваться и опираться на последние научные достижения. В Российской Федерации данные о потребности детей в витаминах, а также требования по содержанию витаминов в некоторых продуктах питания отражены в следующих документах:

- методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [27];
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (утверждена на XVI Съезде педиатров России, февраль 2009) [28].

Согласно данным документам, определены следующие среднесуточные нормы физиологической потребности в витаминах для детей (табл. 2). Известно, что недоношенные дети имеют особые потребности в вита-

В настоящее время рекомендуется начинать дотацию витамина D с 4–5-недельного возраста по 400 МЕ/сут.

Данные о содержании витаминов А, D, С в зрелом грудном молоке, адаптированных молочных смесях, продуктах прикорма приведены в сводной табл. 4.

Возраст, мес	D, мкг/МЕ	C, мг	A, мкг	Е, мг	В ₁ , мг	В ₂ , мг	В ₆ , мг	РР, мг	Фолаты, мкг	В ₁₂ , мкг
0–3	10/400	30	400	3	0,3	0,4	0,4	5	50	0,3
4–6	10/400	35	400	3	0,4	0,5	0,5	6	50	0,4
7–12	10/400	40	400	4	0,5	0,6	0,6	7	60	0,5
Дети	10/400	30–90	400–1000	3–15	0,3–1,5	0,4–1,8	0,4–2,0	1,0–5,0	50–400	0,3–3,0

Недоношенный ребенок	D, ME	C, мг	A, мкг	E, мг	B ₁ , мкг	B ₂ , мкг	B ₆ , мкг	PP, мкг	Фолаты, мкг	B ₁₂ , мкг
До 42 нед постконцептуального возраста	800–1000	11–46	400–1000	2,2–11	140–300	200–400	45–300	380–5500	35–100	0,1–0,77

[illegible]

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Клинические примеры

Пациент К. Фактический возраст — 1 год 2 мес, скорректированный (с учетом гестационного) возраст — 11 мес.

Из анамнеза: матери 25 лет, страдает миопией средней степени тяжести; отцу 28 лет, соматически здоров. Беременность первая, протекала с угрозой прерывания на всем протяжении, с острой респираторной инфекцией (ОРИ), анемией во втором триместре. Роды первые на 26-й нед гестации, самопроизвольные. Масса тела при рождении 800 г, длина тела 29 см, окружность головы 23 см, окружность груди 21 см. Оценка по шкале APGAR 4/6 баллов. Состояние при рождении оценивалось как тяжелое за счет неврологических нарушений, дыхательной недостаточности на фоне внутриутробной пневмонии. Получал лечение: лекарственный препарат сурфактанта; искусственную вентиляцию легких с рождения до 4 мес жизни; антибактериальную, антигеморрагическую, инфузионную терапию.

На 13-е сут жизни ребенок в тяжелом состоянии переведен из родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился до 4 мес 9 сут жизни с диагнозом «Внутриутробная пневмония, дыхательная недостаточность 3-й степени. Бронхолегочная дисплазия. Ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, внутрижелудочковое кровоизлияние 3-й степени. Недоношенность 25–26 нед. Экстремально низкая масса тела при рождении. Ретинопатия недоношенных, состояние после лазерокоагуляции».

Выписан домой в возрасте 5,5 мес в удовлетворительном состоянии.

Вскармливался сцеженным грудным молоком через зонд в течение 2 нед, далее — искусственное вскармливание смесью «Пренутрилон» до 6 мес, затем смесью «Нутрилон-2».

Весовая кривая: прибавлял в массе тела в среднем по 500 г до 8 мес жизни, затем по 200 г/мес. До 7 мес жизни отмечались срыгивания.

Психомоторное развитие: начал удерживать голову в положении на животе с 8 мес; не сидит, не ходит, не ползает.

Объективный осмотр. Поступил в отделение в возрасте 1 года 2 мес. Общее состояние средней тяжести. Температура тела 36,6°C. Масса тела 6960 г (< 10 центили). Длина тела 71 см. Окружность головы 41 см. Окружность груди 39,5 см. Состояние питания пониженное. Кожный покров бледно-розового цвета, чистый, сухой. Отмечается повышенная влажность стоп и ладоней. Слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. Зев не гиперемирован. Подкожная клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Костная система: голова долихоцефалической формы, затылок уплощен, большой родничок (1,0×1,0 см), края податливы, не выбухает, не пульсирует. Отмечается мышечная дис-

тония по гипотоническому типу. Грудная клетка цилиндрической формы, уплощена с боков, апертура грудной клетки развернута. Перкуторно над легкими коробочный звук. В легких дыхание проводится во все отделы, выдох несколько удлинен, единичные проводные хрипы. Частота дыхания (ЧД) 52–56/мин. Органы кровообращения: область сердца не изменена; тоны сердца ясные, ритмичные, неинтенсивный систолический шум; частота сердечных сокращений (ЧСС) 144/мин. Органы пищеварения: аппетит снижен, живот увеличен в объеме, мягкий, доступен глубокой пальпации. Стул разжижен, пропитывает подгузник, с кислым запахом. Мочеполовая система: половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Крипторхизм справа. Нервная система: отмечается задержка психомоторного развития (ползает по-пластунски, кратковременно встает на четвереньки, переворачивается; интересуется игрушками, берет, рассматривает; не садится, не сидит). С живота на спину переворачивается с 6,5 мес, голову в положении на животе удерживает с 7,5 мес.

Клинический диагноз: Бронхолегочная дисплазия, новая форма, среднетяжелое течение. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы ишемически-геморрагического генеза. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного развития. Недоношенность 25–26 нед в анамнезе. Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени тяжести. Рахит I, период разгара, подострое течение.

Вскармливание: получает смесь «Нутрилон-2» по 200,0 мл 2 раза/сут, каши в ассортименте по 180–200 г 2 раза/сут, сливочное масло по 5 г, овощное пюре по 150 г, мясное пюре по 50 г, творог по 50 г, фруктовое пюре по 50 г (табл. 5).

Содержание витаминов в рационе питания. В соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (см. табл. 4) содержание витамина D было ниже рекомендуемого, витамина А — ближе к нижней границе физиологической нормы, витамина С — несколько превышало рекомендуемые физиологические нормы, витаминов Е, В₁, В₂, В₆, РР, фолатов, В₁₂ — несколько выше рекомендуемых профилактических доз.

Пациентка Д. Фактический возраст — 4 мес, скорректированный возраст — 2 мес.

Из анамнеза: матери 25 лет, здорова. Беременность первая, протекала с угрозой прерывания в I и III триместре, грибковым кольпитом во II триместре. Роды преждевременные оперативные на 31-й нед путем кесарева сечения, двойней, с преждевременным излитием околоплодных вод. Первый из двойни. Масса тела при рождении 1090 г, длина тела 41 см. Окружность головы 30 см. Окружность груди 23 см. Оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. Первичная реанимация: диффуз-

Таблица 5. Обеспеченность витаминами детей
Table 5. Vitamin supplementation in children

Клинический случай	D, МЕ	C, мг	A, мкг	E, мг	B ₁ , мкг	B ₂ , мкг	B ₆ , мкг	PP, мкг	Фолаты, мкг	B ₁₂ , мкг
Пациент К., 11 мес корректированного возраста	336	67	440	6,3	910	800	596	6200	54	0,80
Пациентка Д., 2 мес корректированного возраста	440	79	660	14,0	594	990	528	792	132	1,45
Пациентка А., 3 мес жизни (доношенная)	316	60	462	5,7	389	601	257	2145	66	1,06

ная подача кислорода с 4-й минуты жизни. Состояние после рождения тяжелое, обусловленное поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, развитием дыхательной недостаточности. Ребенок был переведен на второй этап выхаживания, где поставлен диагноз: «Недоношенность 31 неделя. Церебральная ишемия 2-й степени гипоксического генеза, синдром мышечной дистонии. Ателектазы легких. Конъюгационная желтуха 2-й степени. Железодефицитная анемия». Получала лечение: антибактериальная терапия (ампициллин, нетилмицин), менадиона натрия бисульфит, инфузионная терапия, кофеин, смесь для недоношенных детей.

Объективный осмотр. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6°C. Масса тела 4020 г (10%). Длина тела 57,5 см. Окружность головы 37 см. Окружность груди 30,5 см. Положение активное. Состояние питания пониженное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые; гипергидроз ладоней и стоп. Слизистая оболочка чистая, влажная. Зев не гиперемирован. Подкожная клетчатка развита недостаточно. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костная система: большой родничок (2,0×2,5 см), не пульсирует, не выбухает. Мышечная дистония по гипотоническому типу. Грудная клетка уплощена в переднезаднем направлении, симметрична, обе половины участвуют в акте дыхания. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание пузрильное, проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена; тоны сердца громкие, ритмичные; систолический шум на верхушке; ЧСС 125 уд/мин. Органы пищеварения: живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги, край мягкоэластичный. Селезенка не пальпируется. Стула на момент осмотра не было. Мочеполовая система развита по женскому типу, наружные половые органы сформированы правильно. Нервная система: активна, гулит, улыбается, крик громкий; за предметами следит, голову в положении лежа на животе удерживает. Опора на полную стопу с периодическим поджатием пальчиков левой стопы. Органы чувств: видит, слышит.

Клинический диагноз: «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного развития. Недоношенность — 30–31 нед в анамнезе. Белково-энергетическая недостаточность слабой степени тяжести».

Вскармливание: смесь «Пренутрилон 1» из расчета 120 ккал/кг массы тела по 95,0 мл 7 раз/сут (табл. 5).

Содержание витаминов в рационе питания. В соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (см. табл. 4) содержание витамина D было ниже рекомендуемого, витамина А — ближе к нижней границе физиологической потребности, витамина С — несколько превышало рекомендуемые физиологические нормы, нормативные значения витамина PP, витаминов E, B₁, B₂, B₆, фолатов, B₁₂ — выше рекомендуемых профилактических доз.

Пациентка А. Фактический возраст — 3 мес 10 сут.

Из анамнеза: матери 33 года, здорова; отцу 35 лет, здоров. Ребенок от 3-й беременности (1-я и 2-я беременности — медицинские аборты, без осложнений), протекавшей с гипертонусом матки на всем протяжении. Получала лечение: препарат магния в комбинации с витамином B₆, магнелию внутривенно, гексопреналин; с 14 нед зарегистрированы нарушения гемостаза, при-

нимала эноксапарин натрия; в III триместре перенесла острый гайморит, принимала антибактериальную терапию. Роды первые в срок, самопроизвольные в головном предлежании. Околоплодные воды мекониальные. Масса тела при рождении 3350 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Состояние после рождения удовлетворительное. Пациентка привита БЦЖ-М, ВГВ в родильном доме. Выписана домой на 5-е сут жизни. Лечение до поступления: витамин D₃, курс массажа № 10.

Объективный осмотр. Общее состояние средней тяжести. Температура 37,6°C в подмышечной впадине. Состояние питания удовлетворительное. Масса тела 4800 г. Кожный покров бледно-розовый, легкая гиперемия и сухость кожи щек. Дистальный гипергидроз. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые, влажные. Зев гиперемирован. Подкожная клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Костная система: большой родничок (2,0×2,0 см), не выбухает, не пульсирует. Уплотнение и облысение затылка. Мышечный тонус дистоничен с преобладанием гипотонуса. Носовое дыхание затруднено. В легких дыхание пузрильное, проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. ЧД до 36/мин. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС до 130/мин. Аппетит сохранен, но снижен. Язык чистый, зубов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень + 1,0 см, мягкоэластичной консистенции. Стул с тенденцией к запорам, 1 раз в 2 сут, кашицеобразный. Мочеполовая система развита по женскому типу. Мочеиспускание не нарушено. Нервная система: на осмотр реагирует адекватно, улыбается; взгляд фиксирует, прослеживает за предметом. Реакция на звук есть. Голову удерживает в положении на животе; в положении лежа на животе — опора на предплечья. Переворачивается на бок с поддержкой. Игрушки захватывает обеими руками, но интерес к игрушкам слабый. При тракции за руки группируется слабо. При вертикализации — опора на наружный край стопы с перекрестом, подгибает пальцы стоп. Сон периодически беспокойный.

Клинический диагноз: «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного развития. Рахит I, период разгара, подострое течение, ОРИ (ринит)».

Вскармливание при поступлении в отделение: смесь «Фрисолак 1» по 110 мл 6 раз/сут. Общий объем 660 мл/сут.

Содержание витаминов в рационе питания. Содержание витаминов A, B₁ соответствует рекомендуемым для профилактики нормам (см. табл. 4), витамина С — превышает рекомендуемые физиологические нормы, витаминов D, PP, B₆ — ниже нормативных значений, витаминов E, B₂, B₆, фолатов, B₁₂ — выше рекомендуемых доз (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рекомендуемые нормы физиологических потребностей витаминов в сутки для разных групп детей различаются в доступных документах. Так, для детей разных возрастов рекомендуемый диапазон дозировок для обеспечения их физиологических потребностей в целом выше [28] по сравнению с рекомендациями для детей раннего возраста, представленными в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [29]. Также более высокие физиологические потребности приводятся экспертами Европейского общества детской гастроэнте-

рологии и питания (ESPGAN) для недоношенных детей первых месяцев жизни [30]. Повышается потребность в некоторых витаминах при острых инфекционно-воспалительных болезнях у детей [26], высоких темпах роста, особенно у недоношенных детей [12], в процессе выздоровления после тяжелой соматической, неврологической (перинатальной) патологии [30].

В приведенных клинических случаях у пациента К. выявлен следующий комплекс факторов риска развития дефицита витаминов: отягощенный акушерский анамнез (течение ОРИ, анемия, угроза прерывания), недоношенность, рождение в зимний период времени, тяжелая инфекционно-воспалительная, соматическая и неврологическая патология в анамнезе, период активного роста; наличие в клинической картине сухости кожи, краниотабеса, деформации грудной клетки, мышечной гипотонии, белково-энергетической недостаточности. Учитывая текущую обеспеченность рациона витаминами, пациент К. нуждается в дополнительном назначении комплекса витаминов D, A, C для профилактики развития гиповитаминоза.

Учитывая имеющийся комплекс факторов риска в клиническом случае пациентки Д. (отягощенный акушерский анамнез — угроза прерывания, кольпит, многоплодная беременность; недоношенность, рождение в зимний период, тяжелая соматическая и неврологическая патология в анамнезе, период активного роста), а также настоящую клиническую картину, белково-энергетическую недостаточность, текущую обеспеченность витаминами рациона, с целью обеспечения синергизма действия пациентка нуждается в назначении поливитаминного препарата, содержащего D, A, C витамины.

У доношенной пациентки А. учитывали следующий имеющийся комплекс факторов риска: отягощенный акушерский анамнез (угроза прерывания, внутриутробная гипоксия, рождение в осенний период времени), настоящую клиническую картину, течение рахита, течение острой респираторной инфекции, период активного роста, текущую обеспеченность витаминами рациона. Анализ показал, что пациентка А. нуждается в назначении лечебной дозировки витамина D. После получения необходимой курсовой дозы витамина D, с учетом высокого потребления витаминов при ОРИ, в период реконвалесценции для профилактики развития гиповитаминоза рекомендован комплекс витаминов D, A, C.

Ранее в ННПЦЗД Минздрава России проводилась научно-исследовательская работа, посвященная изучению эффективности препарата Мульти-табс Бэби у детей раннего возраста [32]. В исследовании участвовало 42 ребенка в возрасте от 6 до 18 мес жизни: в основной группе ($n = 27$) дети получали комбинированный препарат витаминов D, A, C, в группе сравнения ($n = 15$) — не получали. Результаты исследования показали хорошую эффективность витаминного комплекса. В группе детей, получавших поливитамины, статистически значимо уменьшалась частота клинических проявлений гиповитаминоза (мышечная гипотония, позднее прорезывание зубов, сухость, мраморность, бледность кожи, эмоцио-

нальная лабильность, нарушение ночного и дневного сна, снижение концентрации кальция в моче). Данные изменения не были зарегистрированы у детей группы сравнения. Зарегистрирована большая прибавка длины тела. В сыворотке крови более существенно возрастал уровень остеокальцина (с 121,0 до 134,5 по сравнению 117,4 до 121,7 нг/мл в группе сравнения). Был сделан вывод, что витаминный комплекс (витамин A — 300 мкг, витамин D — 10 мкг, витамин C — 35 мг) способствует гармоничному росту и сохранению здоровья детей первого года жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное клинико-анамнестическое выявление факторов риска развития витаминдефицитных состояний в антенатальном и неонатальном возрасте на протяжении первого года жизни позволяет своевременно определить группы риска детей и назначить им профилактические дозировки актуальных витаминов. Учитывая сочетанное воздействие нескольких факторов риска, выраженную морфофункциональную незрелость, тяжелое течение соматических, неврологических, инфекционно-воспалительных болезней, быстрые темпы роста, синергизм действия витаминов, некоторые категории пациентов (недоношенные, дети с перинатальной патологией) нуждаются в повышении и комплексном использовании профилактических дозировок отдельных витаминов. Результаты проведенных ранее исследований показали хороший клинический синергичный эффект витаминов D, A, C, что позволяет рекомендовать этот комплекс для профилактики развития витаминдефицитных состояний у детей первого года жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер Инновации».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Pfizer Innovations.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. В. Турти, Е. Г. Бокучава сотрудничают с АО «ПРОГРЕСС». **И. А. Беляева** сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Tatiana V. Turti, Ekaterina G. Bokuchava cooperate with PROGRESS JSC.

Irina A. Belyaeva cooperates with Pfizer Innovations.

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

ORCID

Т. В. Турти <http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. *Профилактическая педиатрия*. — М.: 2015. — С. 224–340. [Baranov AA. *Profilakticheskaya pediatriya*. Moscow; 2015. p. 224–340. (In Russ).]
2. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of

the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):92. doi: 10.1186/1471-2431-13-92.

3. Конь И.Я. Современные представления о роли каротиноида лютеина в питании детей раннего возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 1 — С. 96–102. [Kon' IYa.

Sovremennyye predstavleniya o roli karotinoida lyuteina v pitanii detei rannego vozrasta. *Pediatrriia*. 2012;91(1):96–102. (In Russ.)]

4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., и др. О дозировании витамина D у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 38–47. [Gromova OA, Torshin IYu, Zakharova IN, et al. Dosage of vitamin d in children and adolescents. *Current pediatrics*. 2015;14(1):38–47. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1261.

5. *Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах* / Под ред. Громовой О.А., Торшина И.Ю. — М.: МЦНМО; 2013. — 693 с. [Vitamins i mineraly mezhdu Stsilloi i Kharibdoi: o miskonseptsiyakh i drugikh chudovishchakh. Ed by Gromova O.A., Torshin I.Yu. Moscow: MTsNMO; 2013. 693 p. (In Russ.)]

6. *Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий* / Под ред. Громовой О.А., Намазовой Л.С. — М.; 2003. — 56 с. [Vitamins i mineraly v sovremennoi klinicheskoi meditsine. Vozmozhnosti lechebnykh i profilakticheskikh tekhnologii. Ed by Gromova O.A., Namazova L.S. Moscow; 2003. 56 p. (In Russ.)]

7. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // *Земский врач*. — 2012. — № 2 — С. 33–38. [Spirichev VB, Gromova OA. Vitamin D and its synergists. *Zemskii vrach*. 2012;(2):33–38. (In Russ.)]

8. *Витамины, макро- и микроэлементы: обучающие программы РСЦ ин-та микроэлементов ЮНЕСКО* / Под ред. Реброва В.Г., Громовой О.А. — М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008. — 954 с. [Vitamins, makro- i mikroelementy: obuchayushchie programmy RSTs in-ta mikroelementov YuNESKO. Ed by Rebrov V.G., Gromova O.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 954 p. (In Russ.)]

9. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей // *Медицинский совет*. — 2013. — № 8 — С. 94–98. [Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Obynchnaya EG. Correction of vitamin and mineral deficiency in children. *Meditsinskii sovet*. 2013;(8):94–98. (In Russ.)]

10. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 1 — С. 62–67. [Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrriia*. 2015;94(1):62–67. (In Russ.)]

11. Walker GE, Ricotti R, Roccio M, et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*. 2014;9(1):e83685. doi: 10.1371/journal.pone.0083685.

12. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, et al. Vitamin A, E and D deficiencies in Tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(3):196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006.

13. Сковрцова ВА, Боровик ТЭ, Яцык ГВ, и др. Вскармливание недоношенных детей // *Лечащий врач*. — 2006. — № 2 — С. 64–68. [Skvortsova VA, Borovik TE, Yatsyk GV, et al. Vskarmliwanie nedonoshennykh detei. *Practitioner*. 2006;(2):64–68. (In Russ.)]

14. *Большая медицинская энциклопедия (БМЭ)* / Под ред. Петровского Б.В. 3-е изд. — М.; 1974. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya (BME). Ed by Petrovskii B.V. 3rd ed. Moscow; 1974. (In Russ.)]

15. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. [Defitsit vitamina D: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii. (In Russ.)] Доступно по: <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>. Ссылка активна на 22.03.2017.

16. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):225–233. doi: 10.3945/ajcn.111.013516.

17. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):61–87. doi:10.2174/138945011793591653.

18. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225–236. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013.

19. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Мозжухина М.В. Витамин D в практике педиатра // *Фарматека*. — 2014. — № 1 — С. 10–17. [Zakharova IN, Vasil'eva SV, Dmitrieva YuA, Mozhukhina MV. Vitamin D v praktike pediatria. *Farmateka*. 2014;(1):10–17 (In Russ.)]

20. Gonzalez-Gross M1, Valtuena J, Breidenassel C, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: healthy lifestyle in Europe by nutrition in adolescence. *Br J Nutr*. 2012;107(5):755–764. doi: 10.1017/S0007114511003527.

21. Schmidt DR, Holmstrom SR, Fon Tacer K, et al. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *J Biol Chem*. 2010;285(19):14486–14494. doi: 10.1074/jbc.M110.116004.

22. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // *Русский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 17. — № 7 — С. 477–486. [Shvarts GYa. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrektsiya. *RMZh*. 2009;17(7):477–486. (In Russ.)]

23. *Витамины и минеральные вещества в практике педиатра* / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С., Макаровой С.Г., Студеникина В.М. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — С. 40–73. [Vitamins i mineral'nye veshchestva v praktike pediatria. Ed by Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Studenikin V.M. Moscow: Pediatr''; 2016. p. 40–73. (In Russ.)]

24. Haider BA, Bhutta ZA. Neonatal vitamin A supplementation for the prevention of mortality and morbidity in term neonates in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD006980. doi: 10.1002/14651858.CD006980.pub2.

25. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d5094. doi: 10.1136/bmj.d5094.

26. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31; (1):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.

27. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-08. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/2168105/> Ссылка активна на 22.03.2017.

28. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. — М.: ПедиатрЪ; 2010. — 68 с. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Pediatr''; 2010. 68 p. (In Russ.)]

29. Суржик А.В. Современные продукты для вскармливания недоношенных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 4 — С. 106–111. [Surzhik AV. Modern products for feeding premature babies. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(4):106–111. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v9i4.399.

30. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.

31. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС033/2013). [Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza «O bezopasnosti moloka i molochnoi produktsii» (TR TS033/2013). (In Russ.)] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499050562>. Ссылка активна на 22.03.2017.

32. Лукушкина Е.Ф., Арсеньева Е.Н., Моисеева Т.Ю., и др. Эффективность «Мульти-табс Бэби» у детей раннего возраста // *РМЖ*. — 2005. — № 1 — С. 81. [Lukushkina EF, Arsen'eva EN, Moiseeva TYu, et al. Effektivnost' «Mul'ti-tabs Bebi» u detei rannego vozrasta. *RMZh* 2005;(1):81. (In Russ.)]

Е.И. Алексеева^{1, 2}, М.А. Солошенко¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, А.В. Карасёва¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования

Контактная информация:

Солошенко Маргарита Александровна, младший научный сотрудник отделения ревматологии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: margosoloshenko@mail.ru

Статья поступила: 03.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний в детском возрасте. Дети, страдающие ЮИА и получающие иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, относятся к группе высокого риска развития бактериальных и вирусных инфекций, в т. ч. управляемых средствами вакцинопрофилактики. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ) у детей с ЮИА. **Методы.** В проспективном открытом сравнительном исследовании эффективность вакцинации определяли по уровню специфических антипневмококковых антител IgG к *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови у пациентов с ЮИА. Безопасность вакцинации оценивали путем определения высокочувствительного С-реактивного белка, белка S100, а также по числу нежелательных явлений, количеству инфекций верхних дыхательных путей и пневмоний, числу суставов с активным артритом. Вакцинация 13-валентной ППВ проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом/этанерцептом, либо за 3 нед до назначения метотрексата/этанерцепта. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 1 года. **Результаты.** В исследование было включено 42 ребенка с ЮИА, из них 21 с активной стадией заболевания, 21 — в ремиссии заболевания. В результате вакцинации уровень антипневмококковых антител IgG увеличился в группе детей с ЮИА в активной стадии с 26,1 (14,3; 52,1) до 73,0 (52,5; 156,0) мг/л ($p = 0,001$), с ЮИА в фазе ремиссии — с 27,4 (18,2; 59,1) до 54,6 (35,3; 96,0) мг/л ($p = 0,029$). Увеличения концентрации белка S100 — предиктора обострения повышения активности болезни — после вакцинации не отмечено ($p = 0,192$). Эпизодов обострения ЮИА не зафиксировано ни у одного больного. Серьезные нежелательные явления в ходе исследования не отмечались. **Заключение.** Вакцинация 13-валентной ППВ детей с ЮИА высокоэффективна, не сопровождается обострением/повышением активности заболевания и развитием серьезных нежелательных явлений.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, антитела к пневмококку, пневмококковая вакцина, дети.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Солошенко М. А., Дворяковская Т. М., Ломакина О. Л., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Карасёва А. В. Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 142–147. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1715)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит с неустановленной причиной болезни, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении любой другой патологии суставов [1]. Для лечения ЮИА применяются глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Именно иммунодепрессанты и ГИБП могут изменить прогресси-

рование ЮИА и предотвратить развитие инвалидизации пациентов [2]. Однако дети, в т. ч. получающие ГИБП, имеют более высокий риск возникновения сопутствующих инфекций. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями лидирующее место в структуре коморбидных инфекций занимают пневмонии. Летальность от пневмонии при ревматических заболеваниях составляет 11–22%, при ревматоидном артрите у взрослых — 8–22% [3]. Частое применение антибактериальных пре-

паратов с целью снижения этих рисков у детей, получающих иммунодепрессанты, приводит к развитию устойчивости возбудителей [3].

Решить проблему коморбидных инфекций у пациентов с ревматическими болезнями только с помощью антибиотиков не представляется возможным. Реальным выходом их сложившейся ситуации является вакцинация детей с ревматическими болезнями с целью профилактики развития инфекционных осложнений на фоне противоревматической терапии. На протяжении многих лет сформировалось мнение об опасности вакцинации, большой частоте поствакцинальных осложнений, неэффективности иммунизации на фоне иммуносупрессивной терапии, что привело к практике систематических отводов от профилактических прививок на длительные сроки [4]. Тем не менее в настоящее время имеются рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [5], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [6], Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [7], которые настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию против пневмококка всем детям с ЮИА.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ) у детей с ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: диагноз ЮИА, соответствующий критериям EULAR/ACR (2011) [6]; наличие в анамнезе ≥ 2 случаев острых инфекций нижних дыхательных путей; возраст младше 18 лет.

Критерии не включения: непереносимость компонентов вакцины в анамнезе; симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности; пневмококковая вакцинация в предыдущие 3 года; наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей.

Условия проведения

Исследование проводилось в период с 2015 по 2016 г. на базе специализированного ревматологического отделения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва (далее ННПЦЗД).

Описание медицинского вмешательства

Вакцинация 13-валентной ППВ (Pfizer, США) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом/этанерцептом (у больных в стадии ремиссии) либо за 3 нед до назначения метотрексата/этанерцепта (у больных в стадии активного заболевания).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность вакцинации оценивали по динамике уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка через 1 мес после вакцинации.

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Margarita A. Soloshenko¹, Tatiana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Olga L. Lomakina¹, Rina V. Denisova¹, Kseniya B. Isaeva¹, Anna V. Karasyova¹

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

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

Efficacy and Safety of Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Preliminary Results of a Prospective Open-Label Study

Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most frequent and most disabling rheumatic diseases in children. Children with JIA receiving immunosuppressive and genetically engineered biologic drugs belong to the high-risk group for the development of bacterial and viral infections, including those administered by preventive vaccines. **Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of 13-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) in children with JIA. **Methods.** In a prospective open-label comparative study, the efficacy of vaccination was determined by the level of specific anti-pneumococcal antibodies (anti-SPP)IgG to *Streptococcus pneumoniae* in the blood serum in patients with JIA. The safety of vaccination was assessed by determining a high-sensitivity C-reactive protein and S-100 protein as well as by the number of adverse events, by recording the number of infections of the upper respiratory tract and pneumonias, by the number of joints with active arthritis. Vaccination with 13-valent PPV was performed subcutaneously with one dose of 0.5 ml during therapy of the main disease with methotrexate or etanercept or 3 weeks before the appointment of methotrexate or etanercept. Patients were followed up for 1 year. **Results.** The study included 42 children with JIA: 21 with JIA in the active phase of the disease, 21 in remission of the disease. As a result of vaccination, the level of anti-pneumococcal antibodies (anti-SPP)IgG increased in the group of children with JIA in the active phase from 26.1 (14.3; 52.1) to 73.0 (52.5; 156.0) mg/l ($p = 0.001$), with JIA in remission — from 27.4 (18.2; 59.1) to 54.6 (35.3; 96.0) mg/l ($p = 0.029$). The concentration of the predictor of S-100 protein high activity after vaccination was not increased ($p = 0.192$). JIA aggravation episodes were not fixed in any patient. Serious adverse events were not observed during the trial. **Conclusion.** The vaccination of children with JIA with 13-valent PPV is highly effective, not accompanied by exacerbation/increase in the activity of the disease and the development of serious adverse events.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vaccination, antibodies to pneumococcus, pneumococcal vaccine, children.

(For citation): Alexeeva Ekaterina I., Soloshenko Margarita A., Dvoryakovskaya Tatiana M., Lomakina Olga L., Denisova Rina V., Isaeva Kseniya B., Karasyova Anna V. Efficacy and Safety of Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Preliminary Results of a Prospective Open-Label Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 142–147. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1715

Дополнительные исходы исследования

Влияние вакцинации на активность ЮИА оценивали по динамике лабораторных и клинических показателей через 1 мес после вакцинации в сравнении с исходными значениями:

- концентрации белка S100 в сыворотке крови;
- концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови;
- числа суставов с активным артритом;
- частоты возникновения инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей.

Методы регистрации исходов

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории ННПЦЗД. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VacciZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания). Уровень белка S100 определяли методом иммуноферментного анализа с применением коммерческого набора Buhlmann MRP8/14 ELISA (Buhlmann Laboratories AG., Швейцария). За нормы принимались показатели от 0 до 150 мкг/л. Концентрация высокочувствительного СРБ определялась методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay Test Kit (Biomera Inc., США, Калифорния). Нормальными считали значения показателя от 0 до 5 мг/л.

Клинические показатели

Активный артрит устанавливали при наличии припухших суставов, суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, при длительной утренней скованности. Подсчитывали число суставов с активным артритом.

Ремиссию ЮИА как критерий включения в исследование устанавливали согласно критериям C. Wallace [7]:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный уровень скорости оседания эритроцитов и/или концентрации СРБ;

- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале);
- утренняя скованность < 15 мин.

Проводился анализ частоты инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей в течение 12 мес до (ретроспективная фаза) и после (проспективная фаза) вакцинации.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ННПЦЗД (протокол № 1 от 23.01.2015). Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Для переменных с количественными данными в качестве описательной статистики использовалась медиана (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения двух независимых выборок с распределением, отличным от нормального, применяли тест Манна–Уитни. Для сравнения двух связанных выборок (значения до/после) использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование было включено 42 пациента (30 девочек; 71%) с ЮИА, из них 21 ребенок с активной стадией заболевания, 21 — в ремиссии. Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 1,5 до 15 лет, длительность болезни — от 3 мес до 7 лет (табл. 1). У всех пациентов, включенных в исследование, диагностировали ЮИА без системных проявлений: олигоартрит в стадии ремиссии — более чем у половины пациентов, в стадии обострения — у 2/3; полиартрит — у половины пациентов в стадии ремиссии, у 1/4 — в стадии обострения.

В группе больных ЮИА в стадии ремиссии 11 детей получали метотрексат, 10 — этанерцепт. Медиана длительности ремиссии составила 12 мес (6; 18) (min — 6 мес, max — 3 года); медиана длительности терапии метотрексатом/этанерцептом — 15 мес (6; 25) (min — 6 мес, max — 30 мес). На момент включения в исследование у всех пациентов была зарегистрирована ремиссия заболевания по критериям C. Wallace.

Таблица 1. Характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом

Table 1. Characteristics of patients with JIA

Показатель	ЮИА в стадии ремиссии, n = 21	ЮИА в стадии обострения, n = 21
Девочки, абс.	16	14
Возраст, годы	6 (3; 9)	4 (3; 10)
Длительность ремиссии, мес.	12 (6; 18)	-
Длительность терапии, мес.	15 (6; 25)	-
Диагноз, абс. (%)		
олигоартрикулярный ЮИА	11 (52)	16 (76)
полиартрикулярный ЮИА	10 (48)	5 (24)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis.

В группе больных ЮИА в стадии обострения с активным суставным синдромом медиана числа припухших суставов составила 2 (1; 4), числа суставов с болью при пальпации и движении — 2 (1; 3), числа суставов с функциональной недостаточностью — 2 (1; 4). Длительность утренней скованности достигала 45 мин (15; 60). Пациентам этой группы через 3 нед после вакцинации была инициирована следующая терапия: 8 детям — метотрексат, 13 — этанерцепт.

Основные результаты исследования

Уровень антител у пациентов в обострении и ремиссии ЮИА перед вакцинацией не различался ($p = 0,772$). Через 4 нед после вакцинации зарегистрировано более чем двукратное увеличение уровня антипневмококковых антител: в группе больных в ремиссии заболевания с 27,4 (18,2; 59,1) до 54,6 (35,3; 96,0) мг/л, в группе больных с ЮИА в стадии обострения с 26,1 (14,3; 52,1) до 73,0 (52,5; 156) мг/л (рис. 1).

Анализ вакцинального ответа у пациентов, находившихся в стадии ремиссии, получавших метотрексат/этанерцепт, показал, что у детей, лечившихся иммунодепрессантами, исходный уровень антипневмококковых

антител был ниже, чем у больных, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α (рис. 2).

Дополнительные результаты исследования

Лабораторные показатели активности заболевания

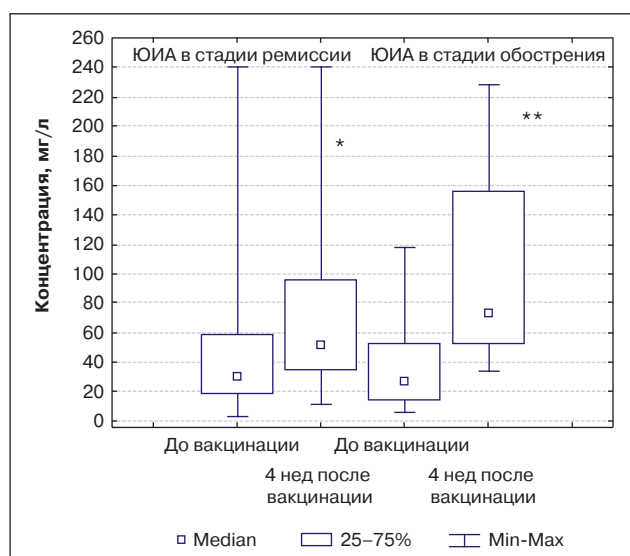
Исходная сывороточная концентрация СРБ у всех пациентов в ремиссии ЮИА была в пределах нормы (табл. 2). Через 4 нед после вакцинации уровень СРБ у больных этой группы также оставался в пределах нормальных значений. В группе детей, находившихся до вакцинации в обострении заболевания, на фоне терапии метотрексатом/этанерцептом отмечено существенное снижение сывороточной концентрации СРБ. После вакцинации не выявлено повышения концентрации белка S100 ни у пациентов, находящихся в стадии ремиссии, ни у детей, которых вакцинировали в стадии обострения ЮИА (см. табл. 2).

Клинические показатели активности заболевания

Анализ безопасности вакцинации 13-валентной ППВ пациентов с ЮИА в стадии ремиссии и обострения показал, что обострения/повышения активности болезни

Рис. 1. Динамика изменения содержания антипневмококковых антител IgG

Fig. 1. Dynamic pattern of the content of anti-SPP IgG in patients with JIA in the acute phase



Примечание. * — $p = 0,029$, ** — $p = 0,001$ при сравнении с исходным значением (до вакцинации). ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.
Note. * $p = 0,029$, ** $p = 0,001$ when compared with the baseline value (before vaccination).

Таблица 2. Маркеры активности воспаления

Table 2. Markers of inflammation levels

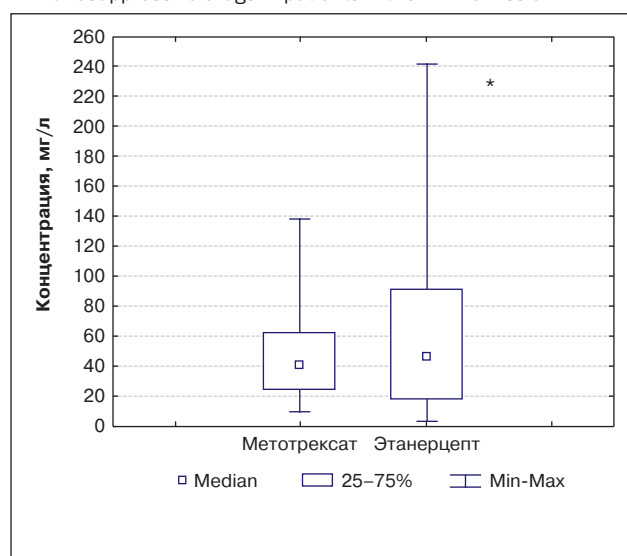
Показатель	ЮИА в стадии ремиссии, $n = 21$		p	ЮИА в стадии обострения, $n = 21$		p
	До вакцинации	Через 4 нед		До вакцинации	Через 4 нед	
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,11 (0,10; 0,13)	0,10 (0,10; 0,19)	0,671	4,0 (1,0; 7,0)	0,1 (0,1; 2,0)	0,019
Белок S100, мкг/л	2,6 (1,3; 9,6)	1,7 (0,9; 2,9)	0,192	3,2 (2,5; 4,6)	2,0 (1,3; 4,5)	0,213

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis

Рис. 2. Содержание антипневмококковых антител IgG у больных ЮИА в стадии ремиссии на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами

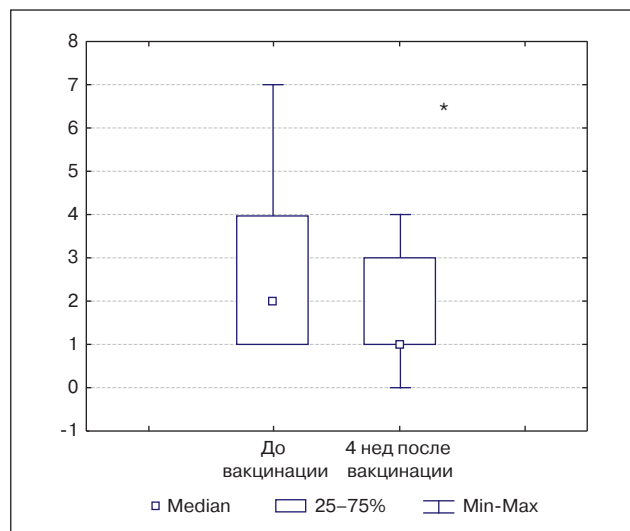
Fig. 2. The content of anti-SPP IgG during therapy with immunosuppressive drugs in patients with JIA in remission



Примечание. * — $p = 0,01$ при сравнении с показателем в группе больных, получавших метотрексат. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.
Note. * $p = 0,01$ when compared with the indicator in the group of patients receiving methotrexate.

Рис. 3. Число суставов с активным артритом у пациентов с ЮИА в стадии обострения (до вакцинации)

Fig. 3. The number of joints with active arthritis in patients with JIA in remission (before vaccination)



Примечание. * — $p = 0,001$ при сравнении с исходными (до вакцинации) значениями показателя.

Note. * $p = 0.001$ when compared with the baseline (before vaccination) indicator values.

не зарегистрировано ни у одного пациента. Через 4 нед после вакцинации число суставов с активным артритом у пациентов в стадии ремиссии соответствовало нулю, у пациентов в стадии обострения (до вакцинации) — уменьшилось ($p = 0,001$), что связано с противовоспалительным действием назначенных через 3 нед после вакцинации метотрексата/этанерцепта (рис. 3).

Анализ частоты инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей до и через 12 мес после вакцинации показал ее статистически значимое снижение. В группе ЮИА в стадии ремиссии заболевания этот показатель составлял 4 (3; 7) случая в год, после вакцинации отмечено его снижение до 2 (1; 2) ($p = 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе детей с обострением заболевания: до вакцинации медиана числа случаев инфекции ЛОР-органов составляла 4 (3; 4), в течение 12 мес после вакцинации показатель снизился до 1 (1; 2) случая ($p = 0,001$). Пневмония и/или бронхит в течение 1 года после вакцинации не зарегистрированы ни у одного больного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют о значимом повышении уровня антител против пневмококка у всех больных ЮИА в стадии ремиссии и обострения. При этом нарастания маркеров активности воспаления не происходило.

Обсуждение основного результата исследования

Иммунизация пневмококковой вакциной рекомендована всем больным ревматическими заболеваниями [8]. Результаты многочисленных исследований подтверждают эти рекомендации, а также эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка [9, 10]. Очевидно,

что необходимо информировать врачей о необходимости вакцинации пациентов с ЮИА в соответствии с рекомендациями EULAR [5]. В России существует мнение об опасности вакцинации, большой частоте поствакцинальных осложнений, неэффективности вакцинации на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, хотя в отечественных публикациях эта проблема освещена недостаточно [11].

Предварительные результаты нашего исследования демонстрируют хорошую клиническую эффективность 13-валентной ППВ у больных ЮИА, которая проявляется достаточным иммуногенным ответом у всех пациентов, в т.ч. и в группе, длительно получавшей метотрексат/этанерцепт. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Kapetanovic и соавт. [12], в котором участвовали 149 больных ревматоидным артритом. Максимальный поствакцинальный ответ на штаммы пневмококка 23F и 6B зарегистрирован у пациентов, получавших монотерапию анти-TNF (инфликсимаб, этанерцепт), по сравнению с теми, кто лечился ГИБП с метотрексатом или только метотрексатом.

В нашем исследовании низкий уровень антител был зарегистрирован у пациентов, получавших метотрексат. Результаты собственного исследования соответствуют данным других работ, свидетельствующих о значительном ингибирующем влиянии метотрексата на иммунный ответ после вакцинации [13, 14]. Вместе с тем, у всех детей, включенных в наше исследование, антитела к пневмококку значимо превышали исходные более чем в 2 раза.

Результаты некоторых исследований у пациентов с ревматическими заболеваниями показывают, что не всегда удается добиться достаточной концентрации антипневмококковых антител, особенно в отдаленные сроки [15]. В этой связи высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок [16]. Обращает на себя внимание отсутствие какого-либо негативного влияния иммунизации на течение основного заболевания, что подтверждено отсутствием повышения концентрации предикторов воспаления (белка S100 и высокочувствительного СРБ) в ответ на вакцинацию. Данное обстоятельство свидетельствует о возможности вакцинации детей с ЮИА как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса с последующим назначением иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов. Последнее указывает на возможность лучшего контроля течения болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций обеспечивает приверженность к противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Ограничения исследования

На результаты исследования мог отрицательно повлиять небольшой объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о безопасности применения 13-валентной ППВ у больных ЮИА. Для более детальной оценки эффективности и безопасности вакцины в зависимости от сроков иммунизации необходимы дальнейшие клинические исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка».

FINANCING SOURCE

The study has been carried out with the financial support of the League for Assistance to Clinical Trials and Protection of Pharmaceutical Market Participants.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, А. В. Карасёва подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alekseeva — obtaining research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Tatiana M. Dvoryakovskaya — obtaining research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

Rina V. Denisova — obtaining research grants from pharmaceutical companies Roche, Centocor, Novartis.

Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina, Kseniya B. Isaeva, Anna V. Karasyova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

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., Баранов А.А. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. Баранова А.А. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF, Baranov AA. *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. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 78–94. [Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current pediatrics*. 2015;14(1):78–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
3. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
4. Файнгерц Г.Б., Шамшева О.В., Горбунов М.А., и др. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинации против гриппа детей с хронической соматической патологией // *Детские инфекции*. — 2006. — Т. 5. — № 4 — С. 41–43. [Faingerts GB, Shamsheva OV, Gorbunov MA, et al. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie vaktsinatsii protiv grippa detei s khronicheskoi somaticheskoi patologiei. *Detskie infektsii*. 2006;5(4):41–43. (In Russ).]
5. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
6. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–39. doi: 10.1002/acr.21641.
7. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
8. 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.
9. Consolaro A, Calandra S, Robbiano C, Ravelli A. Treating juvenile idiopathic arthritis according to JADAS-based targets. *Ann Paediatr Rheumatol*. 2014;3(1):4–10. doi: 10.5455/apr.031720141940.
10. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
11. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomized controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
12. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
13. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
14. Bengtsson C., Kapetanovich M.C., Kallberg H. et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1831–1833. doi: 10.1136/ard.2010.129908.
15. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
16. 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;59(34):1102–1106.

М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, Л.С. Снегирёва, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

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

Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

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

Статья поступила: 12.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

148

Актуальным остается вопрос терапии у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) при непереносимости или недостаточной эффективности метотрексата. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с полиартикулярным ЮИА. **Методы.** В ретроспективном исследовании изучали результаты применения тоцилизумаба у пациентов с активным полиартикулярным ЮИА (≥ 5 активных суставов), резистентных к предшествующей терапии метотрексатом или комбинацией метотрексата с другими небиологическими болезнью-модифицирующими противовоспалительными препаратами. **Результаты.** Проанализированы данные 40 детей (83% девочки) с медианой дебюта полиартикулярного ЮИА 4,8 (2,9; 8,1) года и интервалом между дебютом заболевания и началом терапии тоцилизумабом 5,7 (1,8; 8,5) года. Тоцилизумаб применяли в виде внутривенных инфузий по 8 мг/кг (при весе ≥ 30 кг) или 10 мг/кг (при весе < 30 кг) каждые 4 нед. Длительность терапии тоцилизумабом, в т.ч. в виде монотерапии у 5 (13%) детей, составила 1109 сут (452; 1542). Стадии неактивного заболевания (по критериям С. Wallace, 2004) через 6 мес терапии тоцилизумабом достигли 6 (15%) пациентов, через 42 мес — 32 (80%). У 3 пациентов тоцилизумаб был отменен по причине стойкой ремиссии. Через 6 мес лечения отмечено выраженное снижение скорости оседания эритроцитов, концентрации С-реактивного белка, числа лейкоцитов и тромбоцитов (во всех случаях $p < 0,001$) до нормальных значений, сохранявшееся на протяжении всего периода применения препарата. Предикторами достижения статуса неактивного заболевания были исходное (на момент начала терапии тоцилизумабом) число лейкоцитов периферической крови $< 9,0 \times 10^9/\text{л}$ [относительный риск (ОР) 1,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9–4,6] и отсутствие предшествующей биологической терапии (ОР 1,92; 95% ДИ 0,9–4,6). Наиболее частыми побочными эффектами терапии тоцилизумабом были транзиторная гиперхолестеринемия (у 13), гипертриглицеридемия (у 4), транзиторная нейтропения II степени (у 1). **Заключение.** Продemonстрирована долгосрочная эффективность и относительная безопасность тоцилизумаба у детей с полиартикулярным ЮИА.

Ключевые слова: дети, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб, интерлейкин 6.

(Для цитирования: Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Лихачева Т.С., Снегирёва Л.С., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 148–155. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно определению, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, продолжительностью более 6 мес, которое начинается в возрасте до 16 лет [1]. ЮИА представлен несколькими подтипами, которые отличаются друг от друга по эпидемиологическим и клиническим характеристикам, подходам к терапии и прогнозу [2, 3].

По распространенности полиартикулярный ЮИА занимает второе (после олигоартикулярного) место среди всех вариантов ЮИА [4]. Прогноз полиартрита следует расценивать как достаточно серьезный: он зави-

сит от множества факторов, таких как возраст дебюта болезни, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), поражение тазобедренных и лучезапястных суставов, степень воспалительной активности [3]. Только половина пациентов с полиартикулярным ЮИА может достигать ремиссии без применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3]. Согласно действующим рекомендациям Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011), при неэффективности терапии метотрексатом препаратами первой линии являются ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , а при их неэффективности рассматривается вариант смены на другой ингибитор TNF α либо

блокатор костимуляции лимфоцитов (абатацепт) [5]. Для пациентов с полиартикулярным ЮИА без прогностически неблагоприятных факторов риска, не отвечающих на терапию метотрексатом более 3 мес, в качестве ГИБП первой линии большинством экспертов (84%) предложены ингибиторы TNF α . Однако до 57% экспертов высказали пожелание использовать в качестве препаратов первой линии другие (не ингибиторы TNF α) классы ГИБП [6].

Место тоцилизумаба в терапии детей с полиартикулярным ЮИА в настоящее время не определено международными рекомендациями, поскольку он был одобрен для применения в педиатрической практике уже после опубликования вышеуказанных рекомендаций. По данным немецкого регистра Biker, в рамках которого проводится мониторинг эффективности различных ГИБП, используемых в терапии полиартикулярного ЮИА, не показано различий между этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом в достижении улучшения по критериям АКР_{педи} [7].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с полиартикулярным ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- полиартикулярный ЮИА с наличием не менее 5 активных суставов (РФ-позитивный и РФ-негативный полиартриты, распространяющийся олигоартрит);

- недостаточная эффективность (неспособность достижения как минимум 50% улучшения согласно критериям АКР_{педи}) и/или непереносимость парентерального метотрексата в дозе 15 мг/м² в неделю либо комбинации метотрексата с другим болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами.

Критерии не включения:

- наличие признаков системного артрита в дебюте заболевания.

Источники данных

Проанализированы истории болезни пациентов с суставными формами ЮИА, госпитализированных в педиатрическое отделение № 3 клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург). Период учета данных — 2010–2015 гг. Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [2].

Исходы исследования

Основной исход исследования: достижение статуса неактивного заболевания у детей с ЮИА на фоне терапии тоцилизумабом. Оценивались сроки и возможность достижения статуса неактивного заболевания по критериям С. Wallace [8], а также достижение статуса «низкая активность заболевания» согласно критериям А. Consolaro [9].

Дополнительные исходы исследования: динамика показателей активности болезни (число активных суставов, уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов; скорость

Mikhail M. Kostik, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Tatyana S. Likhacheva, Ludmila S. Snegireva, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

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

The Use of Tocilizumab in 40 Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: the Results of a Retrospective Study

Background. The issue of a therapy of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) with intolerance or insufficient effectiveness of methotrexate remains actual. **Objective:** Our aim was to study the efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular JIA. **Methods.** In a retrospective study, we studied the results of the use of tocilizumab in patients with active polyarticular JIA (≥ 5 active joints) resistant to prior therapy with methotrexate or a combination of methotrexate with other nonbiologic disease-modifying anti-inflammatory drugs. **Results.** The data of 40 children (83% girls) with the onset median of polyarticular JIA of 4.8 (2.9, 8.1) years and the interval between the disease onset and the initiation of tocilizumab therapy of 5.7 (1.8, 8.5) years was analyzed. Tocilizumab was used as an intravenous infusion of 8 mg/kg (with a weight ≥ 30 kg) or 10 mg/kg (with a weight < 30 kg) every 4 weeks. The duration of tocilizumab monotherapy in 5 (13%) children was 1,109 days (452; 1,542). The stages of inactive disease (according to the criteria of C. Wallace, 2004) in 6 months of tocilizumab therapy reached 6 (15%) patients, in 42 months — 32 (80%) patients. In 3 patients, tocilizumab was canceled due to persistent remission. After 6 months of treatment, there was a marked decrease in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein concentration, number of leukocytes and platelets (in all cases, $p < 0.001$) to normal values, which persisted throughout the whole period of drug administration. Predictors for achieving inactive disease were the initial (at the onset of tocilizumab therapy) number of peripheral blood leukocytes $< 9.0 \times 10^9/l$ [relative risk (RR) 1.92; 95% confidence interval (CI) 0.9–4.6] and the absence of prior biological therapy (RR 1.92, 95% CI 0.9–4.6). The most frequent side effects of tocilizumab therapy were transient hypercholesterolemia (in 13), hypertriglyceridemia (in 4), transient grade II neutropenia (in 1). **Conclusion.** The long-term efficacy and relative safety of tocilizumab in children with polyarticular JIA have been showed.

Key words: children, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, interleukin 6.

(For citation: Kostik Mikhail M., Chikova Irina A., Isupova Eugenia A., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Likhacheva Tatyana S., Snegireva Ludmila S., Gaidar Ekaterina V., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. The Use of Tocilizumab in 40 Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: the Results of a Retrospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 148–155. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716)

оседания эритроцитов, СОЭ; концентрация С-реактивного белка, СРБ), изменение сопутствующей противоревматической терапии с первой инфузии тоцилизумаба к моменту последнего визита, липидного профиля, а также возникновение нежелательных явлений на фоне терапии. Гиперхолестеринемия определялась как любое повышение уровня соответствующего показателя выше верхней границы нормы локальной лаборатории для соответствующего возраста (3,7 ммоль/л для детей в возрасте до 5 лет, 4,4 ммоль/л — для 5–10-летних, 5,18 ммоль/л — для детей старше 10 лет). Гипертриглицеридемия определялась как любое повышение уровня триглицеридов сыворотки выше 1,69 ммоль/л. Уровни холестерина и триглицеридов определялись натощак перед введением тоцилизумаба.

Клиническая и лабораторная оценка динамики заболевания проводилась непосредственно до начала терапии тоцилизумабом и далее каждые 6 мес.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государ-

ственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных представлено в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения значений связанных количественных переменных использовали тест Вилкоксона, для связанных качественных переменных — критерий МакНемара. При анализе факторов, ассоциированных с достижением ремиссии и низкой активности заболевания, применяли регрессионную модель Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Были проанализированы результаты терапии 40 пациентов с активным полиартикулярным ЮИА. Группа пред-

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы ($n = 40$)

Table 1. Characteristics of the study group ($n = 40$)

Параметр	Значение
Девочки, абс. (%)	33 (83)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4,8 (2,9; 8,1)
Число активных суставов, абс.	16 (6; 26)
Тип артрита, абс. (%) распространяющийся олигоартрит полиартрит	6 (15) 34 (85)
Гемоглобин, г/л	123 (112; 126)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,1 (7,2; 10,2)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	372 (306; 450)
СОЭ, мм/ч	29 (11; 48)
СРБ, мг/л	14,4 (3,0; 45,0)
Увеит (активный или в ремиссии), абс. (%)	5 (13)
Терапия*, абс. (%): НПВП системные глюкокортикостероиды метотрексат циклоsporин А лефлуномид метотрексат + циклоsporин А метотрексат + лефлуномид	26 (65) 14 (35) 37 (93) 7 (18) 9 (23) 6 (15) 9 (23)
Предшествующая (в анамнезе) терапия ГИБП, абс. (%): один ГИБП два ГИБП: • блокатор TNF α • абатацепт	21 (53) 10 (25) 11 (28) 5 (13) 6 (15)
Возраст начала терапии тоцилизумабом, лет	11,5 (8,5; 14,3)
Длительность ЮИА*, годы	5,7 (1,8; 8,5)
Длительность терапии тоцилизумабом, сут min-max, сут	1109 (452; 1542) 184–2142

Примечание. * — на момент начала терапии тоцилизумабом. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СРБ — С-реактивный белок, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. * — at the onset of tocilizumab therapy. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, СРБ — C-reactive protein, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, ГИБП — genetically engineered biologic drugs.

ставлена пациентами с большим временным промежутком между возрастом дебюта ЮИА и началом терапии тоцилизумабом (табл. 1). Увеит был у 5/40 (13%) пациентов: в длительной ремиссии (не менее 12 мес) к моменту назначения тоцилизумаба — у 3, в активной фазе — у 2. Пациенты имели высокую лекарственную нагрузку. Системные глюкокортикостероиды получали 14/40 (35%) пациентов, комбинированную терапию небиологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами — 15/40 (38%).

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию тоцилизумабом в дозе 10 мг/кг массы тела (при весе < 30 кг) или 8 мг/кг (при весе ≥ 30 кг) внутривенно капельно каждые 4 нед. Медиана продолжительности терапии составила 3 года, а максимальная продолжительность терапии — 6 лет. Пациенты соблюдали график инфузий; случаев отмены препарата по желанию пациента не зафиксировано.

Основные результаты исследования

Неактивное заболевание было достигнуто у 5/33 (15%) пациентов через 6 мес от начала терапии и 8/10 (80%) к последнему известному визиту (42 мес). У 3/40 (8%) пациентов тоцилизумаб был отменен по причине стойкой ремиссии после не менее чем 2 лет терапии. Через 6 мес от начала терапии тоцилизумабом у 8/33 (24%) пациентов была достигнута низкая активность заболевания, к 42 мес терапии — у 9/10 (90%). У 2/40 (5%) пациентов тоцилизумаб был отменен: в одном случае через 3 мес по причине участвовавших инфекционных заболеваний, в другом — через 6 мес по причине активного течения увеита.

Дополнительные результаты исследования

На фоне терапии в течение первых 6 мес были полностью отменены нестероидные противовоспалительные препараты, системные глюкокортикостероиды, циклоsporин А. Доля пациентов, получавших комбинированную терапию небиологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, снизилась с 15/40 (38%) до 1 (3%); доля пациентов, получавших метотрексат, — с 37/40 (93%) до 30 (75%), получавших лефлуномид — до 1 (3%). Отмена второго небиологического болезньюмодифицирующего противоревматического препарата, системных глюкокортикостероидов, циклоспорина А, нестероидных противовоспалительных препаратов была связана с достижением ремиссии,

отмена метотрексата — с достижением ремиссии (у 4) или его непереносимостью (у 2), проявляющейся тошнотой/рвотой.

Монотерапию тоцилизумабом получали 5/40 (13%) пациентов (табл. 2).

На фоне терапии тоцилизумабом была зафиксирована положительная динамика значений основных показателей активности ЮИА: числа активных суставов, уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, концентрации СРБ (табл. 3). Следует отметить диссоциацию в скорости снижения клинических и лабораторных параметров активности ЮИА: нормализация гуморальной активности заболевания (уровни СОЭ и СРБ) происходила быстрее нормализации числа активных суставов. Медиана времени до достижения низкой активности заболевания (число активных суставов 1) была равна 12 (12; 27) мес, а медиана времени до достижения ремиссии (число активных суставов 0) — 18 (12; 24) мес. На фоне терапии тоцилизумабом отмечено увеличение исходно практически неизменных уровней гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов (см. табл. 3). Динамика уровня общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови натощак представлена в табл. 4. Однократный эпизод гиперхолестеринемии был зафиксирован у 13 пациентов, гипертриглицеридемии — у 4.

Предикторы клинической эффективности терапии

Независимыми предикторами достижения статуса «неактивное заболевание» были число лейкоцитов периферической крови < $9,0 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 1,92; 95% ДИ 0,9–4,6) и отсутствие предшествующей биологической терапии (ОР 1,92; 95% ДИ 0,9–4,6). Предиктором достижения статуса «низкая активность заболевания» было отсутствие опыта предшествующей биологической терапии (ОР 2,4; 95% ДИ 1,3–6,7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На фоне терапии тоцилизумабом отмечалась отчетливая положительная динамика клинических и лабораторных показателей активности, неактивное заболевание было достигнуто у 61% пациентов, у 3 пациентов удалось отменить тоцилизумаб по причине стойкой ремиссии.

Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании продемонстрирована эффективность тоцилизумаба у пациентов с полиартрикулярным

Таблица 2. Дополнительные исходы терапии тоцилизумабом
Table 2. Additional outcomes of tocilizumab therapy

Терапевтический показатель		Абс. (%)
Исходы терапии	Недостаточная эффективность по артриту	5/40 (13)
	Недостаточная эффективность по увеиту	2/40 (5)
	Нежелательные явления (инфекционные заболевания)	1/40 (3)
	Получают на момент последнего визита время	29/40 (73)
Терапия (на момент последнего визита)	Нестероидные противовоспалительные препараты	0
	Системные глюкокортикостероиды	0
	Тоцилизумаб (монотерапия)	5 (15)
	Тоцилизумаб + метотрексат	30 (75)
	Тоцилизумаб + лефлуномид	2 (5)
	Тоцилизумаб + метотрексат + лефлуномид	1 (3)

Таблица 3. Динамика активности ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом
Table 3. Dynamics of the activity of juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy

Показатель	Исходно (n = 40)	6 мес (n = 36)	12 мес (n = 28)	18 мес (n = 24)	24 мес (n = 20)	30 мес (n = 19)	36 мес (n = 16)	42 мес (n = 14)
Число акт. суставов	16 (6; 26)	4 (2; 11)	1 (0; 5)	2 (0; 5)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 0)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005
Гемоглобин, г/л	123 (112; 126)	129 (120; 133)	131 (126; 140)	135 (128; 142)	133 (127; 138)	130 (124; 140)	133 (123; 143)	137 (129; 147)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,002	0,008
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,1 (7,2; 10,2)	5,6 (4,7; 7,2)	5,5 (5,0; 6,0)	5,4 (4,9; 7,2)	5,4 (4,8; 7,7)	5,7 (4,9; 6,5)	6,1 (5,4; 7,9)	5,7 (5,1; 7,1)
p	-	0,001	0,001	0,005	0,03	0,03	0,07	0,07
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	372 (306; 450)	258 (189; 322)	248 (206; 285)	254 (206; 299)	248 (210; 282)	220 (191; 265)	253 (199; 293)	262 (248; 319)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004	0,11
СО ₂ , мм/ч	29 (11; 48)	3,0 (2; 5)	3,0 (2; 5)	3,0 (2; 5)	2,0 (2; 3)	2,0 (2; 3)	2,0 (2; 3)	2,0 (2; 2)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,008
СРБ, мг/л	14,4 (7,5; 44,2)	0,5 (0,3; 2,4)	0,4 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,2; 0,5)	0,6 (0,2; 3,2)	0,4 (0,6; 1,3)	0,4 (0,3; 0,5)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004	0,003
Ремиссия, абс. (%)	0	5/33 (15)	10/27 (37)	10/21 (48)	12/19 (63)	11/18 (61)	9/15 (60)	8/10 (80)
p*	-	0,016	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Низкая активность ЮИА, абс. (%)	0	8/33 (24)	14/27 (52)	10/21 (48)	13/19 (68)	13/18 (72)	12/15 (80)	9/10 (90)
p*	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание. Значения p имеют отношение к сравнению данного показателя с исходным: p — парный критерий Вилкоксона для количественных признаков, p* — критерий МакНемара для качественных признаков. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.
Note. P values are related to the comparison of this indicator with the baseline one: p — paired Wilcoxon test for polygenic characters, p* — McNemar test for oligogenic characters. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis.

Таблица 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии тоцилизумабом
Table 4. Dynamics of lipid metabolism indicators during tocilizumab therapy

Показатель	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
Холестерин, ммоль/л	4,4 (4,0; 4,8)	4,8 (4,6; 5,5)	4,5 (4,1; 4,9)	4,5 (3,8; 5,0)	4,2 (3,9; 4,9)	4,2 (3,9; 5,1)	4,2 (3,9; 4,7)
гиперхолестеринемия, абс. (%)	11/23 (49)	13/15 (87)	8/13 (62)	5/8 (63)	4/10 (40)	5/11 (46)	3/7 (43)
Триглицериды, ммоль/л	0,90 (0,64; 1,00)	1,00 (0,70; 1,16)	1,00 (0,77; 1,40)	1,20 (0,72; 1,40)	1,35 (0,66; 1,60)	1,08 (0,90; 1,26)	0,70 (0,66; 0,90)
гипертриглицеридемия, абс. (%)	0/14 (0)	2/10 (20)	3/8 (38)*	2/7 (29)	4/7 (57)*	1/6 (17)	0/4 (0)

Примечание. * — p < 0,05, рассчитано по отношению к исходным данным с помощью критерия МакНемара.
Note. * — p < 0,05, calculated with respect to the initial data using the McNemar test.

вариантом ЮИА. Как показано в предыдущих исследованиях, тоцилизумаб имеет сопоставимые эффективность и профиль безопасности по сравнению с этанерцептом и адалимумабом — препаратами, широко используемыми в детской ревматологической практике [7].
При оценке эффективности стоит отметить, что особенностью исследуемой нами группы пациентов с ЮИА является сравнительно большой промежуток между дебютом заболевания и началом терапии тоцилизумабом. Основными причинами этого следует считать поздний старт терапии ГИБП, а также то, что зачастую тоцилизумаб как препарат с другим механизмом действия используется в качестве терапии второй, третьей, а иногда и четвертой линии (после блокаторов TNF α,

блокатора костимуляции Т лимфоцитов). В нашей группе у 1/4 пациентов тоцилизумаб был вторым, еще у 1/4 — третьим ГИБП. Таким образом, до терапии тоцилизумабом доходят пациенты со значимыми функциональными и рентгенологическими изменениями суставов, а также пациенты с определенным опытом фармакорезистентности не только к метотрексату, но к одному или нескольким ГИБП, что может объяснять относительно низкий по сравнению с другими ГИБП процент пациентов, достигших стадии неактивного заболевания [10–12].
В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) ситуация выглядит значительно лучше как в плане ответа по критериям АКР_{педи}, так и относительно меньшей продолжительности заболевания и опыта пред-

шествующей терапии ГИБП [13, 14]. В исследовании CHERISH (A Study of Tocilizumab in Patient With Active Polyarticular Juvenile idiopathic arthritis, NCT 00988221) всего 32% пациентов имели опыт предшествующей терапии ГИБП, т.е. 68% детей были ГИБП-наивными. В этом исследовании продемонстрирован наилучший ответ по критериям АКР_{педи} как при сравнении с другими исследованиями по эффективности тоцилизумаба, так и при сравнении с другими ГИБП [14]. Также было показано, что ГИБП-наивные пациенты имели лучшие показатели ответа в сравнении с теми, кто имел предшествующий опыт терапии ГИБП [14]. В нашем исследовании доля ГИБП-наивных пациентов была ниже и составила чуть меньше половины пациентов, тогда как в регистре Biker, отражающем реальную клиническую практику Германии, доля ГИБП-наивных пациентов в группе получавших тоцилизумаб была еще меньше — 18,9% пациентов.

Следует отметить, что не всегда результаты РКИ можно экстраполировать в реальную клиническую практику. В РКИ включаются пациенты, удовлетворяющие большому перечню условий. Так, например, в РКИ, как правило, запрещено включать пациентов, имевших опыт терапии более чем одним ГИБП. Проблема отбора пациентов в РКИ обсуждается многими учеными: в силу «рафинированности» отбора пациенты в РКИ представляют собой выборку, мало напоминающую пациентов из реальной клинической практики. В РКИ редко включаются тяжелые пациенты, с большим опытом предшествующей генно-инженерной терапии, получающие среднетерапевтические или высокие дозы стероидов, а также пациенты с различной коморбидностью. К сожалению, в ретроспективных исследованиях, построенных на реальной клинической практике, часто оценка эффективности того или иного препарата основана на нерепрезентативных выборках. В нашей группе доля пациентов, достигших ремиссии, была ниже, чем в РКИ, а сроки достижения неактивного заболевания были достаточно велики, вероятнее всего, по причине, указанной выше.

Основные факторы, почему тоцилизумаб зачастую оказывается последним в списке ГИБП, связаны с тем, что тоцилизумаб относительно недавно получил официальные показания к применению в педиатрии. Вторая, не менее веская причина состоит в том, что официальные международные рекомендации по терапии суставных форм ЮИА датируются 2011 годом, а реально содержат информацию по 2010 год включительно [5], хотя в то время тоцилизумаб еще не имел педиатрических показаний, результаты международного РКИ CHERISH не были опубликованы и, как следствие, тоцилизумаб не мог войти в рекомендации 2011 года.

Несмотря на накопление опыта по применению ГИБП в педиатрии, до сих пор не было пересмотра официальных рекомендаций, представленных международным профессиональным сообществом, соответственно, место тоцилизумаба в терапии ЮИА до сих пор не определено. По данным немецкого регистра Biker, тоцилизумаб как препарат первой линии использовался всего в 2,3% случаев, занимая последнюю позицию в списке ГИБП, при этом пациенты, получавшие тоцилизумаб в качестве

препарата первой и последующих линий терапии, имели наиболее высокие показатели активности по индексу JADAS10. Таким образом, врачи оставляют этот препарат «про запас» для самых тяжелых пациентов [7]. Однако, несмотря на исходно более высокие показатели активности, тоцилизумаб показал сопоставимую эффективность с другими ГИБП и лучшие показатели комплаентности по сравнению с этанерцептом и адалимумабом [7]. В нашей клинике тоцилизумаб как первый ГИБП для терапии пациентов с полиартикулярным ЮИА используется несколько чаще — примерно в 5% случаев. В настоящем исследовании также показана высокая комплаентность пациентов к терапии тоцилизумабом. Тоцилизумаб продемонстрировал низкие показатели отмены по причинам неэффективности. При сравнении доли пациентов, отменивших ГИБП по причине неэффективности, адалимумаб (22%, отношение шансов 4,89) превосходил тоцилизумаб (12%). Наилучшие показатели «выживаемости» терапии были у тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом (ОР 2,82) и адалимумабом (ОР 4,71). У тоцилизумаба оказались наименьшие показатели по отмене, связанной с непереносимостью препарата, и меньшее количество нежелательных и серьезных нежелательных явлений по сравнению с этанерцептом [7].

Возвращаясь к вопросу о стартовом ГИБП, следует затронуть не менее важный вопрос о переключении между ГИБП, который российскими исследователями стал подниматься сравнительно недавно: в качестве препарата первой линии предлагается использовать блокатор TNF α , при его неэффективности — второй блокатор TNF α и только затем препарат с иным механизмом действия [15, 16]. В национальных рекомендациях (Союз педиатров России, 2016) этот вопрос решен лучше, чем в международных: тоцилизумаб «уравнили в правах с другими ГИБП» в качестве ГИБП первой линии, но при этом не представлены критерии, которыми могут руководствоваться практические врачи при выборе того или иного ГИБП [17]. Так, при переключении на другой препарат, если неэффективен первый ГИБП, рекомендации регламентируют только случаи, когда первым применялся ингибитор TNF α с доказательностью уровня С: предлагается переключать на второй ингибитор TNF α с уровнем доказательности D на абатацепт или тоцилизумаб (без указания критериев выбора). А вот случаи обратного переключения, когда первым ГИБП мог бы быть препарат, не относящийся к классу ингибиторов TNF α , в рекомендациях не прописаны [17]. Все вышеперечисленное указывает на необходимость проведения дополнительных исследований по оценке эффективности переключения между ГИБП разных классов, необходим пересмотр рекомендаций международного профессионального сообщества детских ревматологов, а также совершенствование уже имеющихся рекомендаций.

В нашем исследовании при проведении оценки безопасности терапии тоцилизумабом мы ориентировались на частоту и степень выраженности нежелательных явлений, среди которых оценивали состояние липидного обмена, наличие и степень выраженности лейкоцитропении, наличие инфекционных осложнений.

При изучении динамики липидных показателей следует обратить внимание на сравнительно высокую пропорцию пациентов с гиперхолестеринемией еще до назначения тоцилизумаба. Это соотносится с данными других авторов о большей распространенности нарушений липидного обмена среди пациентов с ЮИА [18]. По нашим сведениям, доля пациентов с гиперхолестеринемией увеличивается уже к 6 мес терапии, соответствуя уровню, предшествующему тоцилизумабу, в среднем через 24 мес. Доля пациентов с гипертриглицеридемией увеличивалась во время исследования, однако из-за маленькой доли выборки оценить динамику не представляется возможным. Стоит отметить, что под гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией понималось любое повышение соответствующего показателя выше верхней границы нормы, при этом медиана каждого из показателей, как правило, не выходила за пределы нормы (см. табл. 4). Следует отметить, что гиперхолестеринемия и ранее была отмечена у пациентов, получавших терапию тоцилизумабом в РКИ [14]. У взрослых пациентов с ревматоидным артритом показано, что гиперхолестеринемия, возникающая на фоне применения тоцилизумаба, не сопровождалась увеличением риска сердечнососудистых осложнений [19, 20]. Только в одном исследовании, выполненном в Японии, не было зафиксировано случаев гиперхолестеринемии, что может быть объяснено характером питания японцев, однако это исследование является самым маленьким по числу включенных пациентов [13].

Лейкоцитопения является достаточно специфическим осложнением применения блокатора интерлейкина (Interleukin, IL) 6. Поскольку IL6 участвует в процессах гранулоцитопоза, то его блокада может вызывать развитие лейкоцитопении. Ранее нами было показано, что выраженность лейкоцитопении у пациентов с системным артритом на фоне терапии тоцилизумабом может рассматриваться в качестве маркера биологической чувствительности к проводимой терапии [21]. Однако на выраженность лейкоцитопении влияет и подтип артрита. При системном артрите частота и степень выраженности лейкоцитопении была значительно выше, чем при полиартрите [22–24]. Возможно, это связано с тем, что при системном артрите препарат вводится не только чаще (1 раз в 2, а не в 4 нед), но и в более высокой дозе у детей с массой тела менее 30 кг (12, а не 8 мг/кг). Также следует помнить о различных патогенетических особенностях системного и суставного вариантов ЮИА. У пациентов с полиартритом частота значимых лейкоцитопений была в 5 раз меньше (3,7%), чем при системном артрите (19,4%) [14, 24]. В нашем исследовании 4 эпизода лейкоцитопении отмечены у 3 пациентов (2 получали болезньюмодифицирующие противоревматические препараты): 3 эпизода лейкоцитопении соответствовали I степени и 1 эпизод — II степени по критериям Всемирной организации здравоохранения, которые не сопровождались развитием инфекционных осложнений и не требовали применения антибиотиков и стимуляторов лейкоцитопоза. За время наблюдения в нашем исследовании не отмечено случаев туберкулезной инфекции (у одной пациентки

тоцилизумаб был назначен после 3 мес химиопрофилактики и резекции туберкуломы). Гиперферментемия является также достаточно типичным нежелательным явлением, отмеченным ранее на фоне терапии тоцилизумабом. Чаше гиперферментемия наблюдалась у пациентов с системным вариантом ЮИА, повышение аланинаминотрансферазы в пределах 2,5–5 норм отмечено в 18,8–21,4% случаев [22, 23] и может быть объяснено не только эффектом препарата, но и наличием явного или субклинического синдрома активации макрофагов, часто сопровождающего системный вариант ЮИА. Доля пациентов с гиперферментемией среди детей с полиартикулярным вариантом ЮИА была значительно меньше — от 0 до 3,7% [13, 14]. В нашей выборке случаев значимой гиперферментемии (> 2,5–3 норм) не выявлено. При анализе медицинской документации мы не заметили существенного прироста частоты инфекционных заболеваний в единицу времени по сравнению с периодом, предшествующим терапии тоцилизумабом.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, ее разнородностью по субтипу артрита, возрастному составу группы, а также характеру сопутствующей терапии. Существенным ограничением следует считать отсутствие контрольной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия тоцилизумабом детей с активным полиартикулярным ЮИА является достаточно эффективной и безопасной. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба, а также исследования, направленные на разработку стратегии назначения и переключения ГИБП при лечении пациентов с полиартикулярным ЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекции компаний Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, Ebbvi, Roche, Novartis.

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

ORCID

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

И. А. Чикова <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>
Т. С. Лихачева <http://orcid.org/0000-0002-0953-5453>
Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

Е. В. Гайдар <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>
О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
3. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Elsevier; 2011. 794 p.
4. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Детская ревматология* / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 120 с. [Yuvnil'nyi artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. *Detskaya revmatologiya*. Ed by Baranov A.A., Alekseeva E.I. Moscow: Peditr"; 2016. 120 p. (In Russ).]
5. 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.
6. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1063–1072. doi: 10.1002/acr.22259.
7. Horneff G, Klein A, Klotzsche J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3.
8. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290–2294.
9. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658–666. doi: 10.1002/art.24516.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
11. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
12. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–391. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8.
13. Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):109–115. doi: 10.1007/s10165-011-0481-0.
14. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
15. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 33–50. [Baranov AA, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Treatment with genetically engineered biological agents: efficacy and safety of changeover. *Current pediatrics*. 2014;13(1):33–50. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.910.
16. Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2015. — 48 с. [Bzarova TM. *Ingibitory faktora nekroza opukholi al'fa v lechenii yuvnil'nogo idiopaticheskogo artrita*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 48 p. (In Russ).] Доступно по: http://213.135.76.66/cgi-bin/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=AD_SIMPLE&P21DBN=AD&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A&S21STR=%D0%91%D0%B7%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0,%20%D0%A2%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F%D0%BD%D0%B0%20%D0%9C%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%BD%D0%B0. Ссылка активна на 12.04.2017.
17. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Rvmaticheskie bolezni u detei: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatra. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Peditr"; 2016. 144 p. (In Russ).]
18. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):288–295. doi: 10.3109/03009742.2014.999351.
19. Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther*. 2012;34(4):788–802.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.014.
20. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455.
21. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:4. doi: 10.1186/1546-0096-13-4.
22. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
23. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(4):759–767. doi: 10.3899/jrheum.130690.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Д.А. Новикова¹, М.В. Федосеенко¹, А.Г. Гайворонская¹,
Н.Е. Ткаченко¹, Т.А. Калюжная¹, Ф.Ч. Шахтактинская¹, М.И. Броева¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья

Контактная информация:

Новикова Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья (раздел «Наука») НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: novikovada@nczd.ru

Статья поступила: 25.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Менингококковая инфекция — острое заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, протекающее с разнообразной клинической картиной от назофарингита до менингококкового менингита и менингококцемии. С 2014 г. в России зарегистрирована четырехвалентная конъюгированная вакцина против менингококковой инфекции, которая создает защиту от серогрупп А, С, W-135, Y и может использоваться с девятимесячного возраста до 55 лет. Актуальным вопросом является переносимость вакцины, в т. ч. при совместном применении с другими вакцинными препаратами.

Цель исследования: оценить безопасность применения конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины серогрупп А, С, Y и W-135 при ее совместном применении с другими вакцинными препаратами. **Методы.** В проспективном сплошном исследовании оценивалась переносимость иммунизации конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции как при проведении моновакцинации, так и в сочетании с конъюгированной 13-валентной вакциной против пневмококковой инфекции, вакцинами против кори, краснухи и паротита, вирусного гепатита А, гриппа, ветряной оспы. **Результаты.** Вакцинировано 97 детей в возрасте от 9 мес до 18 лет, из них 20 здоровых и 77 с различными отклонениями в состоянии здоровья (с аллергической патологией, заболеваниями ЛОР-органов, сердечно-сосудистой и нервной системы, заболеваниями легких, а также с орфанными болезнями). Среди привитых общие реакции отмечались у 3/97 (3,1%) детей, местные реакции — у 5 (5,2%). У преобладающего большинства привитых (у 91; 93,8%) четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции поствакцинальный период проходил бессимптомно и гладко. **Заключение.** Показана хорошая переносимость иммунизации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 как при моновакцинации, так и совместно с другими вакцинными препаратами у здоровых детей разных возрастных групп и у пациентов с отклонениями в состоянии здоровья различной степени выраженности.

Ключевые слова: дети, менингококковая инфекция, вакцинация, четырехвалентная конъюгированная менингококковая вакцина, переносимость вакцинации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Новикова Д.А., Федосеенко М.В., Гайворонская А.Г., Ткаченко Н.Е., Калюжная Т.А., Шахтактинская Ф.Ч., Броева М.И. Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 156–162. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717)

ОБОСНОВАНИЕ

Менингококковая инфекция — острое заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, протекающее с разнообразной клинической картиной от назофарингита до менингококкового менингита и менингококцемии [1]. В группу риска по развитию менингококковой инфекции попадают дети раннего возраста, подростки и молодые люди, люди пожилого возраста и медицинские работники, а также группа лиц с иммунодефицитными состояниями, реципиенты трансплантатов различных органов, кохлеарных имплантатов, пациенты с нарушением гематоэнцефалического барьера [1–3]. Известно, однако, что более чем в 90% случаев менингококковая инфекция развивается у детей и взрослых, не имеющих хронических заболеваний и факторов риска.

Основные источники инфекции — бактерионосители, лица с клиническими проявлениями острого назофарингита и больные менингококковой инфекцией. Распространение инфекции происходит чаще воздушно-капельным путем, но возможно заражение и за счет контактированных предметов обихода (контактно-бытовой путь). Менингококк — это единственный возбудитель, способный вызывать развитие эпидемий бактериальных менингитов. Подобные вспышки происходят чаще всего в организованных коллективах — школах, студенческих общежитиях, военных казармах. Первые симптомы болезни неспецифические, поэтому и могут быть диффе-

ренцированы неправильно [1, 4]. Дальнейшее молниеносное течение менингококковой инфекции угрожает развитием менингита и сепсиса — наиболее тяжелых или генерализованных форм заболевания, характеризующихся высоким уровнем осложнений и смертности. При этом среди пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции значительно преобладают младенцы в возрасте от 3 до 12 мес жизни, а также дети подросткового возраста [6]. В частности, в Российской Федерации в 2014 г. заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекции детей в возрасте 0–4 лет в 25 раз превышала таковую у взрослых, а заболеваемость среди детей в возрасте до 14 лет составила 71% всех случаев генерализованной менингококковой инфекции [7]. Уровень летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции в том же году в России достигал 14%. Согласно статистике, дети первого года жизни и пожилые пациенты (> 65 лет) чаще всего погибают от этой тяжелой патологии — соответственно 20–29 и 35% всех случаев смерти [6].

На сегодняшний день самым надежным способом защиты от менингококковой инфекции является вакцинация [7]. Экстренная химиопрофилактика менингококковой инфекции в очаге вспышечной заболеваемости характеризуется низкой эффективностью, а молниеносное развитие тяжелых форм менингококковой инфекции не позволяет применить вовремя этиотропную анти-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Daria A. Novikova¹, Marina V. Fedoseenko¹, Anna G. Gaivoronskaya¹, Natalia E. Tkachenko¹, Tatiana A. Kaljuzhnaya¹, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya¹, Marika I. Broeva¹

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

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

Safety of Combination of a Tetravalent Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, Y, W-135 With Other Vaccine Preparations: a Prospective Study of a Series of Cases Among Healthy Children and Children With Various Health Abnormalities

Background. Meningococcal infection is an acute disease caused by *Neisseria meningitidis*, which proceeds with a diverse clinical aspect from nasopharyngitis to meningococcal meningitis and meningococemia. Since 2014, a tetravalent meningococcal conjugate vaccine has been registered in Russia. This vaccine creates protection against serogroups A, C, W-135, Y and can be used from the age of nine months to 55 years. The actual issue is a vaccine tolerability, including when combined with other vaccine preparations.

Objective: Our aim was to evaluate the safety of a tetravalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y and W-135 when it is combined with other vaccine preparations. **Methods.** A prospective full-design study assessed the tolerability of immunization with a meningococcal conjugate vaccine, both in case of monovaccination and in combination with a pneumococcal 13-valent conjugate vaccine, measles-mumps-rubella, viral hepatitis A, influenza, and chicken pox vaccines. **Results.** 97 children aged from 9 months to 18 years were vaccinated, 20 of them were healthy and 77 had medical issues (with allergic pathology, ENT diseases, cardiovascular and nervous system diseases, lung diseases as well as orphan diseases). Among vaccinated children, general reactions were observed in 3/97 (3.1%) children, local reactions — in 5 (5.2%). The post-vaccination period passed asymptotically and uneventfully in the prevailing majority of children vaccinated with a tetravalent meningococcal conjugate vaccine (in 91, 93.8%).

Conclusion. The immunization with a tetravalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y, W-135 is well tolerated, both in case of monovaccination and in combination with other vaccine preparations, in healthy children of different age groups and in patients with different health status.

Key words: children, meningococcal infection, vaccination, tetravalent meningococcal conjugate vaccine, tolerability of vaccination.

(**For citation:** Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Daria A., Fedoseenko Marina V., Gaivoronskaya Anna G., Tkachenko Natalia E., Kaljuzhnaya Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Broeva Marika I. Safety of Combination of a Tetravalent Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, Y, W-135 With Other Vaccine Preparations: a Prospective Study of a Series of Cases Among Healthy Children and Children With Various Health Abnormalities. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 156–162. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717)

бактериальную терапию. Учитывая это, а также высокую степень риска развития и тяжелого течения менингококковой инфекции у детей, становится понятной актуальность своевременного проведения профилактической вакцинации в педиатрической популяции.

Вакцинация против менингококковой инфекции в России включена в перечень профилактических прививок Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям с применением полисахаридных менингококковых вакцин предыдущего поколения, которые могут назначаться лишь с возраста 2 лет жизни. Дополнительным ограничением применения полисахаридных вакцин является их непродолжительный защитный эффект (в течение 3–4 лет), что требует последующих ревакцинаций. С созданием семейства усовершенствованных полисахаридных конъюгированных вакцин появилась возможность профилактической, способствующей формированию продолжительного иммунного ответа вакцинации младенцев против менингококковой инфекции, начиная с 9 мес жизни. С момента регистрации четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины (2005 г.) в мире было проведено множество исследований ее безопасности и иммуногенности [5, 8, 9]. В 2014 г. в России зарегистрирована полисахаридная конъюгированная четырехвалентная вакцина против менингококковой инфекции, а в арсенале российских врачей она появилась лишь в 2015 г. Вакцина создает защиту от серогрупп А, С, W, Y, при этом может использоваться с девятимесячного возраста и до 55 лет жизни. Учитывая «плотный» график плановой иммунизации у детей первых 2 лет жизни, зачастую прививка против менингококковой инфекции проводится в качестве дополнительной совместно с другими вакцинными препаратами из Национального календаря профилактических прививок. Кроме того, в декретированном возрасте проведения «рутинной» ревакцинации согласно календарю прививок (6–7 и 14 лет) также необходимо рекомендовать одновременно прививать детей против менингококковой инфекции.

Согласно инструкции к применению полисахаридной конъюгированной четырехвалентной вакцины, возможно ее введение совместно с вакцинами против пневмококковой инфекции, кори–краснухи–паротита, вирусного гепатита А, ветряной оспы, а у детей старше 11 лет — также с вакциной против дифтерии и столбняка [7, 10]. Учитывая ограниченный российский опыт использования четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины, необходимо проанализировать ее безопасность в группах детей разного возраста, пациентов с различными формами соматической патологии, а также в условиях необходимости одновременной иммунизации с другими вакцинами.

Цель исследования: оценить безопасность применения конъюгированной четырехвалентной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 при ее совместном применении с другими вакцинными препаратами; проанализировать переносимость конъюгированной четырехвалентной вакцины против менингококковой инфекции у детей разных возрастных категорий, с различными отклонениями в состо-

янии здоровья и у здоровых детей как в качестве моно-вакцинации, так и при совместном применении с другими вакцинными препаратами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В отделении вакцинопрофилактики ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) проведено проспективное сплошное исследование серии случаев среди детей, иммунизированных четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 в период с января по декабрь 2016 г.

Критерии соответствия

В исследование включали детей в возрасте от 9 мес до 17 лет, вакцинированных с информированного согласия родителей четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135.

Описание медицинского вмешательства

Вакцинация всех пациентов проводилась на фоне стабильного состояния здоровья, вне обострения основного заболевания и сопутствующей патологии, при необходимости — на фоне применения базисной терапии основного заболевания. Четырехвалентная конъюгированная вакцина применялась в стандартной дозе (0,5 мл) внутримышечно. Детям в возрасте до 1 года вакцина вводилась в переднебоковую поверхность бедра, детям в возрасте старше 1 года — в дельтовидную мышцу плеча. В раннем поствакцинальном периоде (в течение 30 мин) за привитыми детьми наблюдали в отделении, а затем контроль общих и местных реакций осуществлялся посредством телефонного опроса родителей на 3-и сут после вакцинации, при необходимости — на 5–7-е сут, а также через 1 мес после проведенной прививки.

Исходы исследования

В качестве основного исхода исследования учитывалась частота местных и общих реакций в поствакцинальном периоде до 5 сут после проведенной прививки, а также в отдаленном периоде после проведенной вакцинации — до 28 сут.

Анализ в подгруппах

Переносимость проведенной вакцинации оценивалась в подгруппах, выделенных по возрастному критерию (в возрасте до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 до 11 лет, старше 11 лет), наличию или отсутствию отклонений в состоянии здоровья. Оценивалась переносимость вакцинации как изолированно вакциной против менингококковой инфекции, так и совместно с другими вакцинными препаратами.

Методы регистрации исходов

Местными реакциями на вакцинацию считались гиперемия, отек и уплотнение в месте введения препарата, которые, со слов лиц, получивших иммунизацию, или их

родителей/представителей, характеризовались болезненностью и жжением в месте введения вакцины, затруднением при движении конечности. Для удобства оценки местные реакции были разделены по степени выраженности на слабые и сильные (табл. 1). Если в месте введения вакцины визуализировался лишь точечный след от укола, считалось, что реакции не было (отсутствие реакции). При слабой реакции в месте инъекции субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт) были описаны пациентами и/или их родителями как незначительные, а видимые изменения (гиперемия и отек) составляли не более 5 см в диаметре; субъективные ощущения при сильной поствакцинальной реакции описывались привитыми как значительные и имели значительный размер гиперемии и отека в месте инъекции (> 5 см в диаметре). Слабая местная реакция по продолжительности регистрировалась не более 3 сут, сильная — более 3 сут после вакцинации.

Общими реакциями в поствакцинальном периоде считали лихорадку, головную боль и слабость (табл. 2). При анализе переносимости вакцинации учитывалось течение основного заболевания в поствакцинальном периоде (развитие обострений или ухудшение течения).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование носило описательный характер. По этой причине статистический анализ данных не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 97 детей (52% девочек) в возрасте от 9 мес до 17 лет включительно. Детей в возрасте до 1 года было 12 (12%), от 1 года до 2 лет — 31 (32%), от 2 до 11 лет — 30 (31%), старше 11 лет — 24 (25%). Практически здоровыми были признаны 20 (21%) детей, остальные — с различными хроническими заболеваниями, в т.ч. с аллергической патологией (пищевой аллергией, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом) — 32 (33%), с заболеваниями ЛОР-органов — 15 (15%), с задержкой речевого развития — 10 (10%). С тяжелой хронической инвалидизирующей патологией было 20 (21%) детей, среди них пациенты

с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозом, муковисцидозом), кардиомиопатией (дилатационным фенотипом), врожденными пороками легких, сердца, центральной нервной системы, а также дети с тугоухостью, готовые к кохлеарной имплантации; пациенты с хронической почечной недостаточностью, готовые к трансплантации почек; с тяжелыми формами детского церебрального паралича.

Моновакцинация менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной была выполнена 15 (15%) детям, в сочетании с вакцинацией против пневмококковой инфекции — 26 (27%), против кори–краснухи–паротита — 3 (3%), против вирусного гепатита А — 14 (14%), против ветряной оспы — 22 (23%), против гриппа — 5 (5%). Кроме того, в 6 (6%) случаях вакцинация менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной сочеталась с введением вакцин против вирусного гепатита А и ветряной оспы, в 3 (3%) — вакциной против кори–краснухи–паротита и против ветряной оспы, в 2 (2%) — против гриппа и ветряной оспы, в 1 (1%) — против гриппа и пневмококковой инфекции.

Основные результаты исследования

Наблюдение за лицами, привитыми менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной, продемонстрировало крайне редкую частоту развития реакций в поствакцинальном периоде. В целом было зафиксировано 8/97 (8%) случаев поствакцинальных реакций, которые оценивались как слабой степени выраженности, при этом у 2 (2%) отмечались одновременно как общие, так и местные реакции.

Результаты вакцинации в подгруппах

Среди детей в возрасте до 1 года поствакцинальных реакций не отмечено. В группе детей в возрасте от 1 года до 2 лет поствакцинальная реакция в виде отека и покраснения в месте инъекции размером до 1 см в диаметре отмечалась у 1 ребенка и была расценена нами как реакция слабой степени выраженности; общих реакций в этой группе детей не наблюдалось. У детей в возрасте от 2 до 11 лет местные поствакцинальные реакции были у 3 и характеризовались болезненностью слабой степени выраженности, у 2 детей отмечались общие реакции сла-

Таблица 1. Степень выраженности местных реакций
Table 1. The intensity of local reactions

Степень выраженности	Объективные признаки (гиперемия, отек); диаметр, см	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции, сут
Слабая	≤ 5	Незначительные	≤ 3
Сильная	> 5	Выраженные	> 3

Таблица 2. Степень выраженности общей реакции на вакцинацию
Table 2. The intensity of a general reaction to vaccination

Степень выраженности	Температура тела, °С	Слабость, головная боль	Длительность общей реакции, сут
Слабая	37,0–37,9	Незначительные	≤ 2
Сильная	≥ 38,0	Выраженные	> 2

бой степени выраженности: у 1 — в виде незначительной слабости, у 1 — в виде повышения температуры до 38°C. В группе детей в возрасте старше 11 лет местная реакция слабой степени выраженности отмечалась у 1 ребенка и характеризовалась болезненностью места инъекции; общая реакция (повышение температуры до 37°C и умеренная слабость), также слабой степени выраженности, отмечалась у 1 (табл. 3).

Проведенный анализ переносимости вакцинации в зависимости от состояния здоровья указал на более частое развитие местных поствакцинальных реакций у здоровых детей в сравнении с пациентами, страдающими теми или иными формами заболеваний. В частности, среди детей с заболеваниями ЛОР-органов и задержкой речевого развития поствакцинальных реакций не отмечалось ни у одного из пациентов (табл. 4). В то же время общие реакции развивались с одинаковой частотой как у здоровых, так и у пациентов, страдающих аллергическим заболеванием или тяжелой врожденной патологией. У 1/32 (3%) ребенка из группы с аллергической патологией и у 1/20 (5%) пациента с врожденным пороком развития легких отмечалось одновременное соче-

тание общей и местной реакции; все остальные случаи развития поствакцинальных реакций, описанные в этих группах пациентов, были либо местными, либо общими.

Поствакцинальные реакции выявлялись как у детей, привитых только менингококковой конъюгированной вакциной, так и при сочетании с другими педиатрическими комбинациями вакцинных препаратов. Наблюдалась некоторая тенденция более частой встречаемости как общих, так и местных реакций в группе детей, привитых только моновакциной, в сравнении с детьми, получившими сочетанную вакцинацию (табл. 5).

Наблюдая за привитыми детьми с различными отклонениями в состоянии здоровья, не зафиксировали ни одного случая обострения или ухудшения течения основного заболевания ни на протяжении первой недели после вакцинации, ни в отдаленном поствакцинальном периоде (до 28 сут).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Вакцинация конъюгированной четырехвалентной вакциной против менингококковой инфекции серо-

Таблица 3. Частота местных и общих поствакцинальных реакций в зависимости от возраста пациентов
Table 3. The frequency of local and general post-vaccination reactions depending on the age of patients

Возраст	Местные реакции, абс. (%)	Общие реакции, абс. (%)
< 1 года (n = 12)	-	-
1 год – 1 год 11 мес (n = 31)	1 (3)	-
2 года – 10 лет 11 мес (n = 30)	3 (10)	2 (7)
≥ 11 лет (n = 24)	1 (4)	1 (4)

Таблица 4. Частота местных и общих поствакцинальных реакций у здоровых детей и детей с отклонениями в состоянии здоровья
Table 4. The frequency of local and general post-vaccination reactions in healthy children and in children with medical issues

Состояние здоровья	Местные реакции, абс. (%)	Общие реакции, абс. (%)
Здоровые (n = 20)	3 (15)	1 (5)
Аллергические заболевания (n = 32)	1 (3)	1 (3)
Заболевания ЛОР-органов (n = 15)	-	-
Задержка речевого развития (n = 10)	-	-
Тяжелые инвалидизирующие заболевания (n = 20)	1 (5)	1 (5)

Таблица 5. Частота поствакцинальных реакций в зависимости от комбинации вакцинных препаратов
Table 5. The frequency of post-vaccination reactions depending on combination of vaccine preparations

Вакцинация	Местные реакции, абс. (%)	Общие реакции, абс. (%)
Моновакцинация (n = 15)	2 (13)	2 (13)
Сочетанная вакцинация (n = 82)		
• пневмококковая инфекция (n = 23)	1 (4)	1 (4)
• корь, краснуха, паротит (n = 3)	-	-
• вирусный гепатит А (n = 15)	-	-
• ветряная оспа (n = 23)	2 (9)	-
• грипп (n = 6)	-	-
• вирусный гепатит А и ветряная оспа (n = 6)	-	-
• корь–краснуха–паротит и ветряная оспа (n = 3)	-	-
• грипп и ветряная оспа (n = 2)	-	-
• грипп и пневмококковая инфекция (n = 1)	-	-

групп А, С, Y, W-135, независимо ни от возраста детей, ни от состояния их здоровья на момент вакцинации, характеризовалась высоким уровнем безопасности. Также показано, что сочетанная вакцинация конъюгированной четырехвалентной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими педиатрическими вакцинами не способствует увеличению числа неблагоприятных реакций в поствакцинальном периоде.

Обсуждение основного результата исследования

В проведенном нами исследовании показан высокий профиль безопасности как моновакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135, так и различной комбинации с другими вакцинными препаратами не только среди здоровых детей, но и у пациентов с хронической патологией различной степени тяжести. Продemonстрировано, что даже пациенты с тяжелой инвалидизирующей патологией, в частности с орфанными болезнями, хорошо переносят вакцинацию, в т. ч. комбинированную, конъюгированной менингококковой вакциной. Полученные результаты подтверждают выводы ранее проведенных зарубежных исследований безопасности применения четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины, в т. ч. в разных возрастных группах и в сочетании с разными педиатрическими вакцинами [5, 8, 9]. Частота неблагоприятных случаев в поствакцинальном периоде в разных группах была схожа и характеризовалась в целом как низкая, серьезные поствакцинальные явления не встречались.

Относительное преобладание числа поствакцинальных реакций среди привитых детей старшей возрастной группы в сравнении с младенцами до двухлетнего возраста можно объяснить возможностью этих детей самостоятельно предъявлять жалобы в поствакцинальном периоде, а также результатом более зрелого эффективного иммунного ответа среди детей старше 2 лет жизни. Кроме того, среди подростков были отмечены одинаково часто как общие, так и местные реакции, тогда как у детей младше 11 лет преобладали местные реакции. Сходные тенденции наблюдались и при проведении III фазы клинического исследования по безопасности четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 в Индии [9].

Благодаря собственному исследованию в очередной раз подтверждена безопасность вакцинации детей, страдающих различными формами хронической патологии, в сравнении со здоровыми сверстниками, о чем свидетельствует небольшое число поствакцинальных реакций. Напротив, здоровые дети чаще проявляли местные реакции после вакцинации, что, по-видимому, объясняется более эффективным иммунным ответом.

На наш взгляд, установленные различия в переносимости моновакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 и сочетанной иммунизации с другими педиатрическими прививками следует объяснить ограничением данного исследования, обусловлен-

ным разной численностью групп сравнения и преобладанием в практике нашего отделения вакцинации против нескольких инфекций в один и тот же день. Однако, с другой стороны, полученные результаты свидетельствуют о безопасности подобного опыта.

Менингококковая полисахаридная четырехвалентная конъюгированная с дифтерийным анатоксином вакцина зарегистрирована с 2005 г. в 53 странах мира и насчитывает международный опыт безопасного использования более 72 млн доз. Программа клинических исследований включает более 10 тыс. пациентов разного возраста во всем мире, из них более 5 тыс. — в возрасте от 9 до 23 мес жизни [10].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, в странах с высоким (> 10 случаев на 100 тыс. населения) или средним (2–10 случаев на 100 тыс. населения) уровнем заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции необходимо включить вакцинацию в национальные программы профилактических прививок. Несмотря на низкий в среднем по России (0,6 на 100 тыс. населения) уровень заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции, показатель заболеваемости среди детей следует характеризовать как средний, достигающий 3,5 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет с максимальным значением 7,4 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 4 лет жизни [6]. Кроме того, риск тяжелого течения менингококковой инфекции возрастает у ребенка при имеющейся хронической патологии. Исходя из этого, основной возрастной группой, подлежащей обязательной вакцинации против менингококковой инфекции, являются дети [11]. В качестве единственного профилактического средства можно рассматривать конъюгированные менингококковые вакцины с максимальным спектром покрытия, эффективностью в группах детей раннего возраста и наиболее высокими показателями иммуногенности.

Необходимо подчеркнуть, что вакцинация конъюгированной менингококковой вакциной должна проводиться младенцам как можно раньше вследствие наиболее высокого риска тяжелого течения заболевания, а также принимая во внимание доказанный высокий уровень безопасности препарата, в т. ч. при одновременной иммунизации с традиционными педиатрическими вакцинами.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования из-за малой его продолжительности следует отнести небольшую выборку вакцинированных детей, особенно в группах сравнения (моно- и комбинированная вакцинация). К недостаткам можно отнести и некоторые ограничения дизайна исследования, связанные с отсутствием сравнительного анализа переносимости первичной и бустерной доз препарата. Вследствие формы оценки переносимости иммунизации исключительно на основании общения с родителями путем телефонного опроса возможно ограничение объективности полученных данных в сравнении с возможной формой письменной фиксации течения поствакцинального периода в режиме реального времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы стали практическим доказательством хорошей переносимости вакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 в разных возрастных группах, при моновакцинации и совместно с другими вакцинными препаратами как у здоровых детей, так и у пациентов с отклонениями в состоянии здоровья различной степени выраженности. Однако, несмотря на это, необходимо информировать родителей о возможной поствакцинальной реакции, которая проходит бесследно в течение нескольких дней, не требуя дополнительного лечения и не вызывая ухудшения состояния здоровья вакцинируемого ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека

Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Д. А. Новикова, М. В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi за чтение лекций.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — obtaining research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Gencite Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk), Stallergen C.A. / Quintiles Geismbh (Austria).

Daria A. Novikova, Marina V. Fedoseenko — receiving fees from Sanofi for lecturing.

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

ORCID

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

М. В. Федосеенко <http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

М. И. Броева <http://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Устюгова Е.А., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., и др. Эпидемиологические аспекты менингококковой инфекции и вопросы вакцинопрофилактики // *Инфекционные болезни*. — 2016. — Т. 14. — № 1 — С. 55–64. [Ustyugova EA, Nikityuk NF, Obukhov Yul, et al. Epidemiological aspects of meningococcal infection and problems of vaccine prophylaxis. *Infectious diseases*. 2016;14(1): 55–64. (In Russ).] doi: 10.20953/1729-9225-2016-1-55-64.
2. Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г., и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4. — № 1 — С. 67–81. [Namazova LS, Tatochenko VK, Aleksina SG, et al. Vaccination against flu, pneumococcal, meningococcal and Hib infection of the sickly children. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(1):68–81. (In Russ).]
3. Кондратьева Е.И., Никонова В.С. Иммунизация больных с муковисцидозом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 4 — С. 94–106. [Kondrat'eva EI, Nikonova VS. Immunizatsiya bol'nykh s mukovistsidozom. *Pediatrics*. 2014;93(4):94–106. (In Russ).]
4. Ртищев А.Ю., Шамшева О.В. Проблема менингококковой инфекции у детей: пути решения // *Детские инфекции*. — 2009. — Т. 8. — № 3 — С. 31–35. [Rtishchev AYU, Shamsheva OV. The problem of prophylaxis of meningococcal disease at children: ways of the decision. *Detskie infektsii*. 2009;8(3):31–35. (In Russ).]
5. Pinal LM, Bassily E, Machmer A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1173–1183. doi: 10.1097/INF.0b013e318268dfe4.
6. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации // *Эпидемиология и гигиена. Медицинский алфавит*. — 2015. — Т. 1. — № 6 — С. 27–28. [Koroleva IS, Beloshitskii GV, Zakroeva IM, Koroleva MA. Meningokokkovaya infektsiya v Rossiiskoi Federatsii. *Meditsinskii alfavit*. 2015;1(6):27–28. (In Russ).]
7. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–540.
8. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):907–913. doi: 10.1001/archpedi.159.10.907.
9. Yadav S, Mangani MV, Narayan DA, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-DT): a multicenter, open-label, non-randomized, phase III clinical trial. *Indian Pediatr*. 2014;51(6):451–456. doi: 10.1007/s13312-014-0435-7.
10. vaccineshoppecanada.com [Internet]. Menactra®. Product Monograph. Meningococcal (Group A, C, Y, W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Toronto, Ontario, Canada: Sanofi Pasteur Limited; 2012 [cited 2017 Feb 12]. Available from: https://www.vaccineshoppecanada.com/document.cfm?file=menactra_e.pdf.
11. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 36 с. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike meningokokkovoi infektsii. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Pediatr'; 2016. 36 p. (In Russ).]

Т.С. Тумаева¹, Л.А. Балыкова², А.С. Моторкина²¹ Мордовский республиканский клинический перинатальный центр, Саранск, Российская Федерация² Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

Влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения: результаты открытого рандомизированного исследования

Контактная информация:

Тумаева Татьяна Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра

Адрес: 430013, Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, д. 18, тел.: +7 (8342) 76-27-29, e-mail: tstumaeva@mail.ru

Статья поступила: 20.11.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

163

Активность головного мозга новорожденного влияет на постнатальную адаптацию, нарушение которой может вызвать дисфункцию органов и систем незрелого организма, а в более отдаленные периоды созревания — развитие заболеваний. **Цель исследования:** изучить влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения. **Методы.** В исследование включали доношенных детей (срок гестации 38–40 нед), извлеченных кесаревым сечением, с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы (церебральной ишемией). Детей рандомизировали в группы стандартного (рекомендованного) лечения и стандартного лечения, усиленного приемом левокарнитина (плюс левокарнитин) — 30% раствор внутрь в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 3 нед, начиная с 7-х сут жизни. Электробиологическую активность головного мозга оценивали по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) периода естественного сна на 3–6-е сут и далее в 3, 6 и 12 мес. **Результаты.** В группы стандартного лечения и стандартного лечения плюс левокарнитин были рандомизированы по 45 детей, из них завершили исследование 44 и 40 детей соответственно. Исходно задержка формирования возрастной активности мозга выявлена у 16/40 (40%) детей, получавших левокарнитин, и у 19/44 (43%) — в группе сравнения ($p = 0,767$), нарушения в паттерне ЭЭГ-сна с генерацией фоновых аномалий — у 17 (43%) и 16 (36%) ($p = 0,565$), патологические графоэлементы — у 1 (3%) и 2 (5%) детей ($p = 0,536$) соответственно. По результатам динамического ЭЭГ-контроля установлено, что у детей, получавших левокарнитин, к возрасту одного года дисфункция головного мозга регистрировалась реже — у 32 (80%) против 42 (96%) детей в группе стандартного лечения ($p = 0,028$). **Заключение.** Применение левокарнитина в неонатальном периоде снижает риск развития дисфункции головного мозга уже к окончанию первого года жизни.

Ключевые слова: новорожденные, кесарево сечение, церебральная ишемия, электроэнцефалография, нарушения сна, левокарнитин.

(Для цитирования: Тумаева Т.С., Балыкова Л.А., Моторкина А.С. Влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения: результаты открытого рандомизированного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 163–169. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1718)

ОБОСНОВАНИЕ

Многие состояния, осложняющие течение беременности и родов, имеют своей патогенетической основой универсальный для плода и новорожденного повреждающий фактор — гипоксию, нарушающую течение ключевых энергозависимых процессов и запускающую комплекс патологических эндогенных реакций, влекущих за собой полиорганную дисфункцию [1]. Постгипоксическое поражение головного мозга с развитием церебральной ишемии является пролонгированным во времени процессом за счет преобладания апоптоза в поврежденном развива-

ющемся мозге [2, 3]. Отсроченные последствия церебральной ишемии — заболевания нервной системы и органов чувств — занимают одну из значимых позиций в структуре инвалидности детского возраста, приобретая высокую социальную значимость [4, 5]. Считается, что одним из способов уменьшения интранатального риска для плода является оперативное родоразрешение, хотя в последние годы установлено, что кесарево сечение не устраняет последствий воздействия негативных перинатальных факторов и не исключает развития различных осложнений [6, 7]. Возросший интерес врачей различных специаль-

ностей к проблемам детей, рожденных путем кесарева сечения, связан прежде всего с исключением естественного биомеханизма родов и, следовательно, онтогенетически запрограммированных процессов адаптации к внеутробному существованию, сопряженных с функциональной активностью головного мозга [8, 9]. Возможности ранней метаболической коррекции постгипоксической дезадаптации новорожденных продолжают интенсивно изучаться.

Цель исследования — изучить влияние левокарнитина на динамику формирования электрофизиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) периода сна.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали особенности биоэлектрической активности головного мозга доношенных новорожденных, извлеченных абдоминальным путем, в сравнении с детьми после физиологических родов в раннем неонатальном периоде [10].

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: доношенные дети, рожденные путем кесарева сечения, с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) по типу церебральной ишемии I–III степени, диагностированным неврологом и подтвержденным при проведении нейросонографии с доплерографией мозговых сосудов.

Диагностику и оценку степени тяжести перинатального поражения ЦНС осуществляли в соответствии с классификацией перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных [11].

Критерии не включения: дети, рожденные ранее 37-й и позднее 41-й нед гестации; синдромальная и инфекционная патология, пороки развития органов и систем, гемолитическая болезнь новорожденных; перинатальные поражения ЦНС другого генеза (травматические, инфекционные, метаболические).

Критерии исключения: непереносимость исследуемого лекарственного средства, отказ родителей от продолжения участия в исследовании.

Условия проведения

В исследование включали детей в возрасте 3–6 сут жизни, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии детского отделения Мордовского республиканского клинического перинатального центра (Саранск). Катамнестическое наблюдение проведено на базе отделения катамнеза Мордовского республиканского клинического перинатального центра (Саранск).

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с ноября 2011 по ноябрь 2013 г.

Процедура рандомизации

Проводилась простая рандомизация (в соотношении 1:1) с использованием таблицы случайных чисел с общим числом кодов 90, в результате которой новорожденных распределяли в две группы — стандартного (рекомен-

Tatiana S. Tumaeva¹, Larisa A. Balykova², Anna S. Motorkina²

¹ Mordovian Republican Clinical Perinatal Center, Saransk, Russian Federation

² Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

The Effect of Levocarnitine on Dynamics of the Brain Bioelectrical Activity Formation in Term Infants Delivered by Cesarean Section: Open Randomized Study Results

Background. The brain activity of a newborn affects postnatal adaptation, the disorder of which can cause dysfunction of organs and systems of the immature organism and the development of diseases in more distant periods of maturation. **Objective:** Our aim was to study the effect of levocarnitine on dynamics of the brain bioelectrical activity formation in term infants delivered by cesarean section.

Methods. The study included term infants (gestation period 38–40 weeks) delivered by cesarean section, with perinatal hypoxic lesion of the central nervous system (cerebral ischemia). Children were randomized into groups of standard (recommended) treatment and standard treatment enhanced with levocarnitine (plus levocarnitine) — 30% oral solution at a dose of 100 mg/kg per day for 3 weeks starting from the 7th day of life. The brain bioelectrical activity was assessed with electroencephalography (EEG) of the natural sleep period on the 3rd–6th day and then at 3, 6, and 12 months. **Results.** 45 children were randomized into groups of standard treatment and standard treatment plus levocarnitine, of which 44 and 40 children completed the study, respectively. Initially, the delayed formation of age-related brain activity was detected in 16/40 (40%) children receiving levocarnitine and in 19/44 (43%) in the experimental group ($p = 0.767$), disturbances in the EEG sleep pattern with generation of background anomalies — in 17 (43%) and 16 (36%) ($p = 0.565$), pathological graph elements — in 1 (3%) and 2 (5%) children ($p = 0.536$), respectively. According to the dynamic EEG control results, it was found that after 1 year the cerebral dysfunction was registered less frequently in children receiving levocarnitine — in 32 (80%) vs. 42 (96%) children in the group of standard treatment ($p = 0.028$). **Conclusion.** Administration of levocarnitine in the neonatal period reduces the risk of developing cerebral dysfunction by the end of the first year of life.

Key words: newborns, cesarean section, cerebral ischemia, electroencephalography, sleep disorders, levocarnitine.

(For citation: Tumaeva Tatiana S., Balykova Larisa A., Motorkina Anna S. The Effect of Levocarnitine on Dynamics of the Brain Bioelectrical Activity Formation in Term Infants Delivered by Cesarean Section: Open Randomized Study Results. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — Current Pediatrics. 2017; 16 (2): 163–169. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1718)

дованного) лечения и стандартного лечения плюс левокарнитин.

Описание медицинского вмешательства

Препарат левокарнитина (ООО «ПИК-Фарма», Россия) применяли с 7-х сут жизни дополнительно к стандартной схеме лечения в виде 30% раствора *per os* из расчета 100 мг/кг в сутки (в первой половине дня) в течение 3 нед. Стандартное лечение включало оказание неотложной помощи в родильном зале, реанимационные мероприятия, а также респираторную, кардиотоническую и нутритивную поддержку, оптимальное вскармливание, охранительный режим и прочие лечебные мероприятия по показаниям.

Исходы исследования

Эффективность применения левокарнитина в неонатальном периоде оценивалась по уменьшению выраженности дисфункции головного мозга [12] и при анализе паттерна ЭЭГ сна в возрасте 3, 6 и 12 мес.

Дополнительно по результатам ЭЭГ анализировалась редукция пароксизмальной активности головного мозга, стабилизация процесса углубления сна; изучалась динамика неврологического статуса (в возрасте 1–3 сут, 1 мес и исход к 1 году) и мышечно-постурального тонуса и рефлексов также к возрасту 3, 6 и 12 мес.

Методы регистрации исходов

Биоэлектрическая активность головного мозга

Оценку биоэлектрической активности головного мозга проводили путем регистрации ЭЭГ периода естественного сна. ЭЭГ выполняли в отделении функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра с использованием нейродиагностической системы NicoletOne (США) и аппаратно-программного комплекса «МИЦАР-ЭЭГ-202» (Россия). Применялась модифицированная схема для регистрации ЭЭГ у новорожденных и детей раннего возраста (14 в позициях Fp1,2; C3,4; P3,4; O1,2; T3,4, в монополярном отведении с объединенным референтным ушным электродом). Регистрация периода сна длилась не менее 20–30 мин. При визуальном анализе паттерна ЭЭГ сна оценивали его фазовую структуру; наличие или отсутствие периодов дремоты, спокойного, активированного сна, последовательность и продолжительность которых с учетом возрастных особенностей характеризует зрелость головного мозга и способность к углублению сна. Оценка фазы спокойного сна включала количественный анализ амплитудно-частотных характеристик основной активности, ее топическое распределение, прерывистость. Проводились выявление и оценка патологических графоэлементов (пароксизмальных, эпилептиформных), стойкость амплитудно-частотной межполушарной асимметрии. При последующей оценке общего паттерна ЭЭГ-сна, согласно типологической классификации ЭЭГ [12], проводилась градация полученных результатов на 5 основных типов сна, в основе которых заложена тяжесть функционального состояния ЦНС — норма (I тип), задержка созревания (II тип), нарушение созревания (III тип), патология (IV тип), угнетение биоэлектрической активности (V тип).

Анализ данных ЭЭГ сна во втором полугодии жизни дополнялся характеристиками маркеров дисфункции регулирующих систем мозга по совокупности признаков — дизэнцефальных (повышение продукции веретен

сна, увеличение амплитуды более 120 мкВ, сочетание с острыми волнами, К-комплексами, вертекс-потенциалами амплитудой не менее 200 мкВ), лимбико-ретикулярных (гиперсинхронизация тета-активности в периоде дремоты, амплитуда до 250–300 мкВ; в медленноволновом сне повышение индекса тета-активности в сочетании с пароксизмальными вспышками в диапазоне 6–7 Гц), стволовых (в дремоте и медленноволновом сне — диффузная бета-активность, снижение продукции менее 5–6/мин и амплитуды менее 30 мкВ веретен сна) [12].

Неврологический статус

Оценка мышечно-постурального тонуса проводилась с использованием Международной шкалы балльной оценки двигательных функций у детей (Infant Neurological International Battery, INFANIB) по 20 пунктам с оценкой в баллах от 0 до 5. Суммарный балл оценивался по одному из 3 диапазонов — «норма», «транзиторное нарушение» или «патологические изменения». Пороговые значения диапазона определялись возрастом ребенка с учетом гестационной зрелости [13].

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при Мордовском государственном университете им. Н.П. Огарёва (протокол № 53 от 30.06.2011).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической и стандартного отклонения. Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа в выборке в целом или в соответствующей группе. Для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок (при значениях ожидаемого явления менее 5) применялся точный критерий Фишера (*F*-тест). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для установления зависимости между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием критерия линейной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Коды рандомизации были присвоены 90 участникам исследования, из них не завершили исследование 5 пациентов в группе левокарнитина (двое в неонатальном периоде в связи с прекращением приема препарата; двое не явились на контрольные визиты в возрасте 3 мес, один — в возрасте 6 мес) и 1 пациент группы стандартного лечения в связи с отказом родителей от продолжения исследования в возрасте 3 мес. В конечном итоге результаты исследования были проанализированы для 84 участников — доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, с перинатальным поражением ЦНС по типу церебральной ишемии.

Сравнение групп показало, что дети, завершившие исследование, были сопоставимы по исходным показателям, зарегистрированным при рождении (табл. 1).

Таблица 1. Краткая характеристика детей, включенных в исследование**Table 1.** Brief characteristics of the children included in the study

Показатель	Левокарнитин, n = 40	Стандартное лечение, n = 44	p
Девочки, абс. (%)	20 (50)	16 (36)	0,207
Вес при рождении, г	3250 ± 750	3180 ± 566	0,632
Оценка по шкале APGAR, баллы			
• 1-я мин	7,3 ± 1,2	7,2 ± 1,3	0,779
• 5-я мин	7,4 ± 1,2	7,4 ± 1,2	0,814
Неврологические синдромы, абс. (%)			
• возбуждение	22 (55)	25 (57)	0,866
• угнетение	15 (38)	17 (39)	0,914
• судороги	2 (5)	2 (5)	0,922
• вегетативно-висцеральный	23 (58)	24 (55)	0,785
Тяжесть церебральной ишемии, абс. (%)			
• легкая степень	18 (45)	22 (50)	0,646
• средняя степень	18 (45)	16 (36)	0,420
• тяжелая степень	4 (10)	6 (14)	0,607
Оценка по шкале INFANIB, баллы	48,1 ± 17,6	48,4 ± 13,5	0,935
• норма, абс. (%)	7 (18)	8 (18)	0,935
• транзиторное нарушение, абс. (%)	25 (63)	28 (64)	0,914
• патология, абс. (%)	8 (20)	8 (18)	0,832
Паттерн ЭЭГ сна, абс. (%)			
• I тип	7 (18)	9 (20)	0,730
• II тип	16 (40)	19 (43)	0,767
• III тип	14 (35)	13 (30)	0,592
• IV тип	2 (5)	3 (7)	0,725
• V тип	1 (3)	0	0,476
Стандартное лечение, абс. (%)			
• реанимационные мероприятия	11 (28)	13 (30)	0,835
• респираторная поддержка	12 (30)	14 (32)	0,857
• зондовое кормление	8 (20)	10 (23)	0,760

Судорожный синдром формировался в единичных случаях. Более чем у половины детей выявлены симптомы вегетативно-висцеральных нарушений. Тяжесть состояния у 1/3 новорожденных потребовала проведения реанимационных мероприятий. Синдромологическая оценка неврологического статуса новорожденных детей была дополнена количественной оценкой мышечно-постурального тонуса и рефлексов по шкале INFANIB. Исходная оценка в возрасте 3–6 сут выявила сопоставимые результаты в обеих группах, при этом преобладали транзиторные нарушения.

Исходная оценка электрофизиологической активности головного мозга в возрасте 3–6 сут установила, что I тип ЭЭГ сна, соответствующий нормальным возрастным характеристикам, был зарегистрирован лишь у 1/5 детей. Среди участников обеих групп доминировал II тип ЭЭГ сна, характеризующий задержку формирования функциональной активности головного мозга. Более 1/3 детей имели нарушения паттерна ЭЭГ-сна различной степени выраженности (III–V тип сна) с формированием как фоновых аномалий, так и патологических графоэлементов. Из фоновых аномалий чаще формировались паттерны с искажением зоны генерации максимальной амплитуды фоновой активности и смещением ее в передние отделы головного мозга — у 13 (33%) детей, получавших левокарнитин, и у 13 (30%) в группе стандартного лечения ($p = 0,769$); излишне прерывистые паттерны ЭЭГ при продолжительности периодов частичного подавления активности более 6 сек (от 7 до 16) — у 20 (50%) и 24 (55%) детей соответственно ($p = 0,677$). В единичных случаях зарегистрированы низкоамплитудный малодифференцированный паттерн с амплитудой

активности менее 15 мкВ — у 2 (5%) детей в группе левокарнитина и у 3 (7%) в группе стандартного лечения ($p = 0,545$), патологический паттерн по типу «вспышка-подавление» — у 1 (3%) ребенка в группе левокарнитина, аномальные графоэлементы, указывающие на повышенную судорожную готовность головного мозга, — у 1 (3%) и 2 (5%) детей соответственно ($p = 0,536$).

Дополнительную респираторную поддержку в режиме искусственной вентиляции легких, назальной искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (Continuous positive airway pressure, CPAP) и/или кислородной палатки получили около 1/3 пациентов в каждой группе. На зондовом кормлении в течение 4,1 ± 3,6 и 4,7 ± 3,4 сут находилась 1/5 часть детей обеих групп.

Основные результаты исследования

Динамический ЭЭГ-контроль установил, что дисфункция головного мозга у детей в сравниваемых группах на протяжении первого полугодия жизни регистрировалась одинаково часто. Однако уже к концу первого года жизни у пациентов, получавших левокарнитин, дисфункция головного мозга регистрировалась реже (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования Неврологический статус

Наблюдение за детьми групп сравнения на протяжении 1 года позволило оценить динамику неврологической симптоматики в восстановительном периоде (табл. 3). К концу второго полугодия представленность большинства неврологических расстройств была сопоставима. Установлено статистически значимое уменьшение доли

Таблица 2. Дисфункция головного мозга у детей в сравниваемых группах на протяжении первого года жизни
Table 2. Cerebral dysfunction in children in the compared groups during the first year of life

Группы	Возрастные периоды, мес			
	3–6 сут	3	6	12
Левокарнитин, $n = 40$	33 (83)	33 (83)	36 (90)	32 (80)
Стандартное лечение, $n = 44$	35 (80)	38 (86)	41 (93)	42 (95)
p	0,730	0,624	0,598	0,028

Таблица 3. Динамика основной неврологической симптоматики у детей, получавших стандартное лечение ($n = 44$) и стандартное лечение плюс левокарнитин ($n = 40$)

Table 3. Dynamics of the main neurological symptomatology in children who received standard treatment ($n = 44$) and standard treatment plus levocarnitine ($n = 40$)

Показатель	1–3 сут		p	1 мес		p	1 год		p
	Левокарнитин	Стандартное лечение		Левокарнитин	Стандартное лечение		Левокарнитин	Стандартное лечение	
Возбуждение	22 (55)	25 (57)	0,866	28 (70)	34 (77)	0,449	6 (15)	13 (30)	0,111
Угнетение	15 (38)	17 (39)	0,914	2 (5)	2 (5)	0,960	0	0	-
Судороги	2 (5)	2 (5)	0,922	2 (5)	2 (5)	0,922	1 (3)	1 (2)	0,945
Вегетативная дисфункция	23 (58)	24 (55)	0,785	12 (30)	16 (36)	0,536	6 (15)	5 (11)	0,621
Нарушения мышечного тонуса	33 (83)	32 (73)	0,285	30 (75)	30 (68)	0,489	13 (33)	15 (34)	0,817
Задержка темпов психомоторного развития	-	-	-	13 (33)	16 (36)	0,709	3 (8)	4 (9)	0,792
Гипертензионный синдром	-	-	-	1 (3)	2 (5)	0,613	1 (3)	2 (5)	0,613
Фебрильные судороги	-	-	-	-	-	-	1 (3)	1 (2)	0,945
Расстройства сна	-	-	-	-	-	-	6 (15)	16 (36)	0,026

детей с расстройствами сна (G47 по МКБ-10), выявляемыми неврологом.

Оценка динамики показателей мышечно-постурального тонуса по шкале INFANIB на протяжении первого года жизни показала постепенное эффективное восстановление моторных функций и увеличение доли нормальных показателей с 18% (7 детей) до 90% (36 детей) в группе левокарнитина и с 18% (8 детей) до 84% (37 детей) в группе стандартного лечения к окончанию периода наблюдения (при межгрупповом сравнении исходных показателей — $p = 0,935$, к одному году жизни — $p = 0,422$).

Дополнительные ЭЭГ-параметры активности головного мозга

По данным ЭЭГ, к одному году жизни в группе, получавшей левокарнитин, редукция пароксизмальных изменений произошла у 4 из 15 детей с дисфункцией головного мозга, а при стандартной терапии к году жизни пароксизмальная активность в паттерне ЭЭГ сформировалась у 5 пациентов дополнительно к 11, имевшим ее исходно ($p = 0,043$). Среди детей с нарушением сна на фоне приема левокарнитина стабилизация процесса углубления сна установлена у 3/9 детей, при стандартной терапии нарушения сна появились у 1 ребенка (дополнительно к 10, имевшим такие нарушения в первом полугодии жизни; $p = 0,074$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение левокарнитина в неонатальном периоде в дополнение к стандартному лечению доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС по типу церебральной ишемии I–III степени предупреждает развитие дисфункции головного мозга.

Обсуждение основного результата исследования

Негативное влияние повреждающих факторов перинатального периода отражается на функциональном состоянии головного мозга новорожденных [4, 5]. Объективная оценка созревания и выявление дисфункции в работе головного мозга возможны с применением инструментальных методов обследования, в частности ЭЭГ периода естественного сна ребенка [12, 14]. Для оценки адекватности процессов созревания головного мозга, его регулирующих возможностей разработана типологическая классификация паттернов ЭЭГ сна, включающая 5 типов сна с учетом степени отклонения от характеристик нормального созревания [12]. Установлено, что сон здорового новорожденного включает два состояния — активированный сон (Active sleep, AS) и спокойный сон (Quite sleep, QS), которые чередуются в строгой закономерности, определяя циклическую организацию сна [12, 14]. Паттерн ЭЭГ спокойного сна представляет собой альтернирующую

щую активность в виде всплесков медленных волн 1–4 Гц амплитудой 50–200 мкВ, возникающих каждые 4–5 сек и продолжающихся по 2–4 сек, обусловленную пейсмерной деятельностью созревающих стволовых структур. В интервалах между всплесками регистрируется непрерывная активность не ниже 20–40 мкВ. Важным критерием зрелости головного мозга является правильная амплитудно-частотная зональность фоновой активности с амплитудным максимумом в каудальных отделах [12, 14]. Способность новорожденного регулировать и длительно поддерживать состояние спокойного сна определяется биологической зрелостью при рождении [14, 15]. Отклонения в паттерне ЭЭГ подразделяют на фоновые аномалии (отсутствие свойственных возрасту и состоянию ребенка форм ритмики), аномальные графоэлементы (грубая пароксизмальная активность, эпилептиформная активность), регуляторные изменения (нарушения в цикле сон-бодрствование). Установлено, что более информативными в плане прогноза развития являются нарушения фоновой активности, чем зарегистрированные пароксизмальные изменения ЭЭГ и эпилептиформная активность [12, 15]. Доказано, что постгипоксическое поражение головного мозга представляет собой пролонгированный во времени процесс, что связано с активацией механизма отсроченной гибели клеток — апоптозом, который может реализовываться на протяжении недель и месяцев жизни [2, 3, 16]. По характеру паттерна ЭЭГ во втором полугодии жизни возможна оценка уровня функционального поражения головного мозга (дисэнцефальные, лимбико-ретикулярные или стволовые структуры), что находит свое выражение, в частности, в нарушениях цикла сна [12]. Установлено, что для ребенка сон и формирование интеллекта являются взаимозависимыми процессами [17]. Фаза медленного сна влияет на формирование долгосрочной (декларативной) памяти, обеспечивающей запоминание объектов, событий; обеспечивает синтез макромолекул, необходимых для нормального функционирования мозга в состоянии бодрствования. Фаза быстрого сна участвует в развитии «процедурной» памяти, представленной моторными навыками, условными рефлексиями; влияет на способность ребенка к абстрактному мышлению. Нарушения сна могут негативно сказаться на развитии когнитивных процессов, в частности на формировании ассоциативной памяти, способности к обучению, а также на эмоционально-волевой сфере ребенка и процессах социализации в последующие периоды жизни [17, 18].

Актуальными проблемами остаются как наиболее ранняя объективная диагностика дисфункции головного мозга, так и своевременная медикаментозная коррекция. При этом арсенал медикаментозных средств в неонатологии весьма ограничен. В последние годы интерес исследователей привлечен к метаболической энерготропной терапии левокарнитином, разрешенным к применению в неонатологии. Получены сведения о многоплановом воздействии левокарнитина на адаптационно-компенсаторные реакции организма детей за счет непосредственного участия в различных биохимических процессах на клеточном уровне, регуляции энергетических и пластических процессов в организме, в т.ч. в головном мозге [19–21]. Это послужило патогенетическим обоснованием для исследования эффективности левокарнитина в составе комплексной терапии перинатального гипоксического поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Результаты исследования показали, что большинство новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения и перенесших церебральную ишемию, в постнатальном периоде имели отклонения в работе головного мозга различной степени выраженности, около половины страдали задержкой формирования возрастной биоэлектрической активности головного мозга. Более чем у 1/3 новорожденных выявлены патологические отклонения в паттерне ЭЭГ сна по типу как фоновых аномалий, так и патологических графоэлементов. Из фоновых аномалий чаще регистрировались нарушение распределения амплитудного максимума активности по конвекции головного мозга со смещением во фронтальные отделы и излишне прерывистый паттерн ЭЭГ. Дополнительное применение левокарнитина в составе комплексной терапии в неонатальном периоде способствовало значительному сокращению дисфункциональных нарушений, что клинически проявлялось уменьшением числа детей с нарушением сна к возрасту одного года.

Ограничения исследования

Проанализированные особенности биоэлектрической активности головного мозга на протяжении первого года жизни у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения и перенесших церебральную ишемию, не позволяют однозначно трактовать полученные результаты исследования в связи с отсутствием длительных наблюдений в катамнезе. Требуется более подробное изучение влияния способа родоразрешения на функциональную активность головного мозга при сравнении с детьми, рожденными естественным путем. Необходимы дальнейшие исследования биоэлектрической активности головного мозга у детей, извлеченных абдоминальным путем, с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС, различного гестационного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие на плод негативных перинатальных факторов, в т.ч. гипоксии, нарушает процесс созревания головного мозга новорожденных. Проведение комплексного клинко-инструментального обследования в неонатальном периоде с включением методов исследования биоэлектрической активности головного мозга позволяет в ранние сроки выявлять нарушения в работе мозга, а своевременная медикаментозная коррекция левокарнитином предотвращает развитие дисфункции головного мозга в более отдаленные периоды жизни ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т. С. Тумаева <http://orcid.org/0000-0001-8877-3881>

Л. А. Балыкова <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

А. С. Моторкина <http://orcid.org/0000-0001-5882-3884>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковтун О.П., Громада Н.Е. Особенности клеточного энергообмена, иммунологические и нейробиохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 4–2 — С. 26–32. [Kovtun OP, Gromada NE. The specific features of cell energy metabolism, the immunological and neurobiochemical criteria for the diagnosis of perinatal hypoxic damage to the central nervous system in newborn infants. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(4–2):26–32. (In Russ).]
2. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *J Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3(7A):1043–1050. doi: 10.4236/abb.2012.327127.
3. Hagberg H, Mallard C, Rousset CI, Wang X. Apoptotic mechanisms in the immature brain: involvement of mitochondria. *J Child Neurol*. 2009;24(9):1141–1146. doi: 10.1177/0883073809338212.
4. Морозова Е.А. Отдаленные последствия перинатальной патологии мозга // *Детская больница*. — 2011. — № 3 — С. 43–49. [Morozova EA. Remote consequences of perinatal brain pathology. *Children's hospital*. 2011;(3):43–49. (In Russ).]
5. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol*. 2012;71(4):444–457. doi: 10.1002/ana.22620.
6. Омуркулова Г.С. Пути снижения родового травматизма у новорожденных при кесаревом сечении у рожениц с цефалопельвической дистоксией // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. — 2014. — № 1 — С. 42–45. [Omurkulova GS. Puti snizheniya rodovogo travmatizma u novorozhdennykh pri kesarevom sechenii u rozenits s tsefalo-pel'vicheskoi distotsiei. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2014;(1):42–45. (In Russ).]
7. Gul A, Comert S, Agzikuru T. Retrospective analysis of the cases of perinatal asphyxia. *J Kartal TR*. 2010;21(2):77–83.
8. Сороколат Ю.В., Клименко Т.М., Голюк Е.О. Состояние здоровья детей первого года жизни, рожденных путем операции кесарева сечения и с применением инструментальных методов // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 8 — С. 44–47. [Sorokolat YuV, Klimenko TM, Golyuk YeO. Health status of infants delivered using cesarean section and instrumental methods. *Zdorov'e rebenka*. 2013;(8):44–47. (In Russ).]
9. Wankaew N, Jirapradittha J, Kiatchoosakun P. Neonatal morbidity and mortality for repeated cesarean section vs. normal vaginal delivery to uncomplicated term pregnancies at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(6):654–660.
10. Тумаева Т.С. Влияние осложненного перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных // *Лечащий Врач*. — 2014. — № 6 — С. 51–55. [Tumaeva TS. Vliyanie oslozhnennogo perinatal'nogo perioda na funktsional'nuyu aktivnost' golovnogogo mozga donoshennykh novorozhdennykh. *Practitioner*. 2014;(6):51–54. (In Russ).]
11. Классификация перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных: методические рекомендации / Под ред. Володина Н.Н., Петрухина А.С. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ; 1999. — 40 с. [Klassifikatsiya perinatal'nykh porazhenii tsentral'noi i perifericheskoi nervnoi sistemy u novorozhdennykh: metodicheskie rekomendatsii. Ed by Volodin N.N., Petrukhin A.S. Moscow: VUNMTs MZ RF; 1999. 40 p. (In Russ).]
12. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. *Электронцефалография в неонатологии* / Под ред. Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. — 280 с. [Stroganova TA, Degtyareva MG, Volodin NN. *Elektroentsefalografiya v neonatologii*. Ed by Volodina N.N. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 280 p. (In Russ).]
13. Elisson P. *The neurological examination of newborn and infant*. In: David RB, editor. *Pediatric Neurology for the clinician*. New York, NY; 1995. p. 19–64.
14. Cilio MR. EEG and the newborn. *J Pediatr Neurol*. 2009;7(1):25–43. doi: 10.3233/JPN-2009-0272.
15. Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В., и др. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 1 — С. 66–70. [Medvedev MI, Degtyareva MG, Gorbunov AV, et al. Posledstviya perinatal'nykh gipoksicheski-ishemicheskikh porazhenii golovnogogo mozga u donoshennykh novorozhdennykh: diagnostika i printsipy vosstanovitel'nogo lecheniya. *Pediatriia*. 2011;90(1):66–70. (In Russ).]
16. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., и др. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 6 — С. 15–20. [Salmina AB, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Molecular mechanisms of neurodevelopmental alterations in prenatal and neonatal periods. *Current pediatrics*. 2012;11(6):15–20. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.487.
17. Кельмансон И.А. Закономерности психомоторного развития и риск нарушений сна у детей второго полугодия жизни // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 5 — С. 57–61. [Kelmanson IA. The patterns of psychomotor development and the risk of sleep disorders in infants at the second half of the first year of life. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(5):57–61. (In Russ).]
18. Beattie L, Kyle SD, Espie CA, Biello SM. Social interactions, emotion and sleep: A systematic review and research agenda. *Sleep Medicine Reviews*. 2015;24:83–100. doi: 10.1016/j.smrv.2014.12.005.
19. Брин И.Л., Дунайкин М.Л. Латеральные нейropsychологические синдромы у детей и подростков: принципы режима приема и дозирования препаратов карнитина // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 2 — С. 68–74. [Brin IL, Dunaikin ML. Lateral'nye neiropsikhologicheskie sindromy u detei i podrostkov: printsipy rezhima priema i dozirovaniya preparatov karinitina. *Pediatriia*. 2014;93(2):68–74. (In Russ).]
20. Goo M, Choi S, Kim S, Ahn B. Protective effects of acetyl-L-carnitine on neurodegenerative changes in chronic cerebral ischemia models and learning-memory impairment in aged rats. *Arch Pharm Res*. 2012;35(1):145–154. doi: 10.1007/s12272-012-0116-9.
21. Zhang R, Zhang H, Zhang Z, et al. Neuroprotective effect of pre-treatment with L-carnitine and acetyl-L-carnitine on ischemic injury in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):2078–2090. doi: 10.3390/ijms13022078.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, Т.М. Бзарова^{1, 2}¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки 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: 15.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

В статье представлено наблюдение пациентки с тяжелым течением системного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), резистентного к глюкокортикостероидам, к первому генно-инженерному биологическому препарату (ГИБП) тоцилизумабу — моноклональному антителу к рецептору интерлейкина (IL) 6. Переключение на второй ГИБП — моноклональное антитело к IL1 β канакинумаб — обеспечило развитие ремиссии болезни. Уже после первой инъекции препарата полностью купировались системные проявления заболевания, а после четвертой — суставной синдром. Приведенный клинический пример показывает, что переключение на ГИБП с другим механизмом действия — моноклональное антитело к IL1 β канакинумаб — высокоэффективно и индуцирует ремиссию заболевания у пациентов с системным ЮИА с резистентностью к тоцилизумабу. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не отмечено.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, канакинумаб, человеческое моноклональное антитело к интерлейкину 1 β .

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Ломакина О. Л., Бзарова Т. М. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 170–174. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1719)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — заболевание неустановленного характера, длительностью более 6 нед при исключении другой патологии суставов [1, 2], развивающееся у детей в возрасте не старше 16 лет. Системный ЮИА — самый тяжелый и опасный вариант течения заболевания. Системный ЮИА — это артрит одного и более суставов, сопровождаемый лихорадкой продолжительностью не менее 3 сут в течение минимум

2 нед в сочетании с одним или более внесуставных проявлений (сыпь, лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит) [1–3]. В Европе и Северной Америке доля случаев системного артрита в структуре ЮИА составляет от 5 до 15% [4, 5], в Японии — 50% [6], в Российской Федерации — около 6% [7].

Согласно современным представлениям, системный ЮИА — аутовоспалительное заболевание. Ведущую роль в его развитии играет активация врожден-

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Olga L. Lomakina¹, Tatiana M. Bzarova^{1, 2}¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Experience of the Successful Treatment With Canakinumab of a Patient With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents the follow-up of a patient with severe systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) resistant to glucocorticosteroids, to the first genetically engineered biologic drug (GEBD) tocilizumab, a monoclonal antibody to the interleukin (IL) 6 receptor. Switching to the second GEBD — a monoclonal antibody to IL1 β canakinumab — provided a remission of the disease. The first injection of the drug fully arrested the systemic symptoms of the disease, and the fourth one — the articular syndrome. The presented clinical example shows that switching to GEBD with a different mechanism of action — a monoclonal antibody to IL1 β canakinumab — is highly effective and induces a remission of the disease in patients with systemic JIA resistant to tocilizumab. There were no adverse events under pressure of canakinumab therapy.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, canakinumab, human monoclonal antibody to the interleukin 1 β .

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Lomakina Olga L., Bzarova Tatiana M. Experience of the Successful Treatment With Canakinumab of a Patient With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (2): 170–174. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1719)

ного звена иммунитета, центральными цитокинами, обеспечивающими развитие клинических и лабораторных проявлений заболевания, являются интерлейкины (interleukin, IL) 6 и 1 [1, 8].

Для лечения системного ЮИА в Российской Федерации в настоящее время официально зарегистрированы два генно-инженерных биологических препарата (ГИБП) — тоцилизумаб (моноклональное антитело к рецептору IL6) и канакинумаб (моноклональное антитело к IL1 β) [9, 10]. Эффективность ГИБП при системном ЮИА доказана в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях [11–13], что делает возможным переключение на второй препарат в случае первичной или вторичной неэффективности, а также при непереносимости первого ГИБП с целью достижения или восстановления эффекта.

Продемонстрируем это на клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка А., возраст 9 лет, родилась от первой беременности на сроке 39 нед, протекавшей на фоне нейрорциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, длительного гестоза, анемии легкой степени. Девочка родилась в затылочном предлежании. Вес при рождении составил 2890 г, длина тела — 49 см. Оценка по шкале APGAR составила 7/8 баллов. Ребенок выписан из роддома на 7-е сут в удовлетворительном состоянии. Из наследственного анамнеза известно, что у деда (по линии матери) — артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, у бабушки (по линии матери) — рассеянный склероз.

Девочка заболела в начале ноября 2012 г. в возрасте 4 лет 8 мес, когда появилась пятнисто-папулезная сыпь на теле, усиливающаяся преимущественно в вечернее время. Родители лечили ребенка самостоятельно, затем по рекомендации участкового педиатра применяли антигистаминные препараты. Через 2 нед от манифестации сыпи появились жалобы на боль в правом голеностопном суставе, прихрамывание на правую ногу, повышение температуры тела до субфебрильных значений. Ребенок консультирован ортопедом, травма исключена. Девочка была направлена в городскую детскую инфекционную больницу (Саранск), где пребывала в течение 7 сут с диагнозом «Геморрагический васкулит, кожно-суставная форма. Реактивный артрит». В стационаре пациентка получала последовательно 2 антибиотика, глюкокортикостероид (ГКС) дексаметазон, нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия. Учитывая отсутствие положительного эффекта на фоне терапии (персистирование сыпи и субфебрильная температура), девочка направлена на консультацию в поликлинику детской республиканской клинической больницы (ДРКБ, Саранск) для подтверждения/исключения геморрагического васкулита. Ребенок проконсультирован гематологом, аллергологом, кардиоревматологом, педиатром. Диагноз трактовался как инфекционно-аллергическая экзантема.

В период 08.12–21.12.2013 пациентка находилась в диагностическом отделении ДРКБ. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет симптомов интоксикации, лихорадки, кожного синдрома. При лабораторном обследовании выявлены лейкоцитоз ($15,8 \times 10^9/\text{л}$ при норме $5\text{--}14 \times 10^9/\text{л}$), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до $36\text{--}37$ мм/ч (норма $2\text{--}20$ мм/ч) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до $6,7\text{--}7,6$ мг/л (норма до 5 мг/л). Учитывая лихорадку, наличие пятнисто-папулезной сыпи, ребенку была проведена пункция костного мозга. Данных за гемобластоз не выявлено. На 6-е сут пребывания

в стационаре у пациентки манифестировал суставной синдром. Первоначально появились воспалительные изменения в проксимальном и дистальном межфаланговых суставах II пальца левой кисти (сосискообразная деформация), в дальнейшем — в I пальце левой кисти, в правых коленном и голеностопном суставах. Несмотря на припухлость и боль в суставах, нарушения функции не выявлялось. В ходе обследования были исключены гемобластоз, текущие инфекции, туберкулез, болезнь Гоше. Проведен консилиум. На основании данных клинической картины (лихорадка; полиморфная сыпь, усиливающаяся на высоте лихорадки, с локализацией на лице, туловище, конечностях; лимфаденопатия, гепатомегалия; суставной синдром с вовлечением в процесс проксимального и дистального межфаланговых суставов I и II пальца левой кисти, правого коленного и голеностопного суставов в дебюте) выставлен диагноз «Ювенильный артрит с системным началом, системный ювенильный идиопатический артрит».

Учитывая ассоциацию артрита с вирусной инфекцией, с иммунокорригирующей целью проведена инфузия иммуноглобулина человеческого нормального, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. С 28.01.13 назначен метотрексат в дозе 20 мг/нед ($25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю) подкожно. Учитывая активность и агрессивность течения заболевания, назначено лечение моноклональными антителами к IL6 — ГИБП тоцилизумабом в дозе 240 мг ($12 \text{ мг}/\text{кг}$ массы тела) в виде внутривенных инфузий каждые 2 нед. Для улучшения реологических свойств крови был назначен синтетический простагландин Е алпростадил. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: нормализовалась температура тела, купировался суставной синдром, уменьшилась выраженность сыпи, улучшился эмоциональный фон, нормализовались лабораторные показатели активности. При последующем наблюдении ребенка обращала на себя внимание постоянно рецидивирующая сыпь.

В июле 2013 г. девочка госпитализирована в республиканскую больницу для проведения комплексного клинико-инструментального обследования. При обследовании выявлен активный суставной синдром: ограничение движений в челюстно-височных суставах, экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. Девочка приседала с поддержкой, при ходьбе прихрамывала. Пробы «домики», «рука–лопатка», «замок» не выполняла. Учитывая нарастание суставного синдрома, утренней скованности, интенсивности сыпи, 28.10.13 принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение и метотрексатом в дозе $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю ($41,5 \text{ мг}$) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. На фоне лечения состояние улучшилось, однако при снижении дозы метилпреднизолона до 125 мг (04.10.13) и 62,5 мг (06.10.13) в состоянии ребенка вновь наблюдалась отрицательная динамика. Температура тела повышалась до субфебрильных цифр, усилилась сыпь и выросла активность суставного синдрома (появились воспалительные изменения в правых коленном, плечевом и голеностопных суставах, в первом пальце правой стопы). Учитывая отсутствие должного эффекта от проводимой терапии, 08.10.13 ребенку был назначен циклоспорин А в дозе $3,2 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки для приема внутрь (75 мг) с последующей коррекцией дозы. Принимая во внимание предшествующую ухудшению состояния острую респираторную инфекцию, пациентке проведены инфузии иммуноглобулина человеческого нормального; проведена пункция кисты левого лучезапястного сустава с введением ГКС.

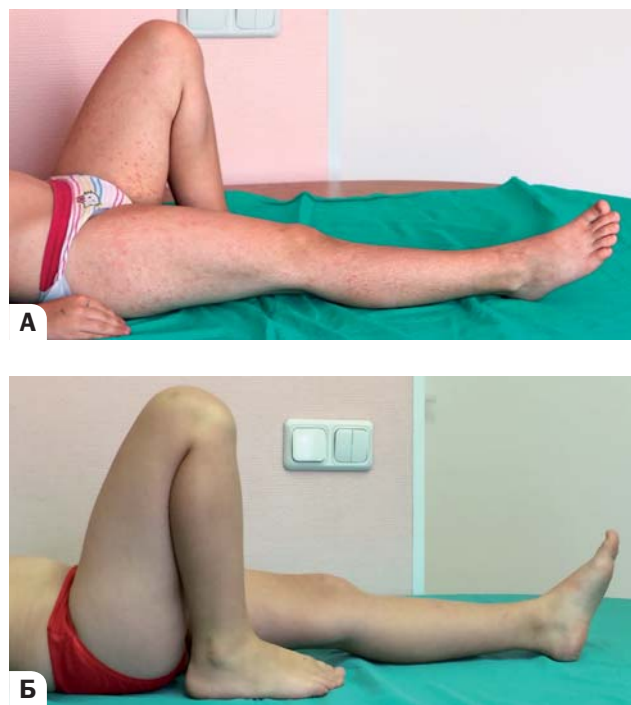
Рис. 1, А, Б. Общий вид пациентки А., 9 лет, до терапии (А) и на фоне терапии (Б) канакинумабом

Fig. 1, А, Б. General appearance of the patient А., 9 years old, before therapy (А) and on canakinumab therapy (Б)



Рис. 2, А, Б. Функциональная способность коленных суставов пациентки А., 9 лет, до терапии (А) и на фоне терапии (Б) канакинумабом

Fig. 2, А, Б. Functional capacity of the knee joints of the patient А., 9 years old, before therapy (А) and on canakinumab therapy (Б)



На фоне лечения состояние ребенка улучшилось. Девочка выписана домой. Последующая госпитализация ребенка в ДРКБ с целью планового введения тоцилизумаба состоялась в период 11.11–15.11.2013. Циклоспорин был отменен. При поступлении у ребенка вновь выявлен активный суставной синдром.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания, сохраняющиеся активные системные проявления и артрит, несмотря на активное лечение ГКС, иммунодепрессантами, иммуноглобулином человеческого нормальным, а также тоцилизумабом, в январе 2014 г., спустя 1,5 года после дебюта заболевания, девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (в настоящее время Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва). При поступлении в ревматологическое отделение отмечались гектическая лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь на теле, спине, ногах, руках без зуда

(рис. 1, А), ливедо, синдром Кушинга, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полиартрит. Островоспалительные изменения и ограничение движений выявлялись в коленных (рис. 2, А), голеностопных, лучезапястных суставах. Длительность утренней скованности составляла 3 ч. При лабораторном обследовании обнаружены лейкоцитоз, гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение сывороточной концентрации СРБ (табл.), при инструментальном — увеличение печени и селезенки. Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование с целью определения частых мутаций в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A* для исключения аутовоспалительных синдромов. Мутации не выявлены. На основании данных анамнеза, клинической картины, лабораторного обследования был подтвержден диагноз юношеского артрита с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит). Заболевание характеризовалось агрессивным течением, недостаточной эффективностью терапии метотрексатом, в т.ч. в высокой дозе, циклоспорином, ГКС, а также первичной неэффективностью тоцилизумаба. Учитывая вышеизложенное, было принято решение отменить тоцилизумаб и назначить второй ГИБП с другим механизмом действия — моноклональное анти-тело к IL1 β канакинумаб.

Препарат был назначен по жизненным показаниям с целью снижения активности заболевания, предотвращения развития полиорганной недостаточности, прогрессирования деструктивных изменений в суставах и инвалидизации ребенка. Канакинумаб применялся в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 нед подкожно; также была продолжена терапия метотрексатом в дозе 20 мг/нед внутримышечно. Впервые канакинумаб в дозе 94 мг был введен 30.01.2014. Нежелательных реакций на введение препарата не наблюдалось. Сразу после первой инъекции канакинумаба отмечена выраженная положительная динамика в состоянии ребенка: купировались лихорадка, сыпь (рис. 1, Б); уменьшилась выраженность суставного синдрома (рис. 2, Б). Во время госпитализации в ревматологическое отделение в марте-апреле 2014 г. у ребенка зарегистрирована стадия неактивной болезни: полностью купировались системные проявления, суставной синдром, восстановились движения в суставах, нормализовались лабораторные показатели (см. табл.).

Девочка получает канакинумаб 1 раз в 4 нед подкожно в течение 3 лет, у нее зарегистрирована стойкая ремиссия заболевания. Пациентка ходит в школу и ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники.

Прогноз у данной пациентки благоприятный. Учитывая отсутствие обострения заболевания на фоне терапии канакинумабом в течение 3 лет, планируется постепенное увеличение интервала между введениями препарата и его отмена (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая показал, что системный ювенильный артрит является тяжелым, агрессивным заболеванием. Пациентке проводилось лечение ГКС, иммунодепрессантами (метотрексат, в т.ч. в виде пульс-терапии в дозе 50 мг/м² в неделю внутривенно; циклоспорин). Необходимо отметить, что ни пульс-терапия метотрексатом, ни циклоспорин не рекомендованы для лечения системного ЮИА [9].

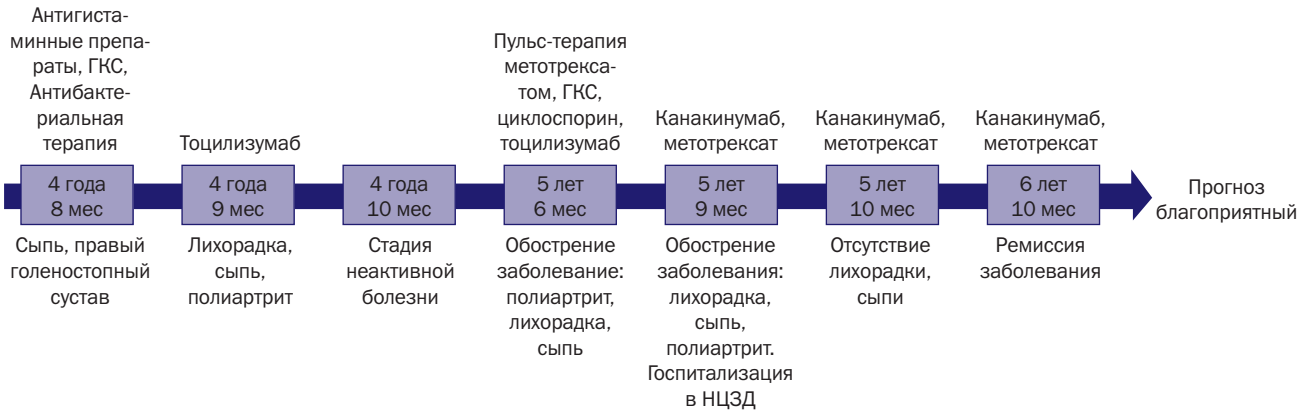
Девочке практически сразу после установления диагноза был назначен ГИБП тоцилизумаб — моноклональные антитела к рецептору IL6. Тоцилизумаб официально зарегистрирован по показаниям системного ЮИА у детей с 2-летнего возраста. В Российской

Таблица. Динамика активности болезни у пациентки А., 9 лет, на фоне терапии канакинумабом
Table. Dynamics of the disease activity in the patient А., 9 years old, on canakinumab therapy

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед терапии	Через 12 нед терапии	Через 12 мес терапии	Через 36 мес терапии
Лихорадка, °С	38,9	Нет	Нет	Нет	Нет
Сыпь	+++	+	Нет	Нет	Нет
СОЭ, мм/ч	32	18	6	5	4
Гемоглобин, г/л	100	112	120	124	125
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	620	354	272	205	260
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	16,5	9,4	7,2	7,0	6,4
СРБ, мг/л (норма до 5)	12	1	1	2	-
Суставной синдром (число суставов с активным артритом)	10	8	-	-	-
АКР _{педи}	-	-	30	100	100

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.
Note. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, АКР_{педи} — pediatric criteria of the American College of Rheumatology.

Рис. 3. Ключевые события в жизни пациентки А., 9 лет
Fig. 3. Key life events of the patient А., 9 years old



Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, НЦЗД — научный центр здоровья детей.
Note. ГКС — glucocorticosteroids, НЦЗД — Scientific Centre of Children's Health.

Федерации с 2009 г. зарегистрированы человеческие моноклональные антитела к рецептору IL6 (тоцилизумаб), а с 2013 г. — человеческие антитела к рецептору IL1β (канакинумаб) [9].

В исследовании TENDER, целью которого была оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным ЮИА, участвовало 112 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, отвечавших условиям включения. Исследование состояло из двух фаз: двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой (12 нед) и открытой (общая продолжительность исследования 5 лет) [12, 13]. Предшествующая терапия во всех случаях включала иммунодепрессанты и ГКС, 54 пациента получали анакинру, 81 — блокаторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α. Через 52 нед наблюдения 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) и отсутствие лихорадки зафиксированы у 77/112 (69%) детей; 70 и 90% улучшение — у 78/112 (69%) и 57/112 (51%) соответственно. Суточная доза ГКС была снижена, при этом в 48% случаев удалось вообще отказаться от назначения этой группы препаратов. Серьезные нежелательные явления, наблюдаемые у 25 пациентов (33 случая), не были связаны с использованием ГИБП. Из 15 зарегистрированных случаев серьезных инфекционных нежелательных явлений, свя-

занных с терапией тоцилизумабом, в 6 из них все побочные лекарственные реакции разрешились, и пациенты продолжили участие в исследовании. Летальный исход от напряженного пневмоторакса, не связанного с лечением тоцилизумабом, зафиксирован в 1 случае.

В исследование, проведенное в Японии, включены 417 пациентов с системным ЮИА. Через 52 нед 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки зафиксировано у 250/417 (60%) детей; 70 и 90% улучшение — у 390/417 (94%) и 57/417 (14%) соответственно. Среди серьезных инфекций, связанных с приемом ГИБП, наиболее распространенной была бактериальная пневмония (у 10). У 8 пациентов развился гастроэнтерит. Сообщалось о двух случаях смерти в течение 52-недельного периода наблюдения: одна из них была обусловлена васкулитом и сердечной недостаточностью, а другая — интерстициальной болезнью легких и сепсисом. Зарегистрировано 26 случаев (24 пациента) нетуберкулезного микобактериоза (*Mycobacterium avium* complex, MAC) [6].

В международном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приняли участие 84 пациента в возрасте от 2 до 19 лет. Критериями включения служило наличие системных проявлений заболевания. Предшествующая терапия включала ГИБП (58% детей, в т. ч. 37% получали анакинру), мето-

трексат (65%), ГКС (72%). Пациенты были разделены на 2 группы: 55% получали канакинумаб, 45% — плацебо. Безопасность препарата в группах была одинакова. Отмечено по 1 случаю синдрома активации макрофагов, 2 случая инфекционных серьезных нежелательных явлений в группе канакинумаба, 1 — в группе плацебо. Стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 62% пациентов, ремиссия — у 40% больных, получающих канакинумаб, в группе плацебо эти же показатели составили 34 и 4% соответственно [11].

В открытое исследование было включено 147 пациентов с системным ЮИА, получавших канакикумаб в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. Оценка эффективности, включая адаптированные критерии педиатрического ответа (АКР_{педи}), клинически неактивное заболевание и клиническую ремиссию при приеме лекарств (непрерывное 12-месячное клиническое неактивное заболевание), проводилась каждые 3 мес. Из 147 пациентов 100 (68%) завершили 96-недельный период лечения, 47 (32%) — прекратили исследование. Из 147 пациентов АКР_{педи} 30 при вступлении в исследование у 62, 79 и 86% были ответы АКР_{педи} 100, –90 и –70 соответственно. Клиническая ремиссия была достигнута у 43% пациентов. В целом 47/147 (32%) пациентов имели по крайней мере 1 серьезное нежелательное явление. У 10/147 (7%) пациентов было зарегистрировано развитие МАС, из них 7 прекратили исследование. Летальных исходов не было [14].

Данные исследования демонстрируют высокую эффективность канакинумаба и отсутствие серьезных нежелательных явлений на фоне его применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. *Детская ревматология. Атлас*. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 66–69. [Baranov AA, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. *Detskaya revmatologiya. Atlas*. 2nd ed., updated and revised. Moscow: Peditr; 2015. p. 66–69. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников* / Под ред. Баранова А.А. — М.: Веди; 2007. — С. 10, 177. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artritis: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: Vedit; 2007. p. 10, 177. (In Russ).]
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
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. 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.
6. 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.
7. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России // *Вопросы современной терапии*. — 2015. — Т. 14. — № 6 — С. 661–673. [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Characteristics of the disease progression and hospital treatment of children with systemic juvenile idiopathic arthritis: First results from

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность канакинумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом при неэффективности первого генно-инженерного биологического препарата, метотрексата, циклоспорина и глюкокортикостероидов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

О. Л. Ломакина — получение исследовательских грантов от компании Roche.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — obtaining research grants from Roche, Pfizer, Novartis, Centocor.

Tatiana M. Bzarova — obtaining research grants from Roche, Pfizer, Novartis.

Olga L. Lomakina — obtaining research grants from Roche.

ORCID

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

the analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Current pediatrics*. 2015;14(6):661–673. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474.

8. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis—from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):121–125. doi: 10.1093/rheumatology/kem271.

9. *Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра* / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Rvmaticheskie bolezni u detei: klinicheskie rekomendatsii dlya peditra. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Peditr; 2016. 144 p. (In Russ).]

10. rlsnet.ru [интернет]. Актемра® (Actemra®). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена [доступ от 21.02.2017]. [Actemra®. Instruktsiya po primeneniyu, protivopokazaniya, sostav i tsena (In Russ).] Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42216.htm.

11. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–2406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099.

12. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial [OP0273]. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):146.

13. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): TENDER 52-week data [OP0006]. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 3):67.

14. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from an Open-Label Long-Term Follow-up Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10). [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-canakinumab-in-patients-with-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-results-from-an-open-label-long-term-follow-up-study/>

Н.А. Ильенкова, И.Н. Протасова, Е.С. Соколовская

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и М-фенотипа: клинические случаи

Контактная информация:

Соколовская Елена Сергеевна, соискатель кафедры детских болезней с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: selenasergsokol@mail.ru

Статья поступила: 23.11.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Залогом эффективного лечения бактериальной инфекции является быстрый и правильный подбор антимикробной терапии. ВОЗ и ЮНИСЕФ был разработан Глобальный план действий по профилактике и контролю пневмонии (GAPPD), целью которого является ликвидация предотвратимых причин детской смертности к 2025 г. путем оптимизации диагностики и лечения. Основные возбудители пневмонии являются «прихотливыми» микроорганизмами, требующими специальных питательных сред и условий культивирования, отсутствующих во многих лабораториях. В связи с низкой результативностью этиологической диагностики выбор антибактериальной терапии при пневмонии в практике врача-педиатра, как правило, эмпирический. В статье приводится описание клинических случаев внебольничных пневмоний у детей, вызванных штаммами *Streptococcus pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам. Приведенный опыт может быть использован врачами-педиатрами в повседневной практике.

Ключевые слова: дети, пневмония, пневмококк, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

(Для цитирования: Ильенкова Н.А., Протасова И.Н., Соколовская Е.С. Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и М-фенотипа: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1720)

ВВЕДЕНИЕ

Проблема острых пневмоний у детей привлекает пристальное внимание педиатров. Это связано как с высокой распространенностью инфекций респираторного тракта, так и с серьезностью прогноза пневмоний у детей [1]. В настоящее время известно, что пневмония как причина детской заболеваемости и смертности является управляемой [2].

В ведении пациентов с пневмонией важна своевременная антибактериальная терапия, которая определяет исход заболевания. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представления об этиологии пневмонии у детей

существенно разнятся. Микробиологическое подтверждение диагноза пневмонии связано с трудностями получения материала из очага инфекции, низкой чувствительностью традиционных методов диагностики [3]. Спектр возбудителей респираторных инфекций, к которым относятся и внебольничные пневмонии, весьма разнообразен. Самым частым бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии у детей является пневмококк [4]. Широкое распространение пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста обусловлено наличием большого числа серотипов и возрастными особенностями иммунного ответа [5]. Также существенную роль в возникновении пневмонии

Natalya A. Ilenkova, Irina N. Protasova, Elena S. Sokolovskaya

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Community-Acquired Pneumonia in Children Caused by Pneumococci of MLSB- and M-Phenotype: Clinical Cases

The key to effective treatment of a bacterial infection is a rapid and proper selection of antimicrobial therapy. WHO and UNICEF developed the Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) aimed to elimination of the preventable causes of child death by 2025 by optimizing diagnosis and treatment. The main pneumonia agents are fastidious microorganisms that require special nutrient media and cultivation conditions that are absent in many laboratories. Due to low effectiveness of the etiological diagnosis, the choice of antibiotic therapy for pneumonia in the practice of a pediatrician is usually empirical. The article describes clinical cases of community-acquired pneumonia in children caused by strains of *Streptococcus pneumoniae* with a multiple antibiotic resistance. The above experience can be used by pediatricians in everyday practice.

Key words: children, pneumonia, pneumococcus, antibiotic resistance, antibiotic therapy.

(For citation: Ilenkova Natalya A., Protasova Irina N., Sokolovskaya Elena S. Community-Acquired Pneumonia in Children Caused by Pneumococci of MLSB- and M-Phenotype: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1720)

играют *Haemophilus influenzae* тип b (до 10% случаев, преимущественно у детей в возрасте до 2 лет жизни) [6, 7] и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями (*Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) [8].

В настоящее время возбудители внебольничной пневмонии у детей часто характеризуются резистентностью к антибактериальным препаратам. В связи с этим в идеальном варианте выбор схемы антибактериальной терапии должен проводиться индивидуально с учетом возможной резистентности возбудителя, тяжести и характера течения заболевания [9]. По нашему мнению, подбор антибактериальной терапии проводится эмпирически с учетом места возникновения заболевания, фонового состояния и возраста ребенка.

Описание клинических случаев, вызванных пневмококками с множественной устойчивостью к антибиотикам, поможет повысить бдительность практикующих врачей в отношении антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей. Объектами наблюдения были два пациента в возрасте 2 и 7 лет, поступившие в стационар в 2015–2016 гг. с диагнозом внебольничной пневмонии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бактериологическое исследование

Для бактериологического исследования использовали индуцированную мокроту, мазки из носоглотки. Для выделения чистых культур пневмококков использовали кровяной агар на основе *Columbia Agar* (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5% эритроцитарной массы, а также *Chocolate Agar Base* без селективной добавки (HiMedia, Индия). Инкубация проводилась в эксикаторе при температуре 35°C в течение 24 ч. Идентификация пневмококков проводилась на основании морфотипических, культуральных, антигенных свойств (Slidex pneumo-Kit, bioMerieux, Франция), чувствительности к желчи и оптохину.

Серотипирование

Серотипирование *Streptococcus pneumoniae* проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя 40 пар праймеров [10]. Фрагменты *cps*-генов, имеющих у всех капсульных штаммов *S. pneumoniae*, амплифицировали по следующему температурному профилю: 94°C — 2 мин; 94°C — 15 сек, 56°C — 10 сек, 72°C — 15 сек, 35 циклов; 72°C — 10 мин, хранение при 4°C. Данная реакция использовалась в качестве теста, подтверждающего принадлежность к пневмококкам. Праймеры (39 пар), используемые для амплификации фрагментов *cps*-генов, кодирующих серогруппы/серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6A/6B/6C, 7F/7A, 7C/(7B/40), 8, 9L/9N, 9V/9A, 10A, 10F/(10C/33C), 11A/11D, 12F/(12A/44/46), 13, 14, 15A/15F, 15B/15C, 16F, 17F, 18A/18B/18C/18F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/22F, 23A, 23B, 23F, 24A/24B/24F, 31, 33F/(33A/37), 34, 35A/(35C/42), 35B, 35F/47F, 38F/25F, 39F, были сгруппированы в 10 мультиплексных реакций, проводимых последовательно. Амплификация проводилась на приборе Applied Biosystems по следующему температурному профилю: 94°C — 2 мин; 94°C — 15 сек, 56°C — 10 сек, 72°C — 15 сек, 35 циклов; 72°C — 10 мин; 4°C — хранение. Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) при ультрафиолетовом излучении

($\lambda = 310$ нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярного веса ДНК (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

Генотипирование

Мультилокусное сиквенс-типирование (Multilocus sequence typing, MLST) штаммов *S. pneumoniae* проводили в соответствии с международными стандартами [11]. MLST основано на изучении 7 генов «домашнего хозяйства» и определении аллельного профиля (сиквенс-типа) с использованием базы данных, размещенной на веб-сайте <http://www.mlst.net/>. Полученные данные были проанализированы с помощью программного обеспечения eBURST [12] для определения принадлежности сиквенс-типов к определенному клональному комплексу. Секвенирование проводилось компанией «Синтол» (Россия).

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом и методом микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона с добавлением 2,5% крови лошади [13]. Для приготовления инокулюма использовали суточную чистую культуру *S. pneumoniae*, которую суспендировали в 0,9% стерильном растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту McFarland. Интерпретацию результатов проводили согласно российским клиническим рекомендациям [14] и европейским критериям EUCAST [15]. В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619. Гены резистентности к макролидам/линкозамидам *ermB* и *mefE*, а также гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM* выявляли с помощью традиционной ПЦР с электрофоретической детекцией (см. выше).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Больная В., возраст 2 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в педиатрическое отделение с жалобами на сухой приступообразный кашель, повышение температуры тела до 40°C, заложенность носа.

Заболевание началось 3 нед назад с сухого кашля, заложенности носа. Наблюдалась участковым педиатром с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), на амбулаторном этапе получала муколитическую и противовирусную терапию. В ночь перед госпитализацией отмечались повышение температуры тела до 40°C, сухой приступообразный кашель, заложенность носа, вялость, недомогание. Известно, что девочка посещала детский сад; ОРВИ болеет до 3 раз в год.

При объективном осмотре отмечалось состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, снижения аппетита; ребенок вялый, капризный. Температура тела после приема парацетамола (был дан при транспортировке) снизилась до 36,8°C. Кожный покров бледно-розовый, умеренно влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание через нос затруднено за счет густого слизистого отделяемого. При пальпации легких болезненности в межреберных промежутках нет. При перкуссии отмечается притупление перкутор-

ного звука в верхней доле справа. При аускультации — дыхание жесткое, выслушиваются единичные крепитирующие хрипы справа в проекции 3–4-х сегментов. Частота дыхательных движений 26/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 110/мин, артериальное давление 80/50 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см из-под края реберной дуги. Стул однородный, 1 раз/сут. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 136 г/л (105–135 г/л), эритроциты $5,3 \times 10^{12}$ /л ($4,1\text{--}5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты 270×10^9 /л ($150\text{--}400 \times 10^9$ /л), лейкоциты $21,3 \times 10^9$ /л ($5,0\text{--}13,0 \times 10^9$ /л): палочкоядерные 8% (0,5–5%), сегментоядерные 47% (25–60%), эозинофилы 2% (0,5–7%), лимфоциты 39×10^3 /л ($2\text{--}8 \times 10^3$ /л), моноциты 4×10^3 /л ($0\text{--}0,8 \times 10^3$ /л); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 32 мм/ч (5–11 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение белков острой фазы: С-реактивный белок (СРБ) 110 мг/л (0–5 мг/л), прокальцитонин 5,7 нг/мл (0,01–0,045 нг/мл). Иммуноферментный анализ (ИФА) показал, что антитела к *M. pneumoniae* (IgA, IgG) отсутствуют, к *S. pneumoniae* (IgM, IgG) отсутствуют.

На рентгенограмме грудной клетки определялось снижение пневматизации в верхней доле правого легкого (S3), усиление легочного рисунка в верхней доле справа, корни не смещены, расширены, структурные. Тень сердца соответствовала норме.

При микробиологическом исследовании выявлен сплошной рост *S. pneumoniae*, серотип 19A. Генотипирование: генотип (сиквенс-тип) 320 (ST 320), клональный комплекс 320 (CC 320), выявлены гены резистентности к макролидам/линкозамидам *ermB* и *mefE*, гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM*. При оценке результатов антибиотикограммы (диско-диффузионный метод) выявлена устойчивость к оксациллину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, чувствительность к ципрофлоксацину. При определении минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибактериальных препаратов выявлена устойчивость к эритромицину (МПК 16), азитромицину (МПК 64), клиндамицину (МПК 32); умеренная устойчивость к тетрациклину (МПК 2), пенициллину (МПК 0,125); чувствительность к цефтриаксону (МПК 0,125), ципрофлоксацину (МПК 0,125).

С первого дня пребывания в стационаре ребенок получал следующее лечение: антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 250 мг 3 раза/сут в течение 10 сут перорально; муколитическую терапию (амброксол по 7,5 мг 2 раза/сут, 8 сут). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния. На контрольной рентгенограмме очаговых, инфильтративных изменений не определялось.

Клинический пример 2

Больной С., возраст 7 лет, поступил в педиатрическое отделение с жалобами на влажный малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,5°C, заложенность носа, слабость, вялость.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен в течение 1 нед. Заболевание началось с заложенности носа, сухого редкого кашля. Ребенок наблюдался участковым педиатром с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции, получал препараты (Кагоцел, Нурофен, Аква Марис). За 2 сут до госпитализации

у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C, была назначена антибактериальная терапия (Флемоксин солютаб); учитывая отсутствие положительной динамики, был госпитализирован в педиатрическое отделение. Известно, что ребенок посещает школу, болен острыми респираторными инфекциями до 2 раз в год. При осмотре отмечалось состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, температура тела 37,2°C. Кожный покров бледный, умеренно влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание через нос затруднено за счет слизистого отделяемого. При пальпации легких болезненности в межреберных промежутках нет. При перкуссии притупление перкуторного звука в нижней доле слева. При аускультации дыхание ослаблено слева, выслушиваются разнокалиберные хрипы в проекции 9-го сегмента левого легкого. Частота дыхательных движений 22/мин. SpO₂ 96%. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 82/мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги. Стул однородный, 1 раз/сут. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 117 г/л (105–135 г/л), эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л ($4,1\text{--}5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты 354×10^9 /л ($150\text{--}400 \times 10^9$ /л), лейкоциты $8,4 \times 10^9$ /л ($5,0\text{--}13,0 \times 10^9$ /л): палочкоядерные 12% (0,5–5%), сегментоядерные 72% (25–60%), лимфоциты 12×10^3 /л ($2\text{--}8 \times 10^3$ /л), моноциты 4×10^3 /л ($0\text{--}0,8 \times 10^3$ /л); СОЭ 14 мм/ч (5–11 мм/ч). Экспресс-тест на пневмококковый антиген в моче отрицательный.

На рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции S9 по типу инфильтрации легочной ткани. Корни не смещены, расширены, структурные. Тень сердца не смещена.

При микробиологическом исследовании выявлено: *S. pneumoniae* — умеренный рост, серотип 19A. Генотипирование: генотип 320 (ST 320), клональный комплекс 320 (CC 320); выявлены гены макролидрезистентности *ermB* и *mefE*, гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM*.

При оценке антибиотикограммы диско-диффузионным методом выявлена устойчивость к оксациллину, эритромицину, клиндамицину и тетрациклину. По антибиотикограмме методом серийных разведений в бульоне определена устойчивость к эритромицину, азитромицину, клиндамицину, тетрациклину со значениями МПК 16, 128, 32 и 4 соответственно; умеренная устойчивость к пенициллину (МПК 0,125), ципрофлоксацину (МПК 0,25); чувствительность к цефтриаксону (МПК 0,125).

С первого дня пребывания в стационаре ребенок получал амоксициллин/клавулановую кислоту по 470 мг 3 раза/сут в течение 10 сут перорально; муколитическую терапию (амброксол по 15 мг 3 раза/сут, 10 сут). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния. На контрольной рентгенограмме очаговых, инфильтративных изменений не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие во всем мире отмечается рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, в т.ч. бактерий-возбудителей внебольничной пневмонии. *S. pneumoniae* — основной возбудитель внебольничной

пневмонии — во всем мире демонстрирует рост устойчивости к макролидам и родственным антибиотикам (линкозамидам и стрептограмину) [16]. Резистентность к данным группам препаратов обусловлена двумя основными механизмами — модификацией мишени действия антибиотика (рибосом) и эффлюксом (активным выведением антибиотика из клетки) [17, 18]. Рибосомальные изменения обусловлены метилтрансферазой, кодируемой геном *ermB*, которая метилирует остаток A2058 домена V 23S-РНК; в результате формируется так называемый MLSB-фенотип (перекрестная устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину B). Активный выброс антибиотика из клетки обусловлен геном *mefE*, кодирующим эффлюксный «насос», обуславливающий так называемый M-фенотип, устойчивый к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину и рокситромицину) [17].

Большинство макролидрезистентных штаммов также проявляют устойчивость к тетрациклину. Это связано с инсерцией (вставкой) гена *ermB* в конъюгативные и композитные транспозоны семейства Tn916, несущие ген *tetM*, кодирующий протеины «защиты рибосом» [18].

Во многих случаях резистентность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам имеет клональную специфичность [19]. В последние годы отмечается возрастание роли пневмококков, относящихся к глобально распространенным клональным комплексам, в возникновении многих инфекционных заболеваний, включая и внебольничную пневмонию [20].

Особую роль играют представители мультирезистентного клона Taiwan^{19F}-14 (PMEN 14) [19], к которым относятся и пневмококки серотипа 19A (ST 320), выявленные у наших пациентов. Полученные данные свидетельствуют о наличии у обнаруженных нами пневмококков двух механизмов резистентности к макролидным антибиотикам, что не позволяет рекомендовать макролиды в качестве стартовой антибактериальной терапии.

В настоящее время, согласно российским рекомендациям, в качестве препаратов первого выбора при внебольничной пневмонии рекомендуется амоксициллин или амоксициллин/клавуланат [21]. При этом у штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у обследованных нами больных, наблюдается умеренная устойчивость к пенициллину. Это диктует необходимость дальнейшего постоянного изучения резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам, а также анализа связи обнаруживаемых изменений с применением различных антимикробных препаратов и другими факторами, способными влиять на возникновение и распространение резистентных штаммов [8].

Диагностика внебольничной пневмонии на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями, в диагностике имеет значение сочетание клинических проявлений [3]. Эксперты ВОЗ считают, что в типичных случаях для пневмонии характерны лихорадка с ознобом, потеря аппетита, кашель, тахипное, боль в грудной клетке, при физикальном обследовании — локальное укорочение перкуторного звука при перкуссии легких, при аускультации возможны ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые хрипы, бронхофония [2, 22]. В приведенных клинических случаях диагноз внебольничной пневмонии подтвержден клиническими проявлениями. В свою очередь, вышеописанные физикальные симптомы наблюдаются только у 50–70% детей с пневмонией,

в то время как их отсутствие не исключает пневмонии [8, 22]. В связи с этим российские эксперты считают целесообразным проведение рентгенографии грудной клетки у всех детей с подозрением на пневмонию [8]. При диагностике пневмонии важным и обязательным является проведение рентгенологического исследования легких [23], которое позволяет оценить размеры инфильтрации легких и их распространенность, наличие или отсутствие плеврального выпота, наличие или отсутствие деструкции легочной паренхимы. У наблюдаемых пациентов диагноз был подтвержден именно рентгенологическим исследованием легких.

В общепринятый стандарт диагностики внебольничной пневмонии включен подсчет количества лейкоцитов и их формулы. Лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что мы отмечали у пациентки в первом клиническом случае. В целом изменения в общем анализе крови при внебольничной пневмонии обладают низкой диагностической ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [3]. Поэтому во втором клиническом случае данные анализа крови не отрицают диагноз пневмонии у ребенка. Значительное повышение СРБ и прокальцитонина в первом клиническом случае характерно для пневмонии, вызванной бактериальными возбудителями. В свою очередь определение СРБ в динамике может быть использовано для оценки эффективности терапии [22]. Чтобы определить необходимый объем медицинской помощи, нашим пациентам в зависимости от возраста была проведена оценка тяжести внебольничной пневмонии на основании ключевых критериев, предлагаемых в монографии Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) [4], и в приведенных случаях подтверждена средняя степень тяжести пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи позволяют обратить внимание практических врачей на постановку диагноза внебольничной пневмонии, выбор и дозировку препаратов, назначаемых для стартовой антибактериальной терапии, и последующий мониторинг состояния ребенка. Учитывая возрастание этиологической роли антибиотикорезистентных пневмококков, следует в обязательном порядке проводить этиологическое подтверждение диагноза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. А. Ильенкова <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

И. Н. Протасова <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>

Е. С. Соколовская <http://orcid.org/000-0002-5351-5433>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарь Г.Н. Акустическая и клинико-рентгенологическая характеристика нарушений в легких у детей при внебольничной пневмонии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Воронеж; 2010. — 39 с. [Bondar' GN. Akusticheskaya i kliniko-rentgenologicheskaya kharakteristika narushenii v legkikh u detei pri vnebol'nichnoi pnevmonii. [dissertation abstract] Voronezh; 2010. 39 p. (In Russ).]
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. [WHO. Fact Sheet. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>. Ссылка активна на 30.04.2016.
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
4. Esposito S, Patria MF, Tagliabue C, et al. CAP in children. *European Respiratory Monograph*. 2014;63:130–139. doi: 10.1183/1025448x.10003913.
5. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. — М.; 2002. — 70 с. [Ostrye respiratornye zabolevaniya u detei. Posobie dlya vrachei. Moscow; 2002. 70 p. (In Russ).]
6. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош; 2006. — 279 с. [Samsygina GA. Infektsii respiratornogo trakta u detei rannego vozrasta. Moscow: Miklosh; 2006. 279 p. (In Russ).]
7. Горбунов С.Г., Горелов А.В., Демина А.А., и др. Клиническая характеристика пневмоний у детей, обусловленных *Haemophilus influenzae* типа b // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2002. — №4 — С. 30–34. [Gorbunov SG, Gorelov AV, Demina AA, et al. Clinical characteristic of pediatric pneumonia due to *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatrriia*. 2002;81(4):30–34. (In Russ).]
8. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. — М.: Оригинал-макет; 2010. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: rasprostranennost', diagnostika, lechenie, profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. Moscow: Original-maket; 2010. 64 p. (In Russ).]
9. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 33 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 33 p. (In Russ).]
10. cdc.gov [Internet]. CDC. Streptococcus Laboratory. PCR Deduction of Pneumococcal Serotypes [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>.
11. mlst.net [Internet]. Multi Locus Sequence Typing home page [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.mlst.net/>.
12. mlst.net [Internet]. BURST algorithm [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://eburst.mlst.net/>.
13. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition. Vol. 32, No. 2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к анти-микробным препаратам. Клинические рекомендации. М.; 2015. [Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/> Ссылка активна на 30.04.2016.
15. eucast.org [Internet]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. AST of bacteria. Older versions of tables and documents [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
16. Reinert RR, Filimonova OY, Al-Lahham A, et al. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(6):2260–2262. doi: 10.1128/AAC.01270-07.
17. Cattoir V, Merabet L, Legrand P, et al. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* isolate resistant to streptogramins by mutation in ribosomal protein L22 during pristinamycin therapy of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):1010–1012. doi: 10.1093/jac/dkm041.
18. Korona-Glowniak I, Siwiec R, Malm A. Resistance determinants and their association with different transposons in the antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Biomed Res Int*. 2015;2015:836496. doi: 10.1155/2015/836496.
19. Croucher NJ, Chewapreecha C, Hanage WP, et al. Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape. *Genome Biol Evol*. 2014;6(7):1589–1602. doi: 10.1093/gbe/evu120.
20. Shin J, Baek JY, Kim SH, et al. Predominance of ST320 among *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates from 10 Asian countries. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1001–1004. doi: 10.1093/jac/dkr048.
21. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. — М.: Пре100 Принт; 2016. — 146 с. [Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafal'skii VV, Spichak TV. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobykh sredstv v ambulatornoi praktike: Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Pre100 Print; 2016. 146 p. (In Russ).]
22. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) / Под ред. Баранова А.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. — 28 с. [Klinicheskie rekomendatsii. Pediatriya (Pnevmoniya u detei). Ed by Baranov A.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 28 p. (In Russ).]
23. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / Под ред. Таточенко В.К. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 480 с. [Bolezni organov dykhaniya u detei. Prakticheskoe rukovodstvo. Ed by Tatochenko V.K. Moscow: Pediatr''; 2012. 480 p. (In Russ).]

Е.М. Камалтынова^{1, 2}, Ю.П. Часовских¹, З.А. Маевская^{1, 2}, С.О. Салугина³, Е.С. Фёдоров³, И.Э. Гербек^{1, 4}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Областная детская больница, Томск, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

⁴ Томская областная клиническая больница, Томск, Российская Федерация

Синдром Макла–Уэллса у ребенка с рецидивирующей крапивницей

Контактная информация:

Камалтынова Елена Михайловна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинским вопросам ОГБУЗ «ОДБ» г. Томска, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: eleant21@yandex.ru

Статья поступила: 19.01.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) — редкие аутовоспалительные моногенные заболевания из группы наследственных периодических синдромов, вызванных дефектом регуляции воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 1β. К ним относятся семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэллса (MWS) и младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID). Ранее синдром Макла–Уэллса рассматривался как триада симптомов — крапивница, глухота и реактивный амилоидоз. В настоящее время спектр симптомов постоянно расширяется: он включает лихорадку, усталость, конъюнктивит, артралгию, артрит, миалгию, раздражительность, головную боль, боль в животе, язвы в полости рта, перикардит, что вовлекает в диагностический и лечебный процесс врачей разных специальностей, не всегда знакомых с этим заболеванием. В России описаны единичные наблюдения этого заболевания. Приводим клинический случай синдрома Макла–Уэллса у ребенка в возрасте 5 лет, первые симптомы которого появились в возрасте 2 мес жизни. Данное наблюдение подчеркивает сложность диагностики синдрома у детей. **Ключевые слова:** дети, криопиринассоциированные периодические синдромы, синдром Макла–Уэллса, крапивница, глухота, амилоидоз.

(Для цитирования: Камалтынова Е.М., Часовских Ю.П., Маевская З.А., Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Гербек И.Э. Синдром Макла–Уэллса у ребенка с рецидивирующей крапивницей. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 180–183. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1721)

ВВЕДЕНИЕ

Криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) — редкие аутовоспалительные моногенные заболевания из группы наследственных периодических синдромов,

вызванных дефектом регуляции воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (Interleukin, IL) 1β. К ним относятся семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome,

Elena M. Kamaltynova^{1, 2}, Iulia P. Chasovskikh¹, Zinaida A. Maevskaia^{1, 2}, Svetlana O. Salugina³, Evgenii S. Fedorov³, Inna E. Gerbek^{1, 4}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Regional Children's Hospital, Tomsk, Russian Federation

³ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

⁴ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation

Muckle–Wells Syndrome in a Child With Recurrent Urticaria

Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) are rare monogenic autoinflammatory diseases from the group of hereditary periodic syndromes caused by a regulation defect of inflammatory cytokines, in particular interleukin 1β. They include familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle–Wells syndrome (MWS), and neonatal-onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID). Previously, Muckle–Wells syndrome was considered as a triad of symptoms — urticaria, deafness, and reactive amyloidosis. Today, the spectrum of symptoms is constantly expanding: it includes fever, fatigue, conjunctivitis, arthralgia, arthritis, myalgia, irritability, headache, abdominal pain, mouth ulcers, pericarditis, which involves doctors of different specialties in the diagnostic and treatment process, who are not always familiar with this disease. In Russia, single observations of this disease have been described. We present the clinical case of Muckle–Wells syndrome in a 5-year-old child, whose first symptoms appeared at the age of 2 months. This observation underscores the complexity of diagnosing the syndrome in children.

Key words: children, cryopyrin associated periodic syndromes, Muckle–Wells syndrome, urticaria, deafness, amyloidosis.

(For citation: Kamaltynova Elena M., Chasovskikh Iulia P., Maevskaia Zinaida A., Salugina Svetlana O., Fedorov Evgenii S., Gerbek Inna E. Muckle–Wells Syndrome in a Child With Recurrent Urticaria. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (2): 180–183. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1721)

MWS) и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID) [1].

Синдром Макла–Уэллса был впервые описан в 1962 г. у 9 взрослых пациентов Томасом Джеймсом Маклом (Thomas James Muckle) и Майклом Верноном Уэльсом (Michael Vernon Wells) как триада симптомов — крапивница, глухота и реактивный амилоидоз [2]. С тех пор спектр симптомов постоянно расширяется: он включает лихорадку, усталость, конъюнктивит, артралгию, артрит, миалгию, раздражительность, головную боль, боль в животе, язвы в полости рта, перикардит, снижение мужской фертильности [3–5]. Именно разнообразие клинических проявлений объединяет в диагностическом и лечебном процессе врачей разных специальностей, не всегда знакомых с этим заболеванием [6, 7]. В связи с этим диагностика часто запаздывает, тем более что в настоящее время четких диагностических критериев MWS не существует [8, 9]. Исторически сложилось так, что диагноз основывается на трех основных симптомах (крапивница, глухота и амилоидоз), однако эта классическая триада встречается редко — всего у 15% детей, а 2/3 взрослых пациентов имеют по 2 из 3 указанных симптомов. Несмотря на то, что в педиатрической ревматологии MWS рассматривается как синдром периодической лихорадки, повышение температуры наблюдается только у половины детей и 1/3 взрослых [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок Т., 5 лет, поступил в отделение клинической иммунологии и аллергологии Областной детской больницы г. Томска с жалобами на высыпания на теле, рецидивирующую лихорадку.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза, первых родов. Роды срочные, вес 3750 г, рост 53 см. Грудное вскармливание до 11 мес. Привит только в роддоме (БЦЖ-М, V1 ВГВ), далее не прививали по причине постоянных высыпаний. Острыми респираторными инфекциями болел редко. Детскими инфекциями не болел.

Наследственный анамнез: родители здоровы. Прадед по линии матери имел ишемическую болезнь сердца, прабабушка — желчнокаменную болезнь, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца.

Анамнез заболевания: заболел в возрасте 2 мес, появились высыпания уртикарного характера, которые с тех пор практически не исчезают. Уменьшаются после сна; исчезают на 2–3-и сут на фоне эпизодов острых респираторных инфекций, кишечной инфекции. Зуда никогда не было. Соблюдение гипоаллергенной диеты, применение антигистаминных препаратов никакого эффекта не имели. Отмечался эффект на фоне приема преднизолона *per os* однократно, в дальнейшем от применения глюкокортикостероидов отказывались. В возрасте 6 мес на фоне максимального высыпания присоединились эпизоды лихорадки до фебрильных цифр, по поводу которых родители сначала давали жаропонижающие, а затем перестали, т.к. температура снижалась самостоятельно на следующий день. Согласно данным амбулаторной карты, у ребенка постоянно отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 29–50 мм/ч (при норме от 1 до 12 мм/ч).

При поступлении в стационар состояние мальчика расценено как средней степени тяжести за счет кожного синдрома. Пульс 116 уд/мин, частота дыхания 22/мин, температура 36,6°C. Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розовые, по всей поверхности (кроме подошв стоп, волосистой части головы) ярко-розовая сыпь уртикарного характера, без расчесов (рис. 1). Лимфатические узлы эластичные, подвижные, безболезненные: поднижнечелюстные 0,6×0,4 см, задние и передние шейные 0,5×0,4 см, подмышечные 0,6×0,3 см, паховые 0,5×0,3 см. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно, распределен равномерно, отеков нет. Носовое дыхание свободное. Миндалины 2-й степени, розовые, налетов на них нет. Зубы — молочный прикус. Язык влажный, обложен белым налетом. Костно-мышечная система сформирована правильно. Перкуторно — над легкими звук ясный, легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке. Живот обычной формы, в акте дыхания участвует равномерно, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край острый, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется.

Общий анализ крови: снижение гемоглобина (110 г/л, норма 115–140 г/л) и ускорение СОЭ (49 мм/ч). **Биохимический анализ крови:** повышение С-реактивного

Рис. 1, А, Б. Общий вид пациента до лечения
Fig. 1, A, B. General appearance of the patient before treatment



Рис. 2, А, Б. Общий вид пациента на фоне лечения
Fig. 2, A, B. General view of the patient on treatment



белка (СРБ) до 24 мг/л (норма < 6 мг/л). *Определение IgE общего и специфического методом ImmunoCap*: сенсibilизации к пищевым, пыльцевым, эпидермальным, бытовым аллергенам не обнаружено. *Риноцитограмма*: эозинофилы не обнаружены. *Иммунный статус*: IgA 2,36 г/л (норма 0,3–1,5), IgG 27,96 г/л (норма 8,8–15,4), IgM 3,89 г/л (норма 0,8–1,6); комплемент С3 — 1,76 г/л (норма 0,8–1,7), С4 — 0,22 г/л (норма 0,14–0,44).

Консультация сурдолога: патологии слуха не выявлено. *Консультация офтальмолога*: патологии не выявлено.

Учитывая рецидивирующую крапивницу с эпизодами фебрильной температуры, повышением СОЭ, СРБ, иммуноглобулинов, у ребенка заподозрен аутовоспалительный синдром Макла–Уэллса. В этой связи было проведено генетическое обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Методом прямого автоматического секвенирования осуществлен частичный анализ гена криопирин *NLRP3* (*CIAS1*) (136–718 кодоны). Обнаружена однонуклеотидная замена *NM_004895.4:c.1313>T(p.T438I)* в гетерозиготном положении. Данная замена описана в базе данных по мутациям человека (Human gene mutation database, HGMD) как патогенная.

Для уточнения диагноза и подбора терапии ребенок госпитализирован в НИИ ревматологии (Москва), где диагноз синдрома Макла–Уэллса был подтвержден. Назначен препарат канакинумаб — ингибитор интерлейкина (IL) 1 β . Препарат вводили подкожно в дозе 45 мг 1 раз в 8 нед. После первого введения препарата симптомы крапивницы и системного воспаления полностью купировались (рис. 2). На фоне терапии канакинумабом у пациента сохраняется полная ремиссия болезни.

История развития заболевания пациента и прогноз представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В спектре наследственных криопиринассоциированных периодических синдромов MWS можно рассматривать как синдром средней степени тяжести по сравнению с легким семейным холодовым аутовоспалительным синдромом и тяжелым младенческим периодическим мультисистемным воспалительным заболеванием [11]. В 2001 г. Н. Hoffman и соавт. сообщили о наличии мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*) хромосомы 1q44, кодирующей белок NLRP3 (криопирин)

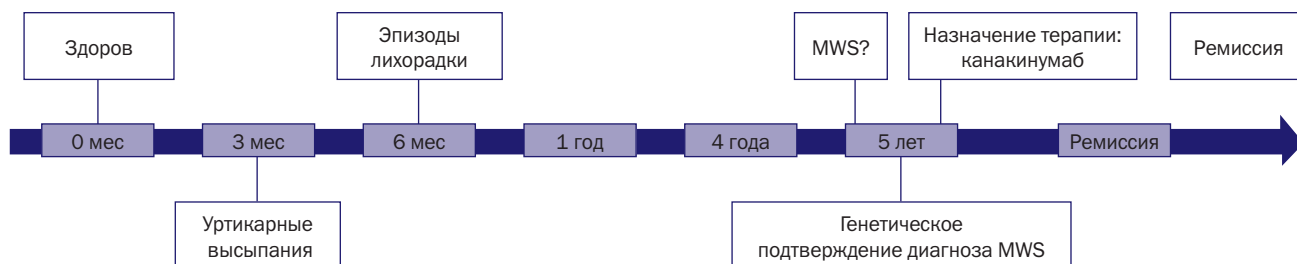
у больных MWS [12]. Впоследствии NLRP3 был идентифицирован в качестве ключевого белка мультипротеинового цитоплазматического комплекса, названного инфламмасомой [13, 14]. У пациентов с CAPS нарушение синтеза NLRP3 приводит к значительному повышению активной формы IL1 β , в результате чего развиваются тяжелые воспалительные симптомы, включая лихорадку, сыпь, конъюнктивит, головную боль, артралгию/артрит [15]. В настоящее время молекулярно-генетический анализ играет ключевую роль в диагностике MWS. Описаны 177 мутаций гена *NLRP3*, связанных с различными фенотипами [16, 17]. В связи с тем, что четких диагностических критериев MWS до сих пор не существует, генетическое обследование при постановке диагноза этой редкой болезни имеет важное значение, поскольку оправдывает инициирование терапии дорогими анти-IL1 препаратами, способными предотвратить необратимые повреждения органов, а также улучшить качество жизни пациентов [18–20].

Болезнь может манифестировать в разном возрасте: так, по данным J. Kuemmerle-Deschner с соавт., обследовавших 34 пациента с подтвержденным диагнозом MWS, средний возраст появления симптомов составлял 6 лет (диапазон 0,5–45 лет), а средний возраст постановки диагноза — 31,5 года (0,5–75 лет), продолжительность от момента появления симптомов до установления диагноза MWS — 3 года (0–16 лет) для детей и 33 года (3–65 лет) для взрослых [8]. В этом же исследовании показано, что наиболее распространенные диагнозы, с которыми наблюдались больные до момента постановки MWS, — конъюнктивит (44%), неклассифицированный ревматизм (41%), крапивница (26%), увеит (18%), нейросенсорная тугоухость (у 48% взрослых и у 8% детей). Таким образом, диагноз MWS был заподозрен всего у 15% пациентов [8]. Предполагают, что MWS подразделяется по крайней мере на 2 различных клинических фенотипа: системный воспалительный фенотип характерен для детского возраста, MWS с поражением внутренних органов — фенотип взрослых пациентов [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует типичный клинический фенотип MWS — системный воспалительный, характерный для детского возраста: раннее появление высыпаний уртикарного характера (в 2 мес), присоединение лихорадки в течение болезни, наличие лабораторных признаков системного воспаления и отсут-

Рис. 3. Пациент Т.: история развития заболевания
Fig. 3. Patient T.: disease development record



ствие органных поражений. В связи с тем, что MWS встречается крайне редко, и до сих пор не существует четких диагностических критериев, педиатры и аллергологи, к которым чаще всего обращаются пациенты с подобными симптомами, должны иметь особую настороженность, поскольку ранняя диагностика и своевременное начало эффективной терапии имеют решающее значение для предотвращения необратимого повреждения органов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.М. Камалтынова <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Ю.П. Часовских <http://orcid.org/0000-0002-6408-0965>

З.А. Маевская <http://orcid.org/0000-0001-9905-6685>

И.Э. Гербек <http://orcid.org/0000-0002-1076-5328>

С.О. Салугина <http://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Е.С. Фёдоров <http://orcid.org/000-0003-2671-1655>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) // *Современная ревматология*. — 2016. — Т. 10. — № 2 — С. 4–11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4–11. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
2. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QJM*. 1962;31(2):235–248. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066967.
3. Hoffman HM. Familial cold autoinflammatory syndrome. *Allergy Clin Immunol Int*. 2005;17(4):131–136. doi: 10.1027/0838-1925.17.4.131.
4. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1182:111–123. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05159.x.
5. Kummerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3783–3791. doi: 10.1002/art.27696.
6. Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Predictors of delayed referral to a pediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1367–1372. doi: 10.1002/art.24671.
7. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):495–499. doi: 10.1136/ard.2010.138420.
8. Kuemmerle-Deschner JB, Dembi Samba S, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):765–772. doi: 10.1002/acr.22206.
9. Костик М.М., Снегирева Л.С., Дубко М.Ф., и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы // *Современная ревматология*. — 2013. — Т. 7. — № 3 — С.14–20. [Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF, et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):14–20. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-5.
10. Watts RA, Nicholls A, Scott DG. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33(12):1184–1187. doi: 10.1093/rheumatology/33.12.1184.

11. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies, CAPS). *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(1):44–51. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.020.
12. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301–305. doi: 10.1038/ng756.
13. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
14. Coll RC, O'Neill L, Schroder K. Questions and controversies in innate immune research: what is the physiological role of NLRP3? *Cell Death Discov*. 2016;2:16019. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.19.
15. Prochnicki T, Mangan MS, Latz E. Recent insights into the molecular mechanisms of the NLRP3 inflammasome activation. *F1000 Res*. 2016;5:1469. doi: 10.12688/f1000research.8614.1.
16. fmf.igh.cnrs.fr [Internet]. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations [cited 2017 Mar 19]. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.
17. Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1599–1605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271.
18. Ostrov BE. Immunotherapeutic biologic agents in autoimmune and autoinflammatory diseases. *Immunol Invest*. 2015;44(8):777–802. doi: 10.3109/08820139.2015.1093912.
19. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., и др. Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопирин-ассоциированным синдромом (синдром CINCA) // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 4 — С. 456–461. [Sleptsova TV, Alekseeva EI, Savostianov KV, et al. High efficiency of kanakinumabum for a patient with a late diagnosed chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):456–461. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i4.1428.
20. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., и др. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопирин-ассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3 — С. 97–103. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savost'yanov KV, et al. Experience in application of canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Current pediatrics*. 2014;13(3):97–103. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1035.

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

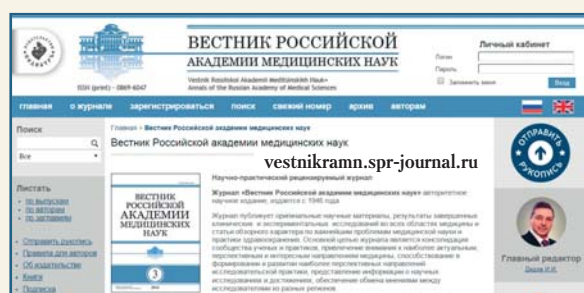
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru