

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.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

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

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

академик РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

257

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2017 / ТОМ 16 / № 4

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 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Р.Т. Сайгитов
270 **ЗАИМСТВОВАНИЯ СОБСТВЕННЫХ ТЕКСТОВ (САМОПЛАГИАТ) В РУКОПИСЯХ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА РАССМОТРЕНИЕ В НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФОРМУЛИРОВАНИЮ РЕДАКЦИОННОЙ ПОЛИТИКИ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, В.К. Таточенко, Л.Р. Селимзянова, Д.С. Чемакина
273 **ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: 10-ЛЕТНИЙ МИРОВОЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- З.А. Алачева, О.Б. Рыбалка, Т.В. Куличенко
286 **ВСЕМ СПАСАТЬСЯ ОТ КОКСАКИ?! ИЛИ У СТРАХА ГЛАЗА ВЕЛИКИ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- О.А. Жданова
291 **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ СО СТЕРОИДЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

ОБМЕН ОПЫТОМ

- М.Л. Травина, А.Г. Попов, С.А. Попов, Е.В. Куликова
297 **ПРОФИЛАКТИКА ТРЕЩИН СОСКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАННИЙ ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД**

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, О.Л. Лукоянова, Е.А. Рославцева, И.М. Гусева
304 **ПРИКОРМ, ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, Р.В. Денисова, О.Л. Ломакина, А.В. Карасёва
314 **ОПЫТ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ НА ВТОРОЙ ИНГИБИТОР TNF α ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЮНОШЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ПЕРВОМУ TNF-БЛОКАТОРУ**

- А.В. Карасёва, Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская
321 **ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭТАНЕРЦЕПТА У ПАЦИЕНТКИ С ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С ОБЗОРОМ ПРЕДИКТОРОВ ХОРОШЕГО ОТВЕТА НА ПРОВОДИМУЮ ТЕРАПИЮ**

- О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, Н.В. Журкова, К.В. Савостьянов, И.С. Жанин, А.М. Мамедьяров, И.М. Тардова
326 **АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ С НЕЙРОМИОТОНИЕЙ (ARAN-NM): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, ПОДТВЕРЖДЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *HINT1***

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

- А.С. Полякова, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Д.Д. Гадлия
334 **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬцитонина В ПРАКТИКЕ ИНФЕКЦИОНИСТА**

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана*.

Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Сок яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

* Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»:

сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

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.

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.

Katsova 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.

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.

260

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

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

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

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

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

- Эффективная защита от кариеса* и уход за деснами*
- Кальций и фосфат-ионы укрепляют эмаль
- Гидроксиапатит обеспечивает эффективную защиту зубов, заполняет дефекты и сглаживает поверхность эмали
- Экстракт жимолости защищает десны от воспалений* и кровоточивости, что важно в период смены зубов
- Ксилит (10%) нормализует баланс микрофлоры рта и защищает от кариесогенных бактерий.



50%

СОДЕРЖАНИЕ СУСПЕНЗИИ
ГИДРОКСИАПАТИТА

BIO friendly
НАТУРАЛЬНЫЕ
ИНГРЕДИЕНТЫ 97%



БЕЗ ФТОРА



НЕ СОДЕРЖИТ
ЛАУРИЛСУЛЬФАТ
НАТРИЯ



НЕ СОДЕРЖИТ
ПАРАБЕНЫ



НЕ СОДЕРЖИТ
КРАСИТЕЛИ



*Умная гигиена полости рта. **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.



Personal-Care.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН



www.rocs.ru

ООО «Дарко Центр» ОГРН 1057746306495, юр. адрес: 442800, Россия, Московская область, Ступинский район, д.Александровское, д.5-4, км. вл. 1, стр. 1

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2017 / V. 16 / N° 4

CONTENT

EDITORIAL

- Ruslan T. Saygıtov
270 **SELF-PLAGIARISM IN MANUSCRIPTS SUBMITTED TO A SCIENTIFIC JOURNAL: RECOMMENDATIONS ON FORMULATION OF THE EDITORIAL POLICY**

LITERATURE REVIEW

- Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Vladimir K. Tatochenko, Lilia R. Selimzianova, Daria S. Chemakina
273 **VACCINATION AGAINST ROTAVIRUS INFECTION: 10-YEAR GLOBAL EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE**

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- Zalina A. Alacheva, Olga B. Rybalka, Tatyana V. Kulichenko
286 **SHOULD WE ALL SAVE OURSELVES FROM COXSACKIE?! OR FEAR MAKES THE WOLF BIGGER THAN HE IS**

ORIGINAL ARTICLES

- Olga A. Zhdanova
291 **GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME: A RETROSPECTIVE STUDY**

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Marina L. Travina, Alexandr G. Popov, Sergey A. Popov, Elena V. Kulikova
297 **PREVENTION OF NIPPLE CRACKS OF THE MAMMARY GLAND IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD**

A DOCTOR'S AID

- Vera A. Skvortsova, Tatiana E. Borovik, Tatiana V. Bushueva, Natalia G. Zvonkova, Olga L. Lukoyanova, Elena A. Roslavitseva, Irina M. Guseva
304 **COMPLEMENTARY FEEDING, PECULIARITIES OF INTRODUCTION. CLINICAL CASES**

CLINICAL OBSERVATIONS

- Ekaterina I. Alexeeva, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Rina V. Denisova, Olga L. Lomakina, Anna V. Karaseva
314 **THE EXPERIENCE OF SWITCHING TO THE SECOND TNF- α INHIBITOR IN A PATIENT WITH SEVERE JUVENILE POLYARTHRITIS AND RESISTANCE TO THE FIRST TNF-BLOCKER**
- Anna V. Karaseva, Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya
321 **SUCCESSFUL USE OF ETANERCEPT IN A PATIENT WITH POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH AN OVERVIEW OF THE PREDICTORS OF A GOOD RESPONSE TO ONGOING THERAPY**
- Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov, Natalya V. Zhurkova, Kirill V. Savostyanov, Ilya S. Zhanin, Ayaz M. Mamedyarov, Ilona M. Tardova
326 **AUTOSOMAL RECESSIVE PERIPHERAL NEUROPATHY WITH NEUROMYOTONIA (ARAN-NM): DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE CONFIRMED BY A MUTATION IN THE *HINT1* GENE**

INFORMATION OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

- Anastasia S. Polyakova, Maya G. Bakradze, Vladimir K. Tatochenko, Diana D. Gadlia
334 **DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING THE LEVEL OF PROCALCITONIN IN THE PRACTICE OF AN INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST**

Больше комфорта, больше молока – естественно



Разработанный совместно с ведущими экспертами в области грудного вскармливания, инновационный молокоотсос Philips Avent позволяет сцедить больше молока для малыша с комфортом для мамы и, при необходимости, хранить его в специальных контейнерах или пакетах так долго, как это потребуется.¹

Индивидуальный банк грудного молока, созданный с помощью решений Philips Avent позволит маме сохранить кормление малыша грудным молоком в случае непредвиденных ситуаций или если ей необходимо отлучиться из дома.



1. Сцеживание 2. Хранение 3. Кормление

Молокоотсосы Philips Avent серии Natural – на **25%** больше молока!

Клинические исследования, проведенные в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» доказали, что молокоотсос Philips Avent серии Natural позволяет маме сцедить на 25% больше молока, чем при использовании классического молокоотсоса.² За счет чего это достигается?



**Первый в России
банк донорского
грудного молока**

Миссия Philips Avent – больше грудного молока большему количеству детей как можно дольше, поэтому не случайно, что первый

в стране банк донорского грудного молока был создан в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» при поддержке бренда. Philips Avent гордится участием в такой социально важной инициативе, в рамках которой стало возможным обеспечить ценным грудным молоком особо уязвимых недоношенных малышей в ситуациях, когда молоко матери отсутствует.



**Удобная поза
при сцеживании
для более
легкого
выделения
молока**

Уникальная конструкция молокоотсоса позволяет женщине принимать более удобную позу при сцеживании, без необходимости наклоняться вперед. Это способствует большему комфорту и расслаблению мамы, естественным образом обеспечивая более легкое выделение молока, и, как результат, в большем количестве.



**Имитация сосания
ребенка для
эффективного
сцеживания**

Во время работы молокоотсос имитирует естественное перистальтическое сосание груди ребенком, совмещая массаж околососковой области, который воспроизводит «лепестковый» массажер, с деликатным вакуумом. Силиконовый массажер в форме пяти лепестков имеет теплую на ощупь бархатистую поверхность, позволяющую маме еще больше расслабиться во время сцеживания.



**Режимы
стимуляции и
сцеживания
молока**

В самом начале сцеживания молокоотсос работает в режиме стимуляции выделения молока, имитируя частые поверхностные сосательные движения малыша. Далее, когда молоко начнет поступать, мама может выбрать один из трех режимов силы сцеживания, который для нее наиболее комфортен.³

¹Максимально рекомендованный срок хранения грудного молока в контейнерах Philips Avent - 3 месяца. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. Авторы: Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Беляева И. А., Маянский Н. А., Катосова Л. К., Калакуцкая А. Н., Зубкова И. В., Мельничук О. С. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (1): 24–29. ²Клиническая оценка эффективности применения ручных молокоотсосов Philips AVENT серии Natural и серии Classic. Авторы Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Беляева И. А., Научный центр здоровья детей РАМН, Москва. Указаны данные для объема сцеженного молока за 15 минут сцеживания. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 182–186. ³Для электронной модели.

Реклама **ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ**



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

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

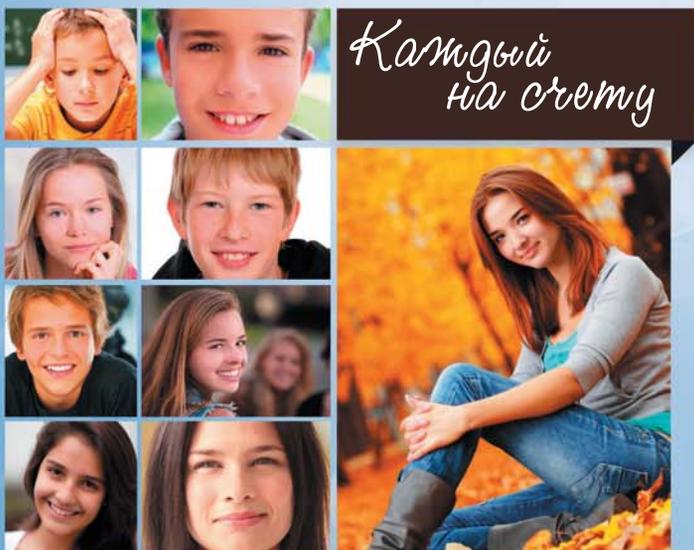
Генитальные

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 являются 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 под рукой соответствующие лекарственные средства 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, пирексия, 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: феллона, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, 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)



[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.



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-standart-ot-28-yanvaryia-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standart-ot-29-yanvaryia-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 полиартикулярный 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 возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **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. Полиартикулярный 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. Системный 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. **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.Хорффманн-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





Bionorica®

Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

Для детей
от 2 лет
и взрослых*

Рег. уд. П№ 014247/01; 014247/02



- Устраняет заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

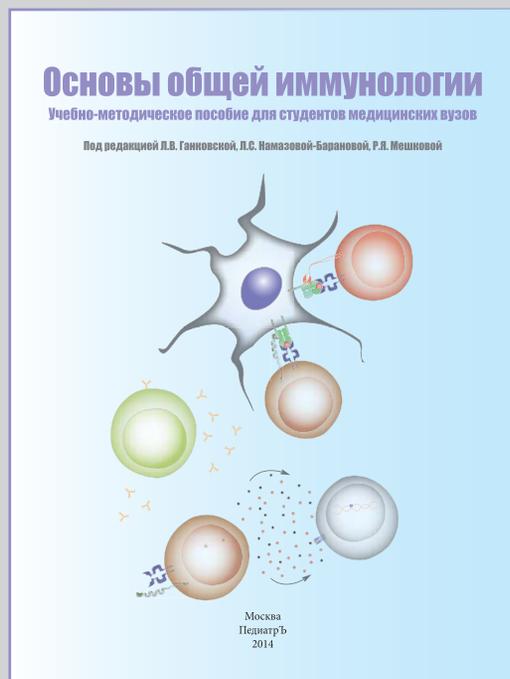
РЕКЛАМА

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Предлагаем вашему вниманию учебное пособие для студентов медицинских вузов «Основы общей иммунологии» под редакцией Л. В. Ганковской, Л. С. Намазовой-Барановой, Р. Я. Мешковой, подготовленное коллективами кафедр аллергологии и иммунологии нескольких вузов России и Научного центра здоровья детей.

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

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «Педиатр»
e-mail: sales@nczd.ru,
тел. +7 (499) 132-72-04.
Сулейманова Эльвира



124 стр., мягкий переплет, 2014 г.
Цена 500 руб.



ХУМИРА®
адалимумаб
destination you™

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

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Ревматоидный артрит
- Анкилозирующий спондилит
- Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита,
- Бляшечный псориаз
- Псориатический артрит
- Ювенильный идиопатический 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 энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.

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

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

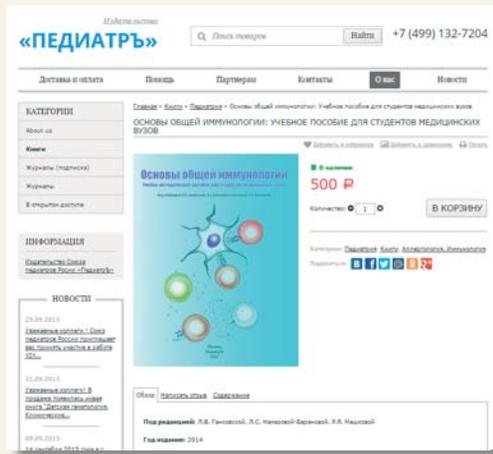
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее часто — реакции в месте введения препарата, инфекции, новообразования, лейкопения, повышение концентрации липидов, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, сыпь. Полный список побочных эффектов в инструкции по применению препарата.

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.

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

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

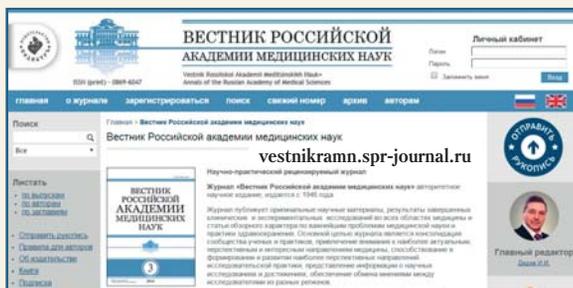
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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, iNecon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Как сократить применение антибиотиков

Избыточное применение антибиотиков приводит к повышению устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, увеличению риска связанных с применением антибиотиков побочных эффектов и более высоким расходам на лечение. Мониторинг антибиотиков под контролем **прокальцитонина (B-R-A-H-M-S PCT™)** позволяет **сократить назначение антибиотиков** и применять их только для пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией, **оптимизировать продолжительность терапии** антибиотиками для каждого пациента, а также значительно снизить **потребление антибиотиков** без неблагоприятного влияния на результаты лечения.

B-R-A-H-M-S PCT платформы

• Дополнительная информация: thermoscientific.com/procalcitonin



Количество дней АБ терапии без применения алгоритмов мониторинга уровня ПКТ

-23%

Дней АБТ при Сепсисе¹

-35%

Дней АБТ при ИНДП²



Автоматические чувствительные платформы

B-R-A-H-M-S PCT™ sensitive KRYPTOR™
ADVIA Centaur® B-R-A-H-M-S PCT™
ELECSYS® B-R-A-H-M-S PCT™
LIAISON® B-R-A-H-M-S PCT™ II GEN
Lumipulse® G B-R-A-H-M-S PCT™
VIDAS® B-R-A-H-M-S PCT™

Полуавтоматические платформы

B-R-A-H-M-S PCT™ CIA

ПКТ у постели больного

B-R-A-H-M-S PCT-Q™
Samsung IB B-R-A-H-M-S PCT™

Контактная информация

ЗАО «Термо Фишер Сайентифик» 141400, Московская обл., г. Химки ул. Ленинградская, вл. 39, стр. 6
Химки Бизнес Парк
тел. +7 (495) 739-76-41
факс +7 (495) 739-76-42
info.btd.moscow@thermofisher.com

1. Bouadma L et al. Lancet 2010, 375 (9713): 463-474 2. Schuetz P et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010, 8 (5): 575-87.
© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc. Все права защищены. B-R-A-H-M-S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. ADVIA Centaur® is a registered and protected trademark belonging to Siemens Healthcare Diagnostics. ADVIA Centaur® B-R-A-H-M-S PCT is a product of Siemens Healthcare Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. Elecsys® is a registered and protected trademark belonging to Roche or one of its subsidiaries. Elecsys® B-R-A-H-M-S PCT is a product of Roche licensed from Thermo Fisher Scientific. LIAISON® is a registered and protected trademark belonging to DiaSorin S.p.A. LIAISON® B-R-A-H-M-S PCT II GEN is a product of DiaSorin S.p.A licensed from Thermo Fisher Scientific. Lumipulse® is a registered trademark of Fujirebio Inc. in Japan and in other countries. Lumipulse® G B-R-A-H-M-S PCT is a product of Fujirebio Inc. licensed from Thermo Fisher Scientific. Samsung IB B-R-A-H-M-S PCT is a product of Samsung C&T Corporation licensed from Thermo Fisher Scientific. VIDAS® is a registered trademark of bioMérieux S.A. or one of its subsidiaries. VIDAS® B-R-A-H-M-S PCT is a product of bioMérieux licensed from Thermo Fisher Scientific. KRYPTOR is a registered trademark of CIS bio international, licensed for use by B-R-A-H-M-S, a part of Thermo Fisher Scientific. Продукция компании Thermo Fisher Scientific представлена во всем мире; не все предназначения и способы использования, указанные в данной публикации, зарегистрированы во всех странах.



Р.Т. Сайгитов^{1, 2}

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

² Издательство «ПедиатрЪ», Москва, Российская Федерация

Заимствования собственных текстов (самоплагиат) в рукописях, представленных на рассмотрение в научный журнал: рекомендации по формулированию редакционной политики

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ИСИЭЗ НИУ «ВШЭ», научный редактор журнала «Вопросы современной педиатрии», заместитель главного редактора журнала «Педиатрическая фармакология»

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

Статья поступила: 31.07.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Заимствования собственных текстов — одна из наиболее спорных ситуаций, с которой сталкиваются участники публикационного процесса — авторы, редакторы, рецензенты. В статье представлен краткий анализ позиции профессиональных редакторских сообществ в отношении заимствований собственных текстов, даны комментарии, а также рекомендации по формулированию редакционной политики научного журнала. Отмечена допустимость заимствований собственных текстов при соблюдении некоторых условий (незначительный объем, наличие ссылки на первоисточник). Вместе с тем указывается, что заимствования собственных текстов могут нести репутационные и юридические риски для научного издания. Авторам следует учитывать этот аспект при взаимодействии с редакторами и рецензентами.

Ключевые слова: заимствования собственных текстов, самоплагиат, добросовестная публикационная практика, редакционная политика, рекомендации.

(Для цитирования: Сайгитов Р.Т. Заимствования собственных текстов (самоплагиат) в рукописях, представленных на рассмотрение в научный журнал: рекомендации по формулированию редакционной политики. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 270–272. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1772)

ВВЕДЕНИЕ

С проблемой плагиата в рукописях (не оформленных должным образом заимствований) редакции научных

журналов сталкиваются регулярно. По нашим данным, заимствования текстов¹ в том или ином объеме содержат до 90% работ, подаваемых на рассмотрение в жур-

¹ Здесь и далее обсуждается заимствования именно текста, а не данных, описания программных продуктов и других форм презентации результатов научной работы.

Ruslan T. Saygitov^{1, 2}

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

² Paediatrician Publishers, LLC, Moscow, Russian Federation

Self-Plagiarism in Manuscripts Submitted to a Scientific Journal: Recommendations on Formulation of the Editorial Policy

Self-plagiarism is one of the most controversial issues faced by participants in the publication process (authors, editors, reviewers). The article presents a brief analysis on the professional editorial communities' position on the problem. We give both comments and recommendations on formulation of the academic journal editorial policy. The paper provides the examples when the self-plagiarism is acceptable (minor copying of a few sentences, source fully and clearly referenced). In addition, it is pointed out that self-plagiarism can bear reputational and legal risks to an academic journal. Authors should consider this aspect when interacting with editors and reviewers.

Key words: self-plagiarism, conscientious publication practice, editorial policy, recommendations.

(For citation: Saygitov Ruslan T. Self-Plagiarism in Manuscripts Submitted to a Scientific Journal: Recommendations on Formulation of the Editorial Policy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 270–272. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1772)

нал «Вопросы современной педиатрии» (неопубликованные данные). Возражения редакторов журнала в случае обнаружения заимствований чужих текстов, как правило, не вызывают вопросов у авторов. Вместе с тем обращения редакторов к авторам с просьбой «избавиться» от заимствований собственных текстов или отказ от рассмотрения рукописей на этом основании зачастую приводят к конфликтам и взаимным обвинениям. Ниже представлен краткий анализ терминологии и рекомендаций по формированию редакционной политики в отношении случаев обнаружения в рукописях, направляемых на рассмотрение в научный журнал, заимствований собственных (ранее опубликованных) текстов.

ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ НАУЧНЫХ РЕДАКТОРОВ И ИЗДАТЕЛЕЙ (АНРИ)

Отношение российского профессионального сообщества редакторов к самоплагиату изложено в методических рекомендациях, утвержденных Минобрнауки России [1]. В этом документе рассматриваемое явление определено следующим образом: «Самоплагиат (автоплагиат) — использование частей своих предыдущих работ без какой-либо переработки для «клонирования» публикаций. «...» Плагиат ... может применяться к случаям дублирования собственных работ исследователя, которые были опубликованы прежде, без ссылки на них (иногда это называют самоплагиатом или повторной публикацией)». При всей очевидности негативной коннотации определения, важно другое: заимствования собственных текстов предлагается считать плагиатом при отсутствии ссылок на первичные, собственные с точки зрения авторства, источники². Подтверждает последний тезис разъяснение относительно самоцитирования, которое «позволит избежать дублирования информации и самоплагиата». Другими словами, само по себе наличие ссылки на собственную ранее опубликованную работу является, по мнению экспертов АНРИ, достаточным условием для «снятия» вопроса. Без такой ссылки самоплагиат должен быть квалифицирован как недобросовестная публикационная практика. Так, в пункте 8 говорится: «К недобросовестным практикам относятся ... недопустимый повтор³ публикации (самоплагиат и дублирующие публикации)». Следует добавить, что эксперты АНРИ рассматривают самоплагиат как признак «хищного» издания на основании того, что «Издательство не использует достаточно ресурсов для предотвращения и устранения неправомерных действий автора, поэтому в журналах часто встречается плагиат, самоплагиат, манипуляции с изображениями и т.д.» [1].

ПОЗИЦИЯ COMMITTEE ON PUBLICATION ETHICS⁴ (COPE)

В текстах на сайте COPE используются разные варианты написания термина «самоплагиат»: self-plagiarism, text recycling, redundant publication. Однако в рекомен-

дациях и, в частности, при описании алгоритма действий при обнаружении повторов в подаваемых на рассмотрение рукописях используются термины «redundancy», «redundant publication» и «overlap» [2].

Эксперты COPE предлагают считать, что «redundancy» есть «copying from author's own work», или «копирование из прошлых работ автора» [2], «redundant publication» — «...a published work (or substantial sections from a published work) is/are published more than once (in the same or another language) without adequate⁵ acknowledgment of the source/cross-referencing/justification, ...»⁶. Отличия «redundancy» от «overlap» дополнительно не разъясняются. Можно только предположить, что «without adequate» относится и к термину «overlap». В пользу этого свидетельствует то обстоятельство, что алгоритм действий при обнаружении в рукописях «minor overlap», предложенный COPE, во многом сводится к добавлению ссылки на первоисточник (Request missing reference to original) [2].

КОММЕНТАРИИ

1. Ни российские (АНРИ), ни международные (COPE) рекомендации не устанавливают требований к объему заимствований собственных текстов. Также отсутствуют требования к источникам заимствований (диссертации, их рефераты, тезисы конференций, рецензируемые источники и др.). Следовательно, заимствование любого объема собственного текста из любого источника вплоть до полного копирования **при наличии соответствующей ссылки на первичную работу** может рассматриваться как допустимая (этичная) публикационная практика.
2. По своему усмотрению редакции могут усилить свое отношение к вопросу заимствований собственных текстов, обязав авторов не только цитировать исходную публикацию, но и предоставить необходимые разъяснения относительно источника, объема и пр. (базовая предпосылка — тезис «citation is not enough» [3]). Публикация этих разъяснений необязательна [4].
3. В отношении незначительных заимствований (minor overlap) COPE допускает следующие действия со стороны редактора: «Запросить отсутствующую ссылку на оригинальный источник и/или удалить заимствования». Никаких разъяснений о допустимости изменения самого текста COPE не предлагает. Вместе с тем, согласно руководящим принципам Text Recycling Guidelines (подготовлены издательством BioMed Central в сотрудничестве с COPE), допустимо просить авторов переписать незначительный по объему заимствованный текст и представить ссылку на ранее опубликованную работу («Where overlap is considered to be minor, authors may be asked to re-write overlapping sections, and cite their previous article(s)» [5]). Следует, однако, учесть, что последняя рекомендация подтолкнет авторов к другой спорной публикационной практике — избыточному

² В Методических рекомендациях не обсуждается допустимость заимствований из таких источников, как диссертация, ее реферат, тезисы конференций, а также заимствований из рецензируемых источников.

³ Здесь разъяснение термина «недопустимый повтор» отсутствует. С учетом других разъяснений можно предположить, что недопустимым является повтор текста (любого объема) без ссылки на первоисточник (собственную работу, опубликованную ранее).

⁴ Международное сообщество редакторов и издателей рецензируемых научных журналов (более 10 тыс. членов). Общепризнано как основная экспертная площадка по вопросам публикационной этики.

⁵ Что есть «adequate» в тексте не разъясняется.

⁶ Более широкое (без учета авторства) определение термина «redundant publication» следующее: «When a published work (or substantial sections from a published work) is/are published more than once (in the same or another language) without adequate acknowledgment of the source/cross-referencing/justification, ...». Доступно по: <https://publicationethics.org/category/keywords/redundant-publication>

⁷ Союз «и» представляется ненужным (присутствует в оригинальном тексте), ибо невозможно сделать и то, и другое.

самоцитированию [4]. Необходимо также заметить, что незначительные по объему заимствования собственного текста (единичные предложения) не несут сколько-нибудь значимых репутационных и/или юридических рисков ни для авторов, ни для журнала или издательства. Таким образом, необходимость переписывания таких заимствований выглядит сомнительной.

4. Допустимой является редакционная практика, базирующаяся на принципе «нулевой толерантности» по отношению к любым формам заимствования, включая самоплагиат с цитированием первоисточника. Эта позиция, равно как и разъяснения понятия «оригинальные данные» (часто встречающаяся формулировка), должны быть зафиксированы в редакционной политике научного журнала. Если этого нет, то отношение редакторов журнала к самоплагиату должно определяться его допустимостью при наличии ссылки на первоисточник (см. п. 1) или даже оставлением как есть при незначительных заимствованиях собственных текстов (см. п. 4).
5. Достаточно ли ограничиться ссылкой на рекомендации COPE и в любой конфликтной ситуации отсылать авторов к англоязычным документам? Такой вариант не вызывает возражений, но, по нашему мнению, в условиях российской действительности (и не только) является примером «недружелюбной» редакционной практики.
6. Допустимость повторных (копирующих) публикаций с точки зрения целостности научных данных ранее обсуждалась в блоге «Публикационная этика и научное рецензирование» [6]. Отмечено, что в основе распространенного суждения о неэтичности таких публикаций лежат предположения (ничем не обоснованные мнения) и неверная интерпретация результатов некоторых исследований.
7. Ни в российских рекомендациях, ни в рекомендациях COPE проблема самоплагиата не рассматривается в фокусе юридических рисков, связанных с перепубликацией текстов (полной или частичной), принадлежащих третьей стороне. Однако при рассмотрении экспертами COPE некоторых проблемных случаев эти риски упоминаются («There may be a question of breach of copyright and the editor might want to remind the author of copyright law» [3]).
8. Ни в рекомендациях АНРИ, ни в рекомендациях COPE проблема самоплагиата не рассматривается в фокусе репутационных рисков (например, по причине причисления издания к числу «хищных»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические рекомендации по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных. [Metodicheskie rekomendatsii po podgotovke i oformleniyu nauchnykh statei v zhurnalakh, indeksiruemykh v mezhdunarodnykh naukometricheskikh bazakh dannykh. (In Russ).] Доступно по: <https://www.asu.ru/files/documents/00017094.pdf>. Ссылка активна на 26.05.2017.
2. [publicationethics.org](https://www.asu.ru/files/documents/00017094.pdf) [Internet]. COPE flowchart for suspected redundant publication in a submitted manuscript [cited 2017 May 26]. Available from: https://publicationethics.org/files/redundant%20publication%20A_0.pdf.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФОРМУЛИРОВАНИЮ РЕДАКЦИОННОЙ ПОЛИТИКИ

Как российские, так и международные правила квалифицируют заимствования собственного текста (самоплагиат) как допустимую публикационную практику при соответствующем цитировании первоисточника. Вместе с тем редакции могут ограничивать (вплоть до полного запрета) присутствие таких заимствований в тексте рукописей. Допустимость, ограничения или запреты заимствования текстов ранее опубликованных собственных работ должны быть четко и ясно сформулированы и отражены в редакционной политике издания (**рекомендация 1**). Кроме того, редакциям научных журналов следует информировать своих читателей и потенциальных авторов об изменениях политики издания в отношении случаев самоплагиата (**рекомендация 2**). Использование с целью разъяснения позиции редакции относительно самоплагиата исключительно ссылок на англоязычные документы COPE или иных профессиональных редакторских сообществ нежелательно (**рекомендация 3**). Если редакционная политика допускает наличие заимствований собственных текстов, действия редакторов при обнаружении таких заимствований должны определяться контекстом: объемом, значимостью, возможными репутационными и/или юридическими рисками. Допустимы следующие редакционные действия (**рекомендация 4**): просить авторов представить ссылку на первичную статью, переписать или удалить заимствования собственного текста, при незначительных заимствованиях — оставить без изменений. Всю информацию об обнаруженных заимствованиях текста ранее опубликованных работ следует передавать рецензентам (**рекомендация 5**).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

P. T. Сайгигов <http://orcid.org/0000-0002-8915-6153>

3. publicationethics.org [Internet]. Plagiarism or redundant publication? [cited 2017 May 26]. Available from: <https://publicationethics.org/case/plagiarism-or-redundant-publication>.
4. Moskovitz C. Text recycling in health sciences research literature: a rhetorical perspective. *Res Integr Peer Rev.* 2017;2(1). doi: 10.1186/s41073-017-0025-z.
5. [publicationethics.org](https://www.asu.ru/files/documents/00017094.pdf) [Internet]. Text Recycling Guidelines [cited 2017 May 26]. Available from: <https://publicationethics.org/text-recycling-guidelines>.
6. [publicationethic.wordpress.com](https://www.asu.ru/files/documents/00017094.pdf) [Internet]. Research Misconduct #2 (duplicate impact myth) [cited 2017 May 26]. Available from: <https://publicationethic.wordpress.com/2016/11/10/research-misconduct-2-duplicate-impact-myth/>.

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1773

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, М.В. Федосеенко¹, Е.А. Вишнёва¹, В.К. Таточенко¹,
Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Д.С. Чемакина^{1, 2}

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

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

Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья, отдела стандартизации и клинической фармакологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 28.07.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Статья содержит обзор результатов научных исследований, опубликованных за последние несколько лет, подтверждающих значительное социально-экономическое бремя ротавирусной инфекции и ее весомый вклад в заболеваемость и смертность детского населения планеты. Авторами представлены доказательства эффективности использования иммунизации в условиях рутинного графика профилактических прививок младенцев как в развитых, так и развивающихся странах. Показано значимое снижение уровня смертности и госпитализаций вследствие тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита в течение первых лет внедрения ротавирусной вакцинации, что обозначило положительный тренд развития здравоохранения.

Ключевые слова: ротавирусные вакцины, эффективность вакцинации, дети, национальная программа иммунизации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Таточенко В.К., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 273–285. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773)

273

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Ротавирусная инфекция (РВИ) в течение последних 5 лет вышла на лидирующие общемировые позиции среди причин смертности детей первых 5 лет жизни от вакцинопредотвратимых инфекций (WHO, 2008) [1]. Преобладающая доля фатальных случаев регистрирует-

ся в развивающихся странах, при этом около половины (49%) приходится на 5 государств (Индия, Пакистан, Нигерия, Эфиопия и Республика Конго) [2]. Однако, в целом, во всем мире РВИ признается ведущим возбудителем тяжелых форм острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет жизни, что приводит к смертельному исхо-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko¹, Elena A. Vishneva¹, Vladimir K. Tatochenko¹,
Lilia R. Selimzianova^{1, 2}, Daria S. Chemakina^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Vaccination Against Rotavirus Infection: 10-Year Global Experience of Successful Use

The article reviews the results of scientific researches published over the past few years that confirm the significant socioeconomic burden of rotavirus infection and its significant contribution to the morbidity and mortality of the world's children's population. The authors presented evidence of the effectiveness of immunization in the routine schedule of preventive vaccinations of infants in both developed and developing countries. A significant reduction in mortality and admissions due to severe forms of rotavirus gastroenteritis during the first years of introduction of rotavirus vaccination was shown, which marked a positive trend in the development of health care.

Key words: rotavirus vaccines, vaccination effectiveness, children, national immunization program.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Vishneva Elena A., Tatochenko Vladimir K., Selimzianova Lilia R., Chemakina Daria S. Vaccination Against Rotavirus Infection: 10-Year Global Experience of Successful Use. *PVoprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 273–285. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773)

ду 37% таких пациентов каждый год, или 5% всех детей данной возрастной категории [3, 4]. В среднем РВИ становится причиной ~40% всех случаев госпитализации по причине тяжелых острых кишечных инфекций (ОКИ) как в развитых, так и в развивающихся странах [5].

В России заболеваемость ротавирусной инфекцией на протяжении последних 10 лет неуклонно растет и в 2016 г. составила 83,24 на 100 тыс. населения (рис. 1). Очевидно, что одной из причин, обусловивших данную динамику, является улучшение качества лабораторной диагностики этиологии ОКИ, что позволяет более детально обозначить основных возбудителей острых гастроэнтеритов у населения России [6].

Так, А.А. Плоскиревой с соавт. описана этиологическая характеристика возбудителей заболевания у 3945 детей г. Москвы в возрасте от 1 мес до 14 лет, госпитализированных в период 2008–2015 гг. с симптомами ОКИ [7]. У больных с первичным инфицированием на долю вирусных гастроэнтеритов пришлось 75,9% случаев, бактериальных гастроэнтеритов — 24,1%. При этом ротавирусная природа гастроэнтеритов превалировала и была подтверждена у 64,9% пациентов, норовирусная — у 31,0%, астро-, аденовирусная и др. — у 4,1% детей. Наиболее тяжелые формы острого гастроэнтерита, потребовавшие терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в большинстве случаев (89,8%) были вызваны РВИ [7].

Исследование этиологической структуры вирусных гастроэнтеритов у госпитализированных детей, проведенное в 2009–2013 гг. в Санкт-Петербурге (НИИДИ ФМБА России), также позволило определить ротавирус в качестве ведущего возбудителя ОКИ на основании его верификации у 44,6–58,9% пациентов [8].

В многоцентровом исследовании, проведенном на территории нескольких крупных российских городов (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Красноярск, Новосибирск, Ярославль, Ханты-Мансийск, Владивосток), оценивалась этиология острых гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью [9]. Ротавирусная этиология гастроэнтеритов была подтверждена методом полимеразной цепной реакции в образцах фекалий 31,0% детей (у 151 из 487), распределение генотипов возбудителя обозначено следующим образом: G4P[8] — 38,9%, G1P[8] — 34,2%, G3P[8] — 6%, G9P[8] — 6%, G2P[4] — 2%, G4P[4] — 0,7%.

Острые гастроэнтериты ротавирусной этиологии характеризуются более тяжелым течением (оценка по шкале Vesikari [10] $11,4 \pm 2,2$ балла) в сравнении

с неротавирусными гастроэнтеритами (оценка по шкале Vesikari 9 ± 3), а также более высокими затратами родителей пациентов с ротавирусными гастроэнтеритами (РВГЭ) [9].

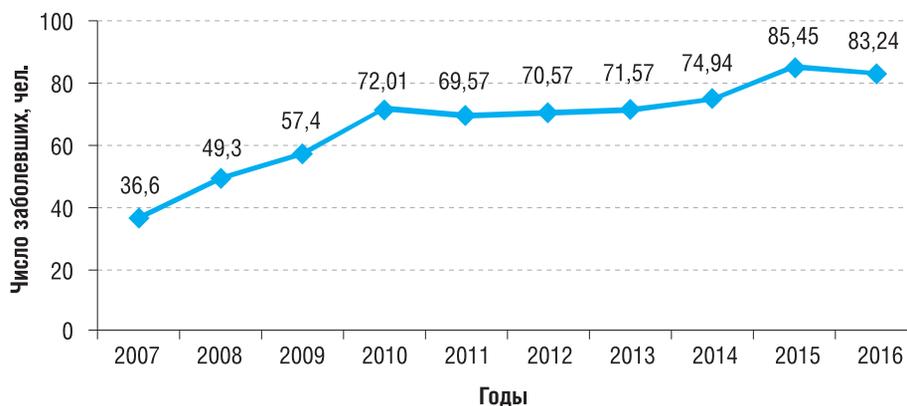
Проблема РВИ усугубляется еще более при наличии нозокомиальных форм данной патологии. Согласно результатам систематического обзора, проведенного американскими исследователями в 2006 г., доля нозокомиальных случаев инфекции в общей структуре РВИ в разных странах варьировала от 14 до 51% [11]. В Российской Федерации, к сожалению, отсутствуют данные официальной статистики по данным форм ротавирусной инфекции. В то же время имеются сведения, что достаточно большое количество от общего числа госпитализируемых детей с РВГЭ заболевают в амбулаторных условиях, еще часть пациентов заражается в других стационарах [12]. По данным Л.В. Феклисовой с соавт., в 13,5% случаев у пациентов педиатрических (неинфекционных) отделений были получены положительные результаты обследования на экскрецию ротавирусов при отсутствии манифестных кишечных расстройств во время их пребывания в стационаре, что позволило рассматривать данных пациентов как носителей ротавирусов [13].

Нозокомиальные РВИ являются серьезным экономическим бременем для здравоохранения, связанным как с увеличением пребывания пациентов в стационарах, так и поддержанием резервуара инфекции в связи с недостаточной эффективностью первичных мер профилактики РВИ. Так, по данным представленного выше систематического обзора, дополнительные затраты на лечение одного случая нозокомиальной РВИ составили от 500 до 2500 долларов США; в Польше ежегодные затраты на терапию нозокомиальных РВИ достигли 4,5 млн долларов США [11].

Ротавирусная инфекция в Российской Федерации расценивается как одно из ведущих экономически затратных инфекционных заболеваний [6]. Тенденция последних 12 лет (2005–2016 гг.) указывает на рост экономической значимости ОКИ как установленной, так и неустановленной этиологии в среднем на 2–3 пункта, уступая лишь острым респираторным инфекциям и туберкулезу. РВГЭ оказывает значительную нагрузку на медицинские учреждения как стационарного, так и амбулаторного звена. Наряду с прямыми расходами (обусловленными непосредственно оказанием медицинской помощи) с РВИ связаны и косвенные затраты (уход за ребенком и оформление листа нетрудоспособности, пропуск рабочих дней), которые вследствие высокого уровня заболеваемости также оказываются значитель-

Рис. 1. Динамика заболеваемости ротавирусной инфекцией в Российской Федерации, на 100 тыс. населения [6]

Fig. 1. Dynamics of the incidence of rotavirus infection in the Russian Federation, per 100 thousand population [6]



ными. В частности, российские эксперты оценили затраты на 1 случай РВИ в 17 394 руб. [14].

Единственным общепризнанным инструментом, имеющим значимое влияние на эпидемический процесс ротавирусной инфекции, в настоящее время является вакцинопрофилактика [15]. На основании позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованной впервые в 2009 г., вакцинация против РВИ должна быть включена во все национальные программы вакцинации независимо от экономического уровня развития страны, причем рассматриваться в качестве приоритетной [15]. При этом необходимо достичь максимального охвата профилактическими прививками детей первого года жизни, что позволит полностью контролировать заболеваемость РВГЭ и предупредить наиболее тяжелые формы инфекции среди детей раннего возраста.

По данным на ноябрь 2016 г., вакцинация против ротавируса была внедрена в национальные программы иммунизации 86 (44%) государств мира, включая 38 (52%) стран, получающих поддержку Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI¹), и в среднем в 2016 г. охват прививками против РВИ составил 26% всего населения планеты (Program for Appropriate Technology in Health, 2017) [16]. К августу 2017 г. число государств, полностью или частично использующих массовую иммунизацию младенцев против РВИ, достигло 92 [17].

С 2006 г. лицензированы и успешно применяются две аттенуированные ротавирусные вакцины — пентавалентная реассортантная *Ротатек* (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) и моновалентная *Ротарикс* (ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, Бельгия, не сертифицированная в Российской Федерации). Несмотря на схожую эффективность и безопасность моно- и пентавалентных ротавирусных вакцин, взаимозаменяемость при проведении полной схемы иммунизации не изучена [15]. Кроме этого, в некоторых странах применяются вакцины национального производства. Например, в Индии в 2014 г. зарегистрирована термостабильная оральная пентавалентная вакцина *Ротавак* на основе бычьих ротавирусов, апробированная в Нигере и показавшая высокий уровень эффективности (66,7%) [18]. Во Вьетнаме в 2007 г. лицензирована и используется вакцина *Ротавин-М1*. В 2000 г. в Китае была лицензирована реассортантная тривалентная ротавирусная вакцина на основе овечьих и человеческих штаммов ротавируса, в настоящее время проводятся предрегистрационные исследования для выхода вакцины на международный рынок [19].

В Российской Федерации до настоящего времени иммунизация против РВИ не была внесена в Национальный календарь профилактических прививок. Охват вакцинацией на территории нашей страны за прошедший 2016 г. составил всего 1,97% целевой когорты, что в целом не может оказать значимого влияния на показатели заболеваемости РВГЭ [6]. Однако, на сегодняшний день иммунизация против РВИ проводится в ряде регионов Российской Федерации на основании календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также включена в региональные графики иммунизации за счет средств местного бюджета здравоохранения. В связи с этим наиболее высокие показатели

охвата населения вакцинацией в 2016 г. были отмечены в Ненецком автономном округе (47%), Сахалинской области (39%), Камчатском крае (19%) и в Москве (18%) [6].

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КАК ОБЩЕПРИЗНАННЫЙ ИНСТРУМЕНТ ВЛИЯНИЯ НА ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Оценка эффективности ротавирусной вакцинации

К настоящему времени в мировой практике накоплен большой опыт вакцинации против ротавируса, подтверждена ее иммунологическая и клиническая эффективность [15]. Оценка иммунологической эффективности вакцин проводится в ходе доклинических и предрегистрационных исследований. В последующем в условиях массового применения анализируется эпидемиологическая эффективность иммунизации. В частности, *конечными точками эпидемиологического процесса, оптимально отражающими эффективность вакцинации против РВИ*, принято считать следующие показатели:

- сокращение числа всех случаев РВГЭ;
- сокращение числа случаев тяжелых форм РВГЭ;
- сокращение числа случаев острых гастроэнтеритов (ОГЭ) любой этиологии;
- сокращение числа госпитализаций с РВГЭ;
- сокращение числа амбулаторных обращений за медицинской помощью по поводу РВГЭ;
- сокращение числа случаев смерти от ОГЭ.

Выбор наиболее «чувствительных» показателей эпидемиологической эффективности вакцинации против ротавируса определяет степень экономического развития государства, в котором проводится рутинная иммунизация, и уровень смертности детского населения. Для развитых стран Европы и США при оценке результатов массовой иммунизации наиболее показательны сокращение уровня тяжелых форм РВГЭ, обращений за амбулаторной помощью и случаев госпитализации по поводу РВГЭ. В странах с высоким уровнем смертности детского населения от диареи, к которым относятся государства Африки и Азии с низким экономическим уровнем развития и качеством оказания медицинской помощи, эпидемиологическая эффективность вакцинации против РВИ наиболее заметна в сокращении числа случаев смерти от РВГЭ [2, 15]. Следствием такого дифференцированного подхода к оценке результатов стали выявленные в ходе клинических исследований различия — более низкая эффективность вакцинации в государствах с низким уровнем доходов населения по сравнению с развитыми странами. Однако, учитывая значимое бремя РВИ и высокий уровень смертности от вакцинопредотвратимой диареи в этих государствах, польза проводимой вакцинации неоспорима [19, 20].

Первыми государствами, внедрившими иммунизацию против ротавируса в 2006 г., были страны Северной и Южной Америки, некоторые государства Европы и Азии, продемонстрировавшие высокий уровень эффективности вакцинации — до 85–95% [2, 13]. Проведенные в дальнейшем, начиная с 2012 г., исследования в странах Азии и Африки с низким уровнем дохода населения позволили оценить эффективность иммунизации против ротавируса как умеренную — на уровне 50–64% [21–23].

В 2008 г. под руководством ВОЗ была организована Глобальная сеть эпидемиологического надзора за РВИ (Global Rotavirus Surveillance Network, GRSN) [4], деятельность которой направлена на непрерывный эпидемиоло-

¹ GAVI — партнерство ряда частных и правительственных организаций — оказывает поддержку населению беднейших стран с целью повышения доступа к детской вакцинации.

гический мониторинг за РВИ в странах как включивших, так и не включивших вакцинацию против ротавируса в рутинные графики прививок. Необходимость эпидемиологического надзора за РВИ уже после внедрения массовой иммунизации обусловлена контролем за тенденцией заболеваемости, изменениями циркулирующих штаммов возбудителя с целью использования полученных результатов для оценки эффективности вакцинации и дальнейшего планирования стратегии иммунизации. В различных странах мира созданы национальные референс-лаборатории и определена сеть медицинских организаций для отслеживания и наблюдения за РВИ, где суммируются данные за определенный период на закрепленной территории о числе случаев регистрируемых ОГЭ, которые в дальнейшем аккумулируются в единую базу данных. Консультативной группой экспертов подготовлены рекомендации, направленные на дальнейшее совершенствование и стандартизацию процесса эпидемиологического надзора за РВИ [4]. В период 2011–2012 гг. в результате деятельности организации по всему миру у 36% обследованных детей ($n=75\ 353$) из 55 государств был выделен ротавирус, преимущественно среди младенцев в возрасте 6–11 мес жизни (42%). Генотипический «портрет» возбудителя, составленный в течение 2009–2012 гг., был представлен 5 штаммами и выглядел таким образом: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8].

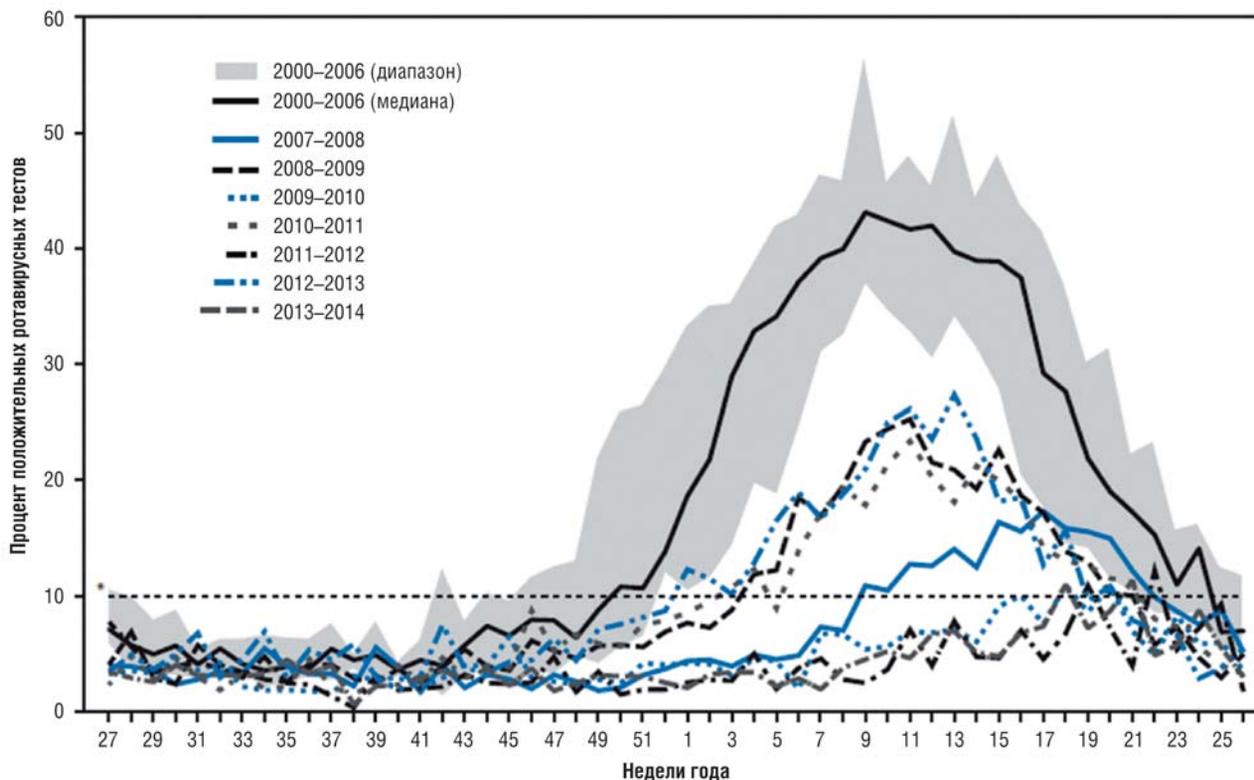
Результаты данных скоординированной GRSN, полученных в период 2008–2013 гг. из 77 стран мира, легли в основу анализа динамики сокращения числа смертельных случаев от диареи среди детей младше 5 лет [2].

Установлено, что уровень смертности детей в возрасте до 5 лет от РВИ в зависимости от географического места их проживания снизился с 528 000 случаев в 2000 г. (465 000–591 000) до 215 000 в 2013 г. (197 000–233 000). Несомненно, одной из ведущих причин такого значимого падения смертности от РВИ стало внедрение вакцинации против ротавируса. Частота выявления ротавируса в образцах фекалий у госпитализированных детей с ОКИ за этот период также имела тенденцию к снижению — с 42,5% (37,4–47,5) в 2000 г. до 37,3% (34,2–40,5) в 2013 [2].

Мониторинг эпидемиологии РВИ на территории США с 2000 г. осуществляется Национальной системой по надзору за респираторными и кишечными вирусами (National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, NREVSS), включающей не менее 66 лабораторий, еженедельно сообщающей о случаях выявления ротавирусологических образцов среди населения страны. Согласно данным отчетности (2007–2014 гг.), наряду со значимым снижением заболеваемости РВИ, установившимся после внедрения вакцинации против ротавируса на уровне 74–90%, отмечается снижение количества проб с выделением возбудителя РВИ на 57,8–89,9% [23]. В поствакцинальном периоде 2007–2014 гг. эпидемиологические сезоны РВИ характеризовались поздним началом, низким уровнем подъема заболеваемости (10,9–27,3%) и более короткой продолжительностью (0–18 нед) по сравнению с данными довакцинального периода 2000–2006 гг. — 43,1% и 26 нед соответственно (рис. 2) [24].

Рис. 2. Продолжительность эпидемического сезона и подъем заболеваемости ротавирусными инфекциями в США в до- и поствакцинальный периоды 2000–2014 гг., по данным NREVSS [24]

Fig. 2. Duration of the epidemic season and the rise in the incidence of rotavirus infections in the United States in the pre- and post-vaccination periods of 2000–2014, according to NREVSS



Примечание. * — пунктирной линией отмечено 10% пороговое значение количества положительных тестов, которое используется для определения начала и окончания сезона ротавирусных инфекций.

Note. * — the dotted line indicates a 10% threshold for the number of positive tests used to determine the beginning and the end of the rotavirus infection season.

Одним из крупнейших в мировой практике клинических исследований является предрегистрационное исследование эффективности и безопасности пентавалентной ротавирусной вакцины (ПВРВВ; The Rotavirus Efficacy and Safety Trial; REST V260-006), проведенное на территории 11 стран Европы, США, государств Латинской Америки в период 2001–2004 гг. и включившее почти 70 000 младенцев. Результаты исследования продемонстрировали высокую эпидемиологическую эффективность ПВРВВ в странах с различным уровнем экономического дохода населения и оказания медицинской помощи. В течение первого эпидемического сезона после вакцинации эффективность вакцины для профилактики тяжелых форм РВГЭ составила 98%, против РВГЭ любой степени тяжести — 74%; в течение 2 лет после вакцинации снижение риска развития тяжелых форм РВГЭ достигло 88%; частота госпитализаций с РВГЭ снизилась на 95,8%, а частота обращений в приемные отделения неотложной помощи по поводу РВГЭ — на 93,7% [13, 25].

Впервые после регистрации ротавирусных вакцин обзорное исследование эффективности было проведено в 2008 г. на основе метаанализа. В него были включены результаты 29 исследований применения моновалентной ротавирусной вакцины (МВРВВ, n=101 671) и 12 исследований использования пентавалентной ротавирусной вакцины (ПВРВВ, n=84 592) [19]. Метаанализ показал, что в первые 2 эпидсезона после вакцинации моновалентным препаратом **МВРВВ** сокращение частоты тяжелых РВГЭ в странах с низкой смертностью от диарей составило 80%, в странах с высокой смертностью — 40%. Частота тяжелых случаев ОГЭ, вызванных любыми причинами, в странах с низкой смертностью сократилась на 35–40%, в странах с высокой смертностью — на 15–30%. У детей до 2 лет жизни, проживающих в странах с низким уровнем смертности, вакцинация предотвращала до 85% случаев тяжелых РВГЭ и 37% случаев тяжелых диарей независимо от этиологии, тогда как в государствах с высоким уровнем смертности применение МВРВВ привело к сокращению числа тяжелой формы РВГЭ на 42% и способствовало снижению на 18% любых диарей в тяжелой форме [19].

При использовании пентавалентной вакцины (**ПВРВВ**) отмечалось сокращение числа случаев тяжелых форм РВГЭ в государствах с низкой смертностью на 80%, в странах с высокой смертностью — на 40–57%; частота всех случаев тяжелых ОГЭ независимо от этиологии в странах с низкой смертностью снизилась на 73–96%, в странах с высокой смертностью — на 15% [19]. Среди младенцев первого года жизни показатели эффективности были более значимы. Так, в странах с низким уровнем смертности (например, в Финляндии) применение ПВРВВ позволило предотвратить 87% тяжелых случаев РВГЭ и до 72% диарей тяжелой формы независимо от этиологии. В странах с высоким уровнем смертности

в результате вакцинации ПВРВВ произошло сокращение случаев тяжелых РВГЭ на 57%, тогда как для оценки влияния вакцинации на частоту случаев тяжелых диарей, вызванных любыми причинами, данных было недостаточно. Среди детей до 2-летнего возраста результаты исследования с высоким уровнем доказательности были установлены лишь в странах с высоким уровнем смертности и составили 41% в отношении сокращения случаев тяжелых РВГЭ и 15% для профилактики тяжелых форм диарей любой этиологии [19].

В рамках пострегистрационного наблюдения недавно были опубликованы результаты первой декады использования вакцинации против ротавируса (2006–2016 гг.), представленные в виде метаобзора исследований, проведенных в 27 странах мира с различным уровнем экономического развития и уровнем смертности детского населения до 5 лет жизни [26, 27]. Общая оценка эффективности вакцинации проводилась с учетом уровня госпитализации, обращений за неотложной медицинской помощью и амбулаторных посещений по поводу РВИ. Уровень эффективности иммунизации против ротавируса имел зависимость от уровня смертности детского населения, регистрируемого в государстве. Эффективность была более заметна в странах с низкой детской смертностью. Однако постепенно, с расширением опыта использования иммунизации против ротавируса в развивающихся странах разница уровня эффективности стала менее значимой (табл. 1) [27].

Кроме того, проведенный метаанализ позволил подтвердить эффективность моно- и пентавалентных ротавирусных вакцин против тяжелых форм РВГЭ и числа случаев смерти от РВГЭ [26]. Снижение уровня смертности от ОГЭ любой этиологии среди детей первого года жизни было зарегистрировано в странах со средним и высоким уровнем смертности — 45 и 30% соответственно, в целом — 31% [27]. Несколько более выраженная эффективность вакцинации в отношении предотвращения смертности от ОГЭ отмечена в группе детей до 5-летнего возраста: 50; 36 и 42% для стран с низкой, средней и высокой детской смертностью соответственно, что может указывать на действие непрямого эффекта ротавирусных вакцин. Подобная картина наблюдалась и при анализе эффективности вакцинации в отношении сокращения госпитализаций по поводу ОГЭ [27].

В зависимости от типа вакцин эффективность значительно не различалась (табл. 2, 3) [26]. В частности, эффективность МВРВВ составила в среднем 84; 75 и 57% в странах с низкой, средней и высокой детской смертностью соответственно. ПВРВВ продемонстрировала эффективность на уровне 90% в государствах с низким уровнем смертности среди детей и 45% — в странах с высокой смертностью.

Наиболее высокий уровень эффективности вакцинации достигался при массовом охвате профилактическими прививками и был заметен в отношении наиболее тяжелых форм ротавирусных заболеваний, что подтверждено

Таблица 1. Средний уровень эффективности ротавирусных вакцин в странах с разным уровнем детской смертности (адапт. из [27])

Table 1. The average level of effectiveness of rotavirus vaccines in countries with different infant mortality rates (adapted from [27])

Страны в зависимости от смертности детского населения до 5 лет жизни	Сокращение госпитализаций, %	
	с ОГЭ	с РВГЭ
В целом	38	67
Низкий уровень смертности	41	71
Средний уровень смертности	30	59
Высокий уровень смертности	46	60

Примечание. ОГЭ — острый гастроэнтерит, РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит.

Note. ОГЭ — acute gastroenteritis, РВГЭ — rotavirus gastroenteritis.

Таблица 2. Средний уровень эффективности моновалентной ротавирусной вакцины в странах с разным уровнем детской смертности (рассчитано с учетом модели случайных эффектов) (адапт. из [26])

Table 2. The average level of effectiveness of a monovalent rotavirus vaccine in countries with different infant mortality rates (calculated considering a random effect model) (adapted from [26])

Страны в зависимости от смертности детского населения до 5 лет жизни	Уровень эффективности, %
Низкий уровень: Австралия, Бельгия, Канада, Израиль, Португалия, Испания, США, Тайвань	82
Средний уровень: Бразилия, Армения, Колумбия, Мексика, Молдова, Эль-Сальвадор	66
Высокий уровень: Боливия, Ботсвана, Гана, Гватемала, Малави, Танзания, Замбия	58

Таблица 3. Средний уровень эффективности пентавалентной ротавирусной вакцины в странах с разным уровнем детской смертности (рассчитано с учетом модели случайных эффектов) (адапт. из [26])

Table 3. The average level of effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in countries with different infant mortality rates (calculated considering a random effect model) (adapted from [26])

Страны в зависимости от смертности детского населения до 5 лет жизни	Уровень эффективности, %
Низкий уровень: Австралия, Финляндия, Израиль, Португалия, Испания, США, Тайвань	88
Высокий уровень: Гватемала, Никарагуа, Руанда	49

преимущественным сокращением числа госпитализаций по сравнению с обращениями за неотложной помощью, а также на основании оценки тяжести проявления РВГЭ с использованием балльной шкалы тяжести РВГЭ Vesikari [10]. Незаконченная схема иммунизации обеспечивала значимый уровень защиты против РВИ, однако он не достигал уровня эффективности полноценного графика прививок. На протяжении второго года жизни эффективность вакцинации имела тенденцию к снижению, особенно в странах Африки и Азии со средним и высоким уровнем смертности детского населения [26].

Полученные результаты 10-летнего опыта применения вакцинации против ротавируса позволяют ВОЗ рекомендовать ее внедрение в национальные программы иммунизации всех стран мира, используя при этом как моно-, так и пентавалентную вакцины.

Эффективность вакцинации против ротавируса в экономически развитых государствах

В ряде развитых стран, имеющих продолжительный опыт рутинного применения вакцинации против ротавируса, к настоящему времени накопилось достаточно большое число исследований, подтверждающих эффективность вакцинопрофилактики в отношении заболеваемости РВГЭ и уровня тяжелых форм ОГЭ, требующих госпитализации (табл. 4) [28]. Так, первым государством, использующим с 2006 г. прививку против РВИ в рамках рутинного календаря, стали США. Этот опыт позволил впервые оценить эпидемиологическую эффективность ротавирусной вакцинации. Уже в 2008 г. количество подтвержденных случаев РВГЭ снизилось на 64%, количество госпитализаций по поводу РВГЭ сократилось на 45% [37]. Кроме того, по данным американских иссле-

Таблица 4. Эффективность вакцинации против ротавируса в отношении госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита среди детей младше 5 лет (адапт. из [28])

Table 4. The effectiveness of rotavirus vaccination in reference to admissions for rotavirus gastroenteritis in children under 5 years (adapted from [28])

Страна	Вакцина	Довакцинальный период, годы	Поствакцинальный период, годы	Снижение уровня ежегодной госпитализации с РВГЭ, %	
Австрия [29]	МВРВВ, ПВРВВ	2001–2005	2008	76–79 (дети, 0–2 года)	
Австралия	Общенациональный [30]	МВРВВ, ПВРВВ	2001–2007	2007–2009	87 (дети, 0–7 лет)
	Новый Южный Уэльс [31]	МВРВВ	1998–2006	2007–2009	54–79 (дети, 0–5 лет)
	Канберра [31]	МВРВВ	1998–2006	2007–2009	68–88 (дети, 0–5 лет)
	Северная территория [31]	МВРВВ	1998–2006	2007–2009	45–67 (дети, 0–5 лет)
Бельгия [32]	МВРВВ, ПВРВВ	2004–2006	2007–2010	58–80 (дети 0–5 лет)	
Финляндия [33]	ПВРВВ	2001–2006	2009–2012	78 (дети, 0–16 лет)	
США	ПВРВВ [34]	2003–2006	2007–2009	66–83 (дети, 0–5 лет)	
	ПВРВВ [35]	2006	2007–2009	55–89 (дети, 0–3 года)	
	МВРВВ, ПВРВВ [36]	2001–2006	2007–2011	60–94 (дети, 0–5 лет)	

Примечание. РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит, МВРВВ/ПВРВВ — моновалентная/пентавалентная ротавирусная вакцина.

Note. РВГЭ — rotavirus gastroenteritis, МВРВВ/ПВРВВ — monovalent/pentavalent rotavirus vaccine.

дователей, с началом массовой иммунизации против РВИ эффективность иммунизации в профилактике РВГЭ любой тяжести составила 68–75% и 100% — в отношении тяжелой формы [38], уровень госпитализации пациентов с РВГЭ среднетяжелых и тяжелых форм также значительно снизился — на 86% [39].

В исследованиях, проведенных в Австрии, Финляндии и Бельгии, отмечено значимое снижение уровня госпитализаций по поводу РВГЭ в течение первых 2–3 лет внедрения вакцинации против ротавируса в национальный календарь профилактических прививок (см. табл. 4). По данным эпидемиологических исследований, в результате внедрения вакцинации против РВИ удалось добиться снижения госпитализаций по поводу РВГЭ среди детей младше 5 лет на 49–92%, госпитализаций и смертности по причине ОКИ любой этиологии — на 17–55 и 22–50% соответственно [40]. В частности, по результатам исследования S. Hartwig с соавт. [41], показатель предотвращенных госпитализаций по причине ОКИ после внедрения вакцинации в Финляндии составил 1646 и 2303 в группе детей 0–2 и 0–16 лет соответственно.

В Бельгии наиболее высокий уровень эффективности МВРВВ зарегистрирован в группе детей 3–11 мес — 91% (75–97%), у детей старше 12 мес — 90% [13]. При охвате 90% число положительных анализов на ротавирус во всех возрастных категориях снизилось на 90% по сравнению с довакцинальным периодом, а число РВГЭ — на 80%. В Австрии при охвате 72–87% детского населения в разных регионах снижение частоты РВГЭ достигло 61–98%, а госпитализации детей младше 5 лет с РВГЭ — на 74%, в том числе невакцинированных детей 32–60 мес — на 22% [13]. В Финляндии в результате внедрения рутинной вакцинации ПВРВВ госпитализация детей с РВГЭ снизилась в Тампере на 86%, в Оулу — на 79%, госпитализация по поводу любого случая ОКИ — на 70 и 50% соответственно; через 4 года действия прививочной программы сокращение госпитализаций с РВГЭ достигло 94,4% [41, 42].

Наглядным примером сокращения заболеваемости РВГЭ в результате внедрения вакцинации в рутинный график прививок экономически развитых государств могут служить данные эпидемиологического наблюде-

ния, проведенного в Великобритании (рис. 3) [43]. Только в течение первого года применения рутинной иммунизации против ротавируса зарегистрировано более чем 3-кратное снижение лабораторно подтвержденных случаев РВГЭ среди населения Великобритании и Уэльса.

Эффективность ротавирусной вакцинации в развивающихся странах

Внедрение ротавирусных вакцин в странах Латинской Америки происходило постепенно с момента их лицензирования и при активной поддержке GAVI. Эффективность внедрения подтверждена результатами 12 пострегистрационных исследований, проведенных в Аргентине, Бразилии, Мексике, Венесуэле, Боливии, Эль-Сальвадоре и Никарагуа. В среднем сокращение числа случаев РВГЭ составило 53%, предотвращение случаев госпитализации по поводу РВГЭ и тяжелых случаев РВГЭ — 73 и 74% соответственно (табл. 5) [44].

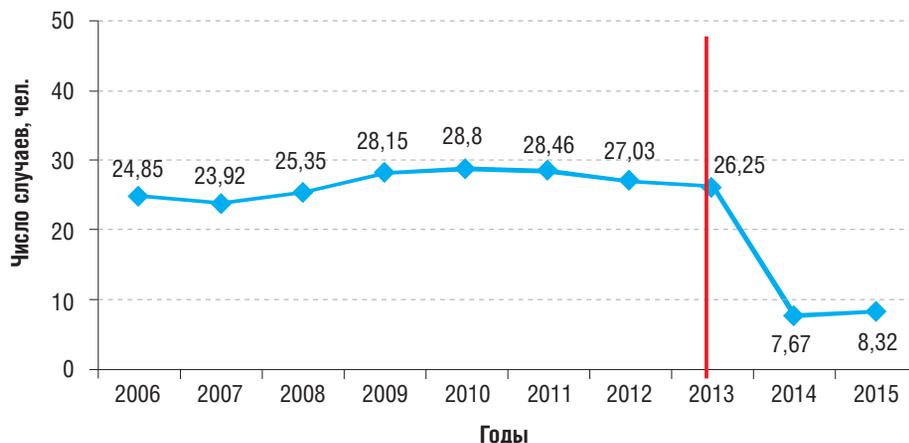
В ряде государств, таких как Мексика, Бразилия и Панама, внедрение иммунизации против ротавирусной инфекции в национальный календарь прививок сопровождалось существенным снижением уровня смертности от диареи на 22–50% среди детей до 5-летнего возраста [45, 48, 53, 54].

В довакцинальную эпоху Боливия характеризовалась наиболее высокими показателями детской смертности от тяжелых РВГЭ среди стран Латинской Америки и потому стала одной из первых, внедрившей в 2008 г. профилактическую прививку против РВИ в рутинный график иммунизации при поддержке GAVI. В дальнейшем в ходе 5-летнего наблюдения в поствакцинальном периоде (2009–2013 гг.) была продемонстрирована эффективность иммунизации против ротавируса, выразившаяся в сокращении числа случаев смерти от РВГЭ, госпитализаций и обращений за амбулаторной помощью на 52,5; 30,2 и 12,9% соответственно [50]. Причем наиболее значимое сокращение показателей отмечалось в группе детей первого года жизни, а самое выраженное сокращение числа случаев смерти регистрировалось в период традиционного подъема заболеваемости РВИ.

Эффективность МВРВВ в странах Африки, подтвержденная результатами исследований, проведенных в Южной

Рис. 3. Динамика лабораторно подтвержденных случаев ротавирусного гастроэнтерита на территории Англии и Уэльса, на 100 тыс. населения, 2006–2015 гг. [43]

Fig. 3. Dynamics of laboratory-confirmed cases of rotavirus gastroenteritis in England and Wales, per 100 thousand population, 2006–2015 [43]



Примечание. Вертикальной чертой обозначена дата внедрения прививки против ротавирусных инфекций в национальный график иммунизации Великобритании (01 июля 2013 г.)

Note. The vertical line indicates the date of introduction of the vaccine against rotavirus infections in the UK national immunization schedule (July 1, 2013)

Таблица 5. Сокращение числа случаев болезни (ротавирусного гастроэнтерита), смертельных случаев и уровня госпитализаций среди детей в возрасте до 5 лет в странах Латинской Америки в поствакцинальном периоде (адапт. из [44])

Table 5. Reduction in the number of medical cases (rotavirus gastroenteritis), deaths and admission rates among children under 5 years in Latin America in the post-vaccination period (adapted from [44])

Страна	Год внедрения вакцинации	Доля сокращения эпидемических показателей ротавирусной инфекции, %			
		Число случаев смерти от РВГЭ	Число заболеваний	Число госпитализаций	Число случаев смерти от всех ОВГЭ
Бразилия	2006	22–39	25,1	17–55	22 [45]
Венесуэла	2006	н/д	н/д	19–26 [46]	57–64 [46]
Эль-Сальвадор	2006	н/д	40,1	28–37 [47]	0–36 [46]
Панама	2006	32–50	н/д	30–37	50 [48]
Эквадор	2007	н/д	37,3	н/д	н/д
Никарагуа	2007	н/д	44,4	40 [49]	н/д
Боливия	2008	37,5 [44] 52,5 [50]	40,1	40,8 [44] 30,2 [50]	36–43 [46]
Колумбия	2009	н/д	38,3	н/д	н/д
Гондурас	2009	н/д	н/д	20–27 [46]	16–20 [46]
Мексика	2009	46	34,8	40 [51]	43–55 [52]
Гватемала	2010	н/д	н/д	н/д	н/д
Гайана	2010	н/д	н/д	н/д	н/д
Парагвай	2010	н/д	н/д	н/д	н/д
Доминиканская Республика	2012	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание. РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит, ОВГЭ — острый вирусный гастроэнтерит; н/д — нет данных.

Note. РВГЭ — rotavirus gastroenteritis, ОВГЭ — acute viral gastroenteritis; н/д — not available.

Африке и Малави, составляет 59–64% против тяжелых форм РВГЭ среди детей первого года жизни [55, 56]. Эффективность ПВРВВ в Гане, Кении и Мали достигает 64% [57]. В странах Азии (Вьетнам, Бангладеш) показатели эффективности в отношении профилактики тяжелых форм РВГЭ у младенцев до одного года жизни несколько ниже — 51% [21, 57]. Несмотря на умеренную степень эффективности ротавирусных вакцин в развивающихся странах Африки, подсчитано, что с учетом более высокой заболеваемости РВИ в Малави на 100 привитых младенцев было предотвращено 7 случаев РВГЭ тяжелой формы, в ЮАР — 4 случая [56].

Таким образом, внедрение ротавирусной вакцинации за последние 5 лет в странах Латинской Америки, Африки и Азии параллельно с эффективными мероприятиями эпидемиологического надзора, проводимыми GRSN, предоставили отличную возможность оценить эффективность ротавирусных вакцин в пострегистрационный период. В частности, пострегистрационные исследования, проведенные в большинстве государств Латинской Америки в результате внедрения иммунизации в национальные календари, подтвердили эффективность ротавирусных вакцин [45, 48, 53, 54].

Опыт применения пентавалентной вакцины в Российской Федерации

В ряде регионов России также были проведены исследования, оценившие эффективность вакцинации против ротавируса.

В рамках программы профилактики РВИ в Тюменской области с 2014 г. проводится специфическая иммунизация младенцев с применением ПВРВВ. По результатам исследования, проведенного О.А. Рычковой и соавт. [58], продемонстрирована эффективность и безопасность ротавирусной вакцинации у 1000 детей раннего

возраста. В период с 2014 по март 2015 г. оценивались заболеваемость ОКИ и РВИ, а также случаи стационарного лечения среди вакцинированных и невакцинированных детей первых 2 лет жизни. Установлено, что привитые против РВИ дети в 2 раза реже, чем их невакцинированные сверстники, переносили ОКИ и в 4 раза реже госпитализировались в стационары по поводу ОГЭ. Среди вакцинированных младенцев в период наблюдения зафиксировано лишь 4 случая РВИ, один из которых потребовал стационарного лечения [58].

Оценка эффективности ротавирусной иммунизации проведена в Красноярском крае в период с июля 2015 по июнь 2016 г. в ходе вакцинации 1267 детей г. Ачинска, что составило 90% от когорты всех новорожденных [59]. В 2016 г. по сравнению с довакцинальным периодом 2014 г. продемонстрировано снижение количества госпитализаций в детское инфекционное отделение по поводу ОКИ на 24,7%. При этом сокращение числа случаев госпитализации отмечено как среди вакцинируемой когорты детского населения до 12 мес жизни (на 39,1%), так и среди детей в возрасте 12–36 мес, не подлежащих вакцинации (на 26,5%) [59]. Кроме того, зарегистрирована отрицательная динамика обращений за неотложной медицинской помощью по поводу острой диареи: сокращение числа обращений среди всего населения составило 12,0%, среди детского населения — 5,7%, среди взрослого — 12,1%; эвакуация бригадами скорой неотложной помощи в инфекционные стационары в целом снизилась на 10,2% [59].

Основываясь на результатах внедрения массовой вакцинации других стран, включение профилактической прививки против РВИ в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации приведет к снижению заболеваемости РВГЭ среди вакцинированных более чем на 85%, вероятно, в течение

ние 1–2 лет [60]. Снижение заболеваемости ОКИ среди младенцев вакцинируемой когорты должно составить 40–50%, а уровень заболеваемости РВГЭ должен упасть на 75–90%. С учетом клинико-экономической оценки проф. М.П. Костинова, при высоком охвате младенческой вакцинацией ее эффективность может достигнуть 83,8% в отношении РВГЭ в целевой когорте детей [14].

Непрямые эффекты иммунизации против ротавируса (групповой иммунитет)

Дополнительное защитное действие вакцинации против ротавируса, проявляющееся снижением частоты госпитализаций и числа смертельных случаев вследствие РВГЭ среди невакцинированной популяции, подтверждено исследователями разных стран [29, 35, 61, 62]. Подобный непрямой эффект основан на прерывании передачи вируса в популяции вследствие «очищения» когорты выделения и распространения возбудителя в ходе педиатрической иммунизации.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что уже в первые годы внедрения иммунизации против ротавируса достижение широкого охвата прививками приводит к сокращению показателей заболеваемости РВИ среди детей более старшего возраста, не подлежащих вакцинации (табл. 6) [35]. Так, снижение уровня госпитализаций по поводу РВГЭ было зарегистрировано в 2006–2009 гг. в 3 округах США — как в группе вакцинированных, так и в группе более старших, в основном невакцинированных детей — и составило 87% в группе младенцев 6–11 мес жизни, 96% среди детей 12–23 мес жизни и 92% в группе детей 24–35 мес жизни [35]. По данным D. Lortman и соавт., в США зарегистрировано снижение частоты РВГЭ и среди непривитых детей в возрасте 5–14 лет (на 25%), и у лиц в возрасте 15–24 лет (на 7%) [66]. В Австралии в 2006–2007 гг. в ходе универсальной иммунизации младенцев против РВИ с использованием ПВРВВ заболеваемость РВГЭ снизилась более чем на 50% в возрастной группе 2–4 лет, которая не могла быть привита [67]. Кроме того, внедрение специфической иммунизации в универсальные педиатрические графики вакцинации привело к статистически значимому сокращению уровня заболеваемости и во взрослой популяции [61]. Так, вакцинация против ротавируса, проводимая среди грудных

детей в США в рамках рутинного графика, позволила снизить уровень заболеваемости РВИ среди их старших братьев и сестер, а также их молодых родителей в разные эпидемиологические сезоны 2008–2011 гг. [68]. В частности, достоверно значимое снижение уровня госпитализаций с РВГЭ и ОГЭ любой этиологии умеренной и тяжелой степени тяжести было зарегистрировано среди женщин 20–29 лет, а также мужчин 30–39 лет. Сокращение числа обращений в отделения неотложной терапии по причине ОГЭ выявлено среди женщин 20–29 лет и детей в возрасте 5–19 лет [68]. В целом, в США на фоне широкой вакцинации младенцев упало количество обращений взрослых пациентов по поводу РВГЭ (на 48,4%), что, несомненно, свидетельствует о формировании популяционного иммунитета в ходе иммунизации ПВРВВ [69].

Принимая в расчет значимость непрямого эффекта ротавирусных вакцин, английскими исследователями была разработана математическая модель эффективности вакцинации, в соответствии с которой в условиях рутинной иммунизации младенцев на протяжении 10–20 лет ожидается сокращение уровня тяжелых форм РВГЭ на 64–100% и РВГЭ любой тяжести — на 55–100% [70]. В Бельгии групповой эффект оценивался по сокращению обращений за неотложной медицинской помощью на 40% в первый год после внедрения вакцинации против ротавируса и на 15% — во второй год после расширения педиатрического графика иммунизации [71].

Успешное применение ротавирусных вакцин в странах Латинской Америки также позволило подсчитать потенциальную эффективность рутинной иммунизации, которая к 2025 г. позволит предупредить 141 случай амбулаторных посещений по поводу РВГЭ и сохранит более 16 000 детских жизней на каждую 1000 вакцинированных младенцев [72].

Исследователи разных стран признают непрямые эффекты в качестве важного компонента, определяющего экономическую эффективность вакцинации [62, 66]. Предполагается, что косвенные выгоды иммунизации против ротавируса должны стать не менее актуальными в долгосрочной перспективе в экономически развитых странах, где эффективность и охват профилактическими прививками превышают 90%. Напротив, в развивающихся странах, где эффективность и охват, как правило, несколько ниже, эффект группового имму-

Таблица 6. Динамика уровня госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита среди вакцинированных и невакцинированных детей (адапт. из [35])

Table 6. Dynamics of admission rates for rotavirus gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated children (adapted from [35])

Страны		Снижение госпитализаций по поводу РВГЭ, %	
		Среди детей, подлежащих вакцинации	Среди старших детей, не подлежащих вакцинации
США [35]		87–96	92
Австралия	Квинсленд [63]	50–70	30–70
	Новый Южный Уэльс [63]	51–88	48–73
	Канберра [63]	59–89	74–100
Бельгия [64]		65–80	20–64
Австрия [29]		76–79	35
Бразилия, Сан-Паоло [65]		56–69	24
Эль-Сальвадор [47]		79–86	41–81

Примечание. РВГЭ — ротавирусный гастроэнтерит.

Note. РВГЭ — rotavirus gastroenteritis.

нитета вакцинации против ротавируса может обеспечить существенно большую выгоду, чем ожидалось на основе прямой эффективности [62].

Эффективность ротавирусной вакцинации среди особых групп детей

За последние годы опубликованы новые данные об эффективности ротавирусных вакцин *среди ВИЧ-инфицированных младенцев*. Так, результаты одного из исследований среди детей, имевших перинатальный контакт с вирусом иммунодефицита человека, подтверждают иммунологическую эффективность и безопасность ротавирусной вакцинации [73]. Кроме того, в Южной Африке было подтверждено снижение заболеваемости РВГЭ среди вакцинированных ВИЧ-инфицированных младенцев младше 2-летнего возраста [55].

Дополнительные эффекты вакцинации

Одним из дополнительных преимуществ внедрения ротавирусной вакцинации в национальные программы иммунизации можно признать опосредованное влияние на повышение охвата другими педиатрическими вакцинами. В частности, в Австралии применение ПВРВВ, имеющей строгие временные интервалы введения, способствовало своевременности введения 3-й дозы АКДС-вакцины, в отношении которой чаще всего традиционно регистрируется отставание от графика. Мотивация родителей к своевременной иммунизации против РВИ привела к тому, что выросли показатели охвата 3-й вакцинацией АКДС в рекомендуемые сроки в среднем на 5–12% по сравнению с когортой вакцинируемых детей до введения вакцинации против РВИ в национальный календарь профилактических прививок, а также позволила увеличить охват иммунизацией первыми дозами АКДС до 97–99% [74].

На фоне углубления знаний о системном влиянии РВИ на организм вакцинации против ротавируса отводится дополнительная роль в предупреждении развития неинфекционных заболеваний, таких как неврологическая и аутоиммунная формы патологии [75]. Появляются новые научные данные, заложившие основу представлений о РВИ как одном из этиологических факторов развития различных форм системных заболеваний. Клинические наблюдения и научные исследования на моделях животных свидетельствуют об участии вирусного антигена в развитии таких заболеваний, как энцефалит, энцефалопатия, эпилепсия и фебрильные судороги, гепатит, тромбоцитопеническая пурпура, миастения, целиакия и др. [75]. Одной из гипотез рассматривается влияние ротавируса на нервные клетки кишечной стенки. Кроме того, в 2007 г. Blutt и соавт. [76] сумели выделить антигены вирусной РНК ротавируса в образцах крови детей с РВГЭ, а также в других органах и тканях, в результате чего предположительно и могут развиваться внекишечные проявления РВИ. Например, исследователи из Турции приводят результаты наблюдения за 353 детьми, перенесшими РВГЭ [77]. У 9,6% таких пациентов впоследствии отмечалось развитие внекишечных форм заболеваний, таких как генерализованные судороги, энцефалит, асептический менингит, нейтропения и бактериемия. D. Раупе и соавт. уже сумели продемонстрировать защитный эффект вакцинации против внекишечных проявлений РВИ. Так, в крупномасштабном исследовании (n=250 000) было показано, что полный курс вакцинации против ротавируса в течение 1 года приводит к снижению частоты первого эпизода развития судорог на 18% у привитых младенцев в сравнении

с невакцинированными детьми и на 21% — при всех эпизодах судорог [78].

Экономический эффект ротавирусной вакцинации

Согласно расчетам американских исследователей, в результате внедрения в 2006 г. рутинной иммунизации против РВИ сэкономленные ресурсы, обусловленные предотвращением 66 000 случаев госпитализаций по поводу РВГЭ, составили 204 млн долларов США. На долю группового иммунитета среди невакцинированной когорты населения (дети старшего возраста и взрослые) приходится 4–10% общей эффективности вакцинации против ротавируса, что составляет 15% от общего числа предотвращенных госпитализаций и 20% сохраненных прямых медицинских расходов [66].

В России на основании модели экономической эффективности было подсчитано, что внедрение массовой вакцинации против ротавируса позволит предупредить ежегодно в среднем 1394 обращения за амбулаторной помощью по поводу РВГЭ, а также 686 случаев госпитализации в расчете на 10 тыс. вакцинированных младенцев. При условии высокого охвата профилактическими прививками (95% новорожденных) удастся снизить затраты, связанные с РВИ, в течение первых 10 лет от начала вакцинальной кампании на 45,31 млрд руб., в числе которых 18,98 млрд руб. — затраты на амбулаторные случаи РВИ, 26,33 млрд руб. — на случаи РВИ, потребовавшие госпитализации. В целом предотвращенные затраты бюджета здравоохранения составят 20,04 млрд руб., предотвращенные непрямые затраты — 25,27 млрд руб. [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая эпидемиологическое, социальное и экономическое бремя ротавирусной инфекции на территории Российской Федерации, а также общемировой опыт применения вакцинации против ротавируса, доказавший высокий уровень ее эффективности, включение вакцинации против ротавирусной инфекции в первую часть Национального календаря прививок РФ должно рассматриваться одной из наиболее приоритетных задач здравоохранения на 2017–2018 гг. Внедрение вакцинации с охватом не менее 95% позволит обеспечить максимальное положительное влияние на показатели общественного здоровья и существенно снизить расходы системы здравоохранения.

С целью дальнейшего отслеживания изменений уровня заболеваемости РВИ и возможной смены этиологически значимых генотипов возбудителя ВОЗ настоятельно рекомендует продолжать эпидемиологический мониторинг даже после внедрения иммунизации против ротавируса в Национальную программу профилактических прививок.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании MSD.

FINANCING SOURCE

Published with the support of MSD company.

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).

М.В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi, Pfizer 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).

Marina V. Fedoseenko — receiving fees from Sanofi, Pfizer 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>

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

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

Д.С. Чемакина

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [Internet]. Distribution of the estimated deaths among children under 5 years of age, from diseases that are preventable by vaccination in 2008 [cited 2017 Jul 1]. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/.
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2016;62 Suppl 2:S96–S105. doi: 10.1093/cid/civ1013.
3. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):136–141. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5.
4. WHO Global rotavirus surveillance network — a strategic review of the first 5 years (2008–2012). *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(30):340–344.
5. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3 Suppl):S50–53. doi: 10.1097/INF.0b013e3181967bee.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. — 220 с. [Gosudarstvennyi doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu». Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2017. 220 p. (In Russ).]
7. Плоскирева А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия: Автореф. ... докт. мед. наук. — М.; 2016. — 49 с. [Ploskireva AA. Ostrye kishchnye infektsii virusnoi etiologii u detei: klinika, diagnostika i terapiya. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 49 p. (In Russ).]
8. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей // Журнал инфектологии. — 2014. — Т.6. — №1 — С. 60–66. [Lukjanova AM, Bekhtereva MK, Ptichnikova NN. Clinical and epidemiological characteristic viral diarrhea in children. *Jurnal infektologii*. 2014;6(1):60–66. (In Russ).]
9. Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, et al. Burden of childhood rotavirus disease in the outpatient setting of the Russian Federation. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):472–476. doi: 10.1097/INF.0000000000001472.
10. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):635–643. doi: 10.1097/Inf.0000000000000683.
11. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr*. 2006;149(4):441–447. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.054.
12. Таточенко В.К. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции // Медицинский совет. — 2016. — №7 — С. 36–38. [Tatochenko VK. Rotavirus vaccination. *Medical Council*. 2016;(7): 36–38. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701x-2016-07-36-38.
13. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф., Лиханская Е.И., и др. Экскреция ротавирусов в фекалиях пациентов педиатрических

- стационаров в течение года // Врач. — 2016. — №10 — С. 77–82. [Fekllsova LV, Shapovalova RF, Likhanskaya EI, et al. Fecal rotaviruses excretion in patients at children's hospitals during a year. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2016;(10):7–82. (In Russ).]
14. Костинов М.П., Зверев В.В. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2012. — №3 — С. 50–55. [Kostinov MP, Zverev VV. Ekonomicheskaya effektivnost' vaksinatсии protiv rotavirusnoi infektsii v Rossiiskoi Federatsii. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2012;(3):50–55. (In Russ).]
15. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(50):533–540.
16. Loharikar A, Dumolard L, Chu S, et al. Status of new vaccine introduction — worldwide, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(41):1136–1140. doi: 10.15585/mmwr.mm6541a3.
17. who.int [Internet]. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary [cited 2017 Jul 8]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.
18. Santosham M, Steele D. Rotavirus vaccines - a new hope. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1170–1172. doi: 10.1056/NEJMe1701347.
19. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008521 doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub3.
20. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa052434.
21. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615–623. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60755-6.
22. Breiman RF, Zaman K, Armah G, et al. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A24–A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.124.
23. Cunliffe NA, Witte D, Ngwira BM, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A36–A43. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.120.
24. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination — United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(13):337–342.
25. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23–33. doi: 10.1056/NEJMoa052664.
26. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: a systematic review of the first decade of global post-licensure data, 2006–2016. *Clin Infect Dis*. 2017;65(5):840–850. doi: 10.1093/cid/cix369.

27. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, et al. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis.* 2017;215(11):1666–1672. doi: 10.1093/infdis/jix186.
28. Patel MM, Glass R, Desai R, et al. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? *Lancet Infect Dis.* 2012;12(7):561–570. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70029-4.
29. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine.* 2011;29(15):2791–2796. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.104.
30. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S25–S29. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefdee.
31. Pendleton A, Galic M, Clarke C, et al. Impact of rotavirus vaccination in Australian children below 5 years of age: a database study. *Hum Vaccine Immunother.* 2013;9(8):1617–1625. doi: 10.4161/hv.24831.
32. Standaert B, Gomez JA, Raes M, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS One.* 2013;8(1):e53864. doi: 10.1371/journal.pone.0053864.
33. Vesikari T, Uhari M, Renko M, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1365–1373. doi: 10.1097/Inf.0000000000000086.
34. Yen C, Tate JE, Wenk JD, et al. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics.* 2011;127(1):E9–E15. doi: 10.1542/peds.2010-1393.
35. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis.* 2011;53(3):245–253. doi: 10.1093/cid/cir307.
36. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007–2011). *Pediatrics.* 2014;134(1):15–23. doi: 10.1542/peds.2013-3849.
37. Staat MA, Payne DC, Donauer S, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics.* 2011;128(2):e267–275. doi: 10.1542/peds.2010-3722.
38. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics.* 2010;125(2):e208–213. doi: 10.1542/peds.2009-1246.
39. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-2):1–25.
40. Tate JE, Parashar UD. Rotavirus vaccines in routine use. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):1291–1301. doi: 10.1093/cid/ciu564.
41. Hartwig S, Uhari M, Renko M, et al. Hospital bed occupancy for rotavirus and all cause acute gastroenteritis in two Finnish hospitals before and after the implementation of the national rotavirus vaccination program with RotaTeq. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:632. doi: 10.1186/s12913-014-0632-z.
42. Hemming-Harlo M, Vesikari T, Uhari M, et al. Sustained high effectiveness of RotaTeq on hospitalizations attributable to rotavirus-associated gastroenteritis during 4 Years in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;piw061. doi: 10.1093/jpids/piw061.
43. www.gov.uk [Internet]. Public Health England. Rotavirus data 2006 to 2015 November 2016. National laboratory data for residents of England and Wales [cited 2017 Jul 1]. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/598374/Rotavirus_2016_Data.pdf.
44. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2016;5(1):83. doi: 10.1186/s40249-016-0173-2.
45. do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med.* 2011;8(4):e1001024. doi: 10.1371/journal.pmed.1001024.
46. De Oliveira LH, Giglio N, Ciapponi A, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 3:C99–108. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.065.
47. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S6–S10. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefaf05.
48. Bayard V, DeAntonio R, Contreras R, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):e94–98. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.003.
49. Becker-Dreps S, Melendez M, Liu L, et al. Community diarrhea incidence before and after rotavirus vaccine introduction in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(2):246–250. doi: 10.4269/ajtmh.13-0026.
50. Inchauste L, Patzi M, Halvorsen K, et al. Impact of rotavirus vaccination on child mortality, morbidity, and rotavirus-related hospitalizations in Bolivia. *Int J Infect Dis.* 2017;61:79–88. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.006.
51. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S11–S15. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefb32.
52. Gastanaduy PA, Sanchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, et al. Effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality in different socioeconomic regions of Mexico. *Pediatrics.* 2013;131(4):E1115–E1120. doi: 10.1542/peds.2012-2797.
53. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010;362(4):299–305. doi: 10.1056/NEJMoa0905211.
54. Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J Infect Dis.* 2011;15(3):e206–210. doi: 10.1016/j.ijid.2010.11.007.
55. Groome MJ, Page N, Cortese MM, et al. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhoea in South African children: a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1096–1104. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70940-5.
56. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med.* 2010;362(4):289–298. doi: 10.1056/NEJMoa0904797.
57. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9741):606–614. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60889-6.
58. Рычкова О.А., Казакевич Г.В., Дубинина О.А., и др. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области // *Фарматека.* — 2016. — №11 — С. 106–111. [Rychkova OA, Kazakevich GV, Dubinina OA, et al. Prevention of rotavirus infection: the way of expansion of the regional vaccination program in Tyumen Region. *Farmateka.* 2016;(11):106–111. (In Russ).]
59. Южакова А.Г., Мартынова Г.П. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность // *Журнал инфектологии.* — 2017. — Т.9. — №2 — С. 65–71. [Yuzhakova AG, Martynova GP. Vaccine prevention of rotavirus infection: social significance and effectiveness. *Journal Infectology.* 2017;9(2):65–71. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-65-71.
60. Lopman BA, Payne DC, Tate JE, et al. Post-licensure experience with rotavirus vaccination in high and middle income countries; 2006 to 2011. *Curr Opin Virol.* 2012;2(4):434–442. doi: 10.1016/j.coviro.2012.05.002.
61. Lambert SB, Faux CE, Hall L, et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust.* 2009;191(3):157–160.
62. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1 Suppl):S1–5. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefaf1f.

63. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics*. 2010;126(3):e506–512. doi: 10.1542/peds.2010-0443.

64. Raes M, Strens D, Vergison A, et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):e120–125. doi: 10.1097/INF.0b013e318214b811.

65. Safadi MA, Berezin EN, Munford V, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):1019–1022. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e7886a.

66. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis*. 2011;204(7):980–986. doi: 10.1093/infdis/jir492.

67. Anderson E. Rotavirus decreased in adults after widespread vaccination among children [Internet]. IDSA 49th Annual Meeting [updated 2011 October 21; cited 2017 Aug 1]. Available from: <https://www.healio.com/pediatrics/vaccine-preventable-diseases/news/online/%7B6ae3569a-8446-4f3a-bb14-2f45a70a59aa%7D/rotavirus-decreased-in-adults-after-widespread-vaccination-among-children>.

68. Cortese MM, Dahl RM, Curns AT, Parashar UD. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine. *J Infect Dis*. 2015;211(4):558–562. doi: 10.1093/infdis/jiu503.

69. Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, et al. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):755–760. doi: 10.1093/cid/cis1010.

70. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One*. 2012;7(8):e42320. doi: 10.1371/journal.pone.0042320.

71. Standaert B, Strens D, Alwan A, Raes M. Medium- to long-term impact of rotavirus vaccination on hospital care in Belgium: a 7-year

follow-up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther*. 2016;5(1):31–44. doi: 10.1007/s40121-015-0099-1.

72. Atherly D, Dreifelbis R, Parashar UD, et al. Rotavirus vaccination: cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis*. 2009;200 Suppl 1:S28–S38. doi: 10.1086/605033.

73. Uprety P, Lindsey JC, Levin MJ, et al. Inflammation and immune activation in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus type 1-infected African infants and rotavirus vaccine responses. *J Infect Dis*. 2017;215(6):928–932. doi: 10.1093/infdis/jix060.

74. Wendy B. Vaccination with 3-dose paediatric rotavirus vaccine (RotaTeq): impact on the timeliness of uptake of the primary course of DTPa vaccine. *Vaccine*. 2012;30(35):5293–5297. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.071.

75. Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Martinon-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S98–S105. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.029.

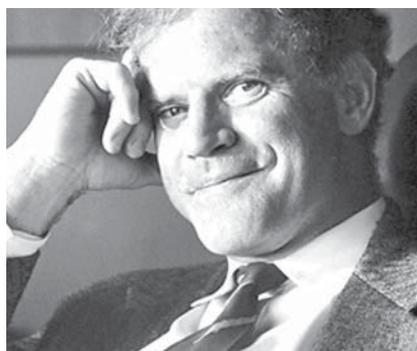
76. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med*. 2007;4(4):660–668. doi: 10.1371/journal.pmed.0040102.

77. Dalgıç N, Haşim Ö, Pullu M, et al. Is rotavirus diarrhea a systemic viral infection? *Çocuk Enf Derg*. 2010;4(2):48–55.

78. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):173–177. doi: 10.1093/cid/cit671.

79. Рудакова А.В., Харит С.М., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т.6. — №2 — С. 71–75. [Rudakova AV, Kharit SM, Uskov AN, Lobzin Yu V. Otsenka predotvrashchennykh zatrat na terapiyu rotavirusnoi infektsii pri vaktsinatsii 5-valentnoi vaktsinoi v Rossiiskoi Federatsii. *Zhurnal infektologii*. 2014;6(2);71–75 (In Russ.)]

Из истории медицины



Кэри Муллис — изобретатель ПЦР (1944)

Как-то в 2,5-часовой поездке на дачу, находясь за рулем, Кэри выключил музыку и стал размышлять... об абортax. Женщина имела право на прерывание беременности, если в ДНК плода обнаруживалась опечатка — мутация, вызывающая серповидноклеточную анемию. «Ситес» — одна из первых биотехнологических корпораций, в которой работал Кэри, хотела разработать генную экспресс-диагностику и предложить ее клиникам. Но диагностика получалась дорогостоящей: ДНК выделяли, подсаживали в яйцеклетку мыши, потом смотрели, не болел ли анемией клонированный мышончок. Для этого нужны были квалифицированные биохимики и 3 недели, за которые суррогатная мать-мышь произведет на свет клон. Вот бы сделать прибор, куда лаборант помещает материал, нажимает кнопку, и через пару дней все готово!

Муллис хотел сделать клонирование *in vitro* — без мыши. При делении клетки спираль ДНК расплетается на 2 нити. Этого можно добиться простым нагревом до 95°C, когда ДНК денатурирует и распадается на эти же 2 нити. В клетке молекулу ДНК копирует фермент полимеразы. Он давно выделен биохимиками, его заказывают по каталогу. После охлаждения смеси с денатурированной ДНК можно добавить в пробирку полимеразу с нуклеотидами, из которых фермент построит копию ДНК. Потом снова нагреть и охладить пробирку, и опять добавить полимеразу с нуклеотидами: из 2 копий ДНК получается уже 4.

Тогда Кэри начал считать, что будет, если написать компьютерную программу, которая повторит процесс 10 раз — это 1024 копии. А если 30 раз? Это уже 1 млрд 73 млн 741 тыс. 834 копии. Такую кучу ДНК уже способны засечь приборы и без участия мышей.

И тут пришла мысль, что вот так можно размножить любой фрагмент ДНК. Если в пробе есть фрагмент ДНК бактерии, она скопируется 1 073 741 824 раза, и можно легко установить наличие инфекции. Это озарение так взволновало Кэри, что он зарисовал схемами своей ПЦР всю бумагу на даче.

Вернувшись в город, он бросился в библиотеку смотреть, не приходила ли кому-нибудь в голову его простенькая идея. Оказалось — нет. Кэри сделал сообщение на производственном семинаре. Но каждый из собравшихся пытался объяснить, почему это не сработает, и никто не желал помогать.

Изобретатель пожаловался Рону Куку, который делал ему машину синтеза ДНК, обещал, что при первой же возможности проведет свою компьютерную реакцию в те 10% рабочего времени, которые отпущены «на забавы». А друг советовал: «Не надо. Они же не хотят. Не оставляй записей. Уволься, пережди год, тогда сделай реакцию и патентуй!»

В полночь 9 сентября 1983 г. Кэри заложил смесь ДНК с полимеразой в пробирку, нагрел которой контролировал компьютер. За 36 ч ничего не произошло — он копировал слишком длинный ген слишком слабой полимеразой.

Довести ПЦР до ума удалось только к 1985 г. Муллис направил статью о своем изобретении в *Nature* — не приняли, показалось неинтересно. Статья прошла в *Science*, и то не с первого раза (что не помешало тому же редактору *Science* в 1989-м объявить полимеразу «молекулой года»).

ПЦР очень скоро оценили врачи. Она обнаруживает любой патоген, если в пробе найдется хоть одна бактерия или частица вируса, даже задолго до того, как этот враг размножится и вызовет болезнь.

Технология пришла кстаи в условиях всеобщей паники по поводу недавно открытого СПИДа. Сколько людей обрело покой и сон, увидев «О» в результатах своей ПЦР на ВИЧ! Но Муллис и тут занял особую воинственную позицию, утверждая, что иммунодефицит вызывается не только ВИЧ, но и рядом других ретровирусов. Однако эта теория не получила признания.

(по материалам интернет-ресурсов)

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1774

З.А. Алачева, О.Б. Рыбалка, Т.В. Куличенко

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Всем спасаться от Коксаки?! Или у страха глаза велики

Контактная информация:

Алачева Залина Ахмедовна, врач-педиатр отделения неотложной педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-39, e-mail: zalinaalacheva89@gmail.com

Статья поступила: 21.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Ежегодно повсеместно регистрируется увеличение заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в т.ч. вирусами Коксаки. Родители заболевших детей часто испытывают сильное беспокойство, считая их крайне опасными, а заболевание — тяжелым, с возможными неблагоприятными последствиями. Ситуацию усугубляют многие средства массовой информации, которые оповещают об эпидемии вируса Коксаки, вызывающего страшное заболевание. В статье приведены основные характеристики микроорганизмов, способы заражения, клинические проявления энтеровирусных инфекций, а также меры профилактики и лечения.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, вирусы Коксаки, синдром рот–кисть–стопа, герпангина.

(Для цитирования: Алачева З.А., Рыбалка О.Б., Куличенко Т.В. Всем спасаться от Коксаки?! Или у страха глаза велики. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 286–290. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1774)

286

ВВЕДЕНИЕ

Не важно, название какого вируса указывают после термина «эпидемия», в любом случае становится страшно. Поставьте заморское непонятное слово «Коксаки», и большинство родителей в отчаянии начнут метаться, не зная каким «оружием» обзавестись, чтобы их дети не заболели. Вместе с тем одной из самых распространенных эпидемий в летние месяцы является «эпидемия» туризма. Связанный с этим ажиотаж по поводу некоторых «особо опасных» заболеваний порой приводит медиков в недоумение.

Действительно, в летне-осенний период обычно регистрируется подъем заболеваемости энтеровирусными инфекциями, в т.ч. инфекциями, вызванными вирусами Коксаки [1–3]. Однако их повсеместное распространение, аналогичная ежегодная ситуация не позволяют в настоящий момент говорить об эпидемии. Заболевание не является эндемичным.

Вот и в летний период 2017 г. заголовки в средствах массовой информации о «турецкой заразе» стали пугающими. Страницы журналов и Интернет-порталов пестрят фотографиями и интервью о новых случаях болезни, только усиливая всеобщую панику. Ростуризм разрешает считать вирусы Коксаки форс-мажором. Россияне отказываются от купленных путевок или прерывают свой отдых на морских побережьях и возвращаются обратно в Россию. Знают ли они, что эти вирусы ждут их и на родине? В любом людном месте — будь то детская площадка, детский сад или пляж, в России, Турции, Греции, Италии, Испании, на Кипре — повсеместно можно заразиться вирусом Коксаки. Опасность преувеличена в разы. Только значительное превышение уровня заболеваемости, обычно регистрируемого для данной территории, называется эпидемией. При этом никаких официальных данных об эпидемии в России на сегодняшний день нет.

Zalina A. Alacheva, Olga B. Rybalka, Tatyana V. Kulichenko

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

Should We All Save Ourselves From Coxsackie?! Or Fear Makes The Wolf Bigger Than He Is

Every year, an increase in the incidence of enterovirus infection is registered everywhere, including Coxsackie viruses. Parents of sick children are often very uneasy considering these viruses to be extremely dangerous and the disease to be severe one, with possible adverse consequences. The situation is exacerbated by many mass media that inform about the epidemic of Coxsackie virus, which causes a terrible disease. The article gives main characteristics of microorganisms, modes of infection, clinical manifestations of enterovirus infections as well as measures for prevention and treatment.

Key words: enterovirus infection, Coxsackie viruses, hand-foot-and-mouth disease, herpangina.

(For citation: Alacheva Zalina A., Rybalka Olga B., Kulichenko Tatyana V. Should We All Save Ourselves From Coxsackie?! Or Fear Makes The Wolf Bigger Than He Is. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (4): 286–290. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1774)

Ниже представлено обсуждение данных литературы об инфекции, вызываемой вирусами Коксаки, ставшей на высоте сезонного подъема заболеваемости летом 2017 г. поводом для социально-политических измышлений в прессе и повышенной тревожности отдыхающих на курортах.

О вирусах Коксаки

Вирусы Коксаки относятся к роду энтеровирусов, семейству *Picornaviridae*. Представители энтеровирусов составляют одну из самых распространенных групп патогенов человека во всем мире, вызывая заболевания с очень разнообразной симптоматикой. Пикорнавирусы представляют собой маленькие вирусы с одноцепочечной РНК. В структуре оболочки отсутствует липидный слой, что делает их устойчивыми к эфиру, хлороформу и этанолу. Под действием желудочного сока вирусы не разрушаются. При комнатной температуре сохраняют свои свойства в течение нескольких дней [1]. Семейство *Picornaviridae* условно можно разделить на вирусы полиомиелита (3 типа) и неполиомиелитные энтеровирусы, включающие вирусы Коксаки А, Коксаки В, ЕСНО-вирусы и энтеровирусы 68–71-го типов [1].

Пикорнавирусы вызывают более широкий спектр заболеваний, чем большинство других, если не всех, семейств вирусов [2]. Клиническая картина болезней вариативна: от банальных катаральных проявлений до редких, тяжелых состояний, таких как асептический менингит, энцефалит, миозит, миокардит, гепатит. Инфекция, вызванная вирусами Коксаки, клинически может проявляться фебрильной лихорадкой, сыпью, поражением верхних дыхательных путей, редко — асептическим менингитом. Вирусы Коксаки группы А имеют тенденцию инфицировать кожу и слизистые оболочки, вызывая герпангину, синдром рот–кисть–стопа (hand-foot-and-mouth disease), острый геморрагический конъюнктивит [2]. Вирусы Коксаки группы В тропны к клеткам сосудистой стенки, а также могут вызывать воспалительные изменения внутренних органов, сердца, плевры [3].

Эпидемиология

Вирусы Коксаки, как и другие энтеровирусы, распространены повсеместно. Риск заражения выше в любых местах отдыха или скученности людей, независимо от страны пребывания [1, 3]. В тропическом климате заболеваемость круглогодичная, в отличие от умеренного, где прослеживается сезонность заболеваемости энтеровирусными инфекциями — летом и осенью [1, 2]. Ежегодно в летне-осенний период регистрируется подъем заболеваемости энтеровирусными инфекциями. Так, например, по данным центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ежегодно в стране регистрируется около 10 млн случаев энтеровирусных инфекций [3]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, за последнее годы крупные эпидемии регистрировались преимущественно в Азиатско-Тихоокеанском регионе: во Вьетнаме в 2011, в Камбодже в 2012, в Китае в 2007 и 2008, в Японии, Сингапуре, Тайване — в 2000 г. [4].

По официальным данным Роспотребнадзора, эпидемии энтеровирусных инфекций, вируса Коксаки в России нет [5]. В 2012 г. в Российской Федерации зарегистрировано около 5 тыс. всех случаев энтеровирусных инфекций, показатель заболеваемости составил 3,42 на 100 тыс. населения [5]. По данным представителя МИД России М.В. Захаровой, зарегистрировано 14 случаев заболеваний, вызванных вирусами Коксаки, среди российских туристов в Турции (на 14 августа 2017 г.) [6].

Энтеровирусная инфекция встречается во всех возрастных группах, но чаще болеют дети раннего возраста. Заболеваемость значительно снижается после первого десятилетия жизни [3].

Летальный исход вследствие инфекции, вызванной вирусами Коксаки, является редкостью (конкретных описаний случаев смерти от данной инфекции нами не обнаружено). У новорожденных и иммунокомпрометированных лиц имеется наибольший риск развития осложнений, вторичных по отношению ко всем энтеровирусным инфекциям [1, 2].

Основные механизмы передачи вирусов Коксаки — фекально-оральный (посредством загрязненных рук и предметов) и воздушно-капельный [1, 2]. Возможны заражение водным и пищевым путем, а также трансплацентарная передача инфекции. При инфицировании новорожденного от матери возникают тяжелые заболевания (как правило, ассоциированы с вирусами Коксаки группы В) [1].

Инкубационный период энтеровирусных инфекций продолжается от 2 до 14 (в среднем 7) сут [1, 2]. После заражения вирусы обнаруживаются в верхних дыхательных путях до 3 нед, в желудочно-кишечном тракте — до 8 нед, на протяжении этого периода инфицированные могут выделять их в окружающую среду. Дети наиболее заразны в конце инкубационного периода и в начале заболевания [1, 3].

Вирусы первоначально реплицируются в клетках верхних дыхательных путей и дистальном отделе тонкой кишки, в подслизистой и лимфатической ткани. Затем они с кровотоком (первичная вiremия) распространяются по тканям и органам. Поражение органов-мишеней происходит после вторичной вiremии [2].

Во время болезни образуются специфические Ig класса М, циркулирующие в кровотоке до 6 мес, и IgG, сохраняющиеся на всю жизнь. Типоспецифические нейтрализующие антитела обеспечивают пожизненный иммунитет только к соответствующему серотипу вируса. Специфические IgA, содержащиеся в грудном молоке, защищают от энтеровирусных инфекций детей, находящихся на естественном вскармливании [1].

Клинические проявления

Вирусы Коксаки вызывают заболевания с различной симптоматикой, однако наиболее частыми (более 90% случаев) являются энтеровирусная лихорадка, вирусная пузырчатка полости рта и конечностей, герпангина [1–3].

Энтеровирусная лихорадка («летний грипп»)

Это самая частая клиническая форма энтеровирусной инфекции [1]. Выражена сезонность болезни: наибольшее

Рис. 1. Энантема при синдроме рот–кисть–стопа.
Fig. 1. Enanthema on hand-foot-and-mouth disease



Примечание. Афтозные элементы, микровезикулы на фоне яркой гиперемии локализируются на небных дужках, твердом и мягком небе, на языке. Также видны характерные высыпания на коже вокруг рта.

Note. Aphthous elements, microvesicles on significant hyperemia are localized on palatine arches, hard and soft palate, on the tongue. There are also characteristic rashes on the skin around the mouth.

нарушения общего самочувствия, снижения аппетита. На слизистой оболочке щек и часто на языке появляются везикулярные высыпания, которые могут сливаться в буллы, далее они вскрываются, образуя эрозивные поверхности, которые в дальнейшем эпителизируются, не оставляя следов. У каждого третьего ребенка наблюдаются высыпания на небных дужках, небе, языке (рис. 1).

Рис. 2. Экзантема на кистях, стопах, ягодицах при синдроме рот–кисть–стопа

Fig. 2. Exanthema on hands, feet, buttocks on hand-foot-and-mouth disease



число случаев болезни регистрируют в летний период. Отличительной особенностью является скудность клинической картины, которая может быть представлена единственным симптомом — лихорадкой. Из остальных проявлений возможны слабо выраженные катаральные явления, головная боль, в некоторых случаях — тошнота, рвота. Выздоровление наступает в течение 3–4 сут [1].

Вирусная пузырчатка полости рта и конечностей (синдром рот–кисть–стопа)

В большинстве случаев причиной этой клинической формы инфекции является серотип вируса Коксаки А16 [1, 2]. Заболевание начинается с лихорадки, боли в горле,

кожные проявления характеризуются болезненными везикулярными элементами на дорсальных поверхностях кистей и стоп, часто распространяются также на ладони и подошвы, иногда элементы появляются на ногах, ягодицах, предплечьях (рис. 2). В отличие от ветряной оспы элементы редко зудят. Обычно лихорадка купируется в течение 1–3 сут, высыпания проходят в течение 7–10 сут.

Контагиозность крайне высокая, заболевают практически 100% детей раннего возраста. Подавляющее большинство случаев синдрома рот–кисть–стопа протекает легко. Беспокойство могут вызвать болезненные афтозные элементы сыпи во рту, затрудняющие прием пищи и жидкости, что может привести к обезвоживанию. Тяжелое течение болезни — редкость, может быть связано с появлением многочисленных буллезных элементов, возможно отслоение ногтей [1, 2, 7]. Диагноз основывается на клинической картине, лабораторные исследования, как правило, нецелесообразны.

Герпангина (NB! Не имеет отношения к вирусу герпеса!)

Заболевание характеризуется повышением температуры тела до фебрильных значений, болью в горле, за счет чего возникает дисфагия, и энантемой на слизистой оболочке полости рта. Высыпания локализируются на передних небных дужках, маленьком язычке, мягком небе и представлены папулезно-везикулярными элементами серовато-белого цвета с гиперемированными очертаниями. Вскрываются с образованием болезненных эрозий. Чаще высыпания купируются в течение 7–10 сут, но иногда могут сохраняться и несколько недель. Вирус Коксаки типа А10 вызывает лимфодулярный фарингит с характерными белыми и желтыми невскрывающимися узелками с венчиком гиперемии на задней стенке ротоглотки.

Представленные ниже клинические формы встречаются редко. Статистика по данным формам не представлена в связи с единичными случаями, в основном во время эпидемий. Официальных заявлений Роспотребнадзора за последнее десятилетие также не найдено.

Острый геморрагический конъюнктивит

Заболевание начинается с острой боли в области глаза, снижением четкости зрения, появлением отделяемого из глаз, может присутствовать светобоязнь. При осмотре обнаруживают выраженный отек конъюнктивы, субконъюнктивальные кровоизлияния. Из остальных симптомов могут наблюдаться лихорадка, головная боль. Болезнь спонтанно разрешается в течение 7 сут. Осложнения в виде кератита, двигательного паралича редки. Болезнь крайне заразна. Отличием от других инфекций глаз, например, хламидийной, аденовирусной, является внезапное начало и быстрое выздоровление.

Эпидемическая миалгия (плевродиния, борнхольмская болезнь)

Начинается остро, с лихорадки до 39–40°C, в первые часы болезни возникают приступы резких схваткообразных болей в верхней части живота (более

характерно для детей), боли в груди (чаще у взрослых). Длительность приступа составляет 15–30 мин, больной принимает вынужденное положение, отмечается тахикардия. Эти боли имитируют плеврит, перитонит, кишечные колики. Лихорадка купируется в течение 1–3 сут, боли беспокоят около недели, рецидивы редки. Подъемы температуры тела сопровождаются возобновлением мышечной боли, однако менее интенсивной, чем в первый эпизод. Болезнь ассоциирована с вирусом Коксаки В [1, 2].

Опасными состояниями, вызванными энтеровирусами, являются серозный (асептический) менингит, энцефалит, миокардит, перикардит.

Менингит, энцефалит

Энтеровирусы вызывают большинство серозных менингитов у детей и молодых людей, этиологию которых удается установить. Менингит развивается остро, с такими симптомами, как фебрильная лихорадка, фотофобия, головная боль, рвота, тошнота. При осмотре: ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига, Брудзинского. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. В некоторых случаях симптомы менингита появляются в поздние сроки болезни [1]. В спинномозговой жидкости всегда обнаруживается лейкоцитоз: в начале болезни — нередко нейтрофильный, который в дальнейшем меняется на лимфоцитарный. Концентрация глюкозы находится в пределах нормы, белка — или в пределах нормы, или незначительно повышена [1]. В большинстве случаев исход энтеровирусного менингита благоприятный, неврологических отклонений в дальнейшем нет [1].

Гораздо реже возникает энтеровирусный энцефалит. При этом у больных нарастает сонливость, появляются дезориентация, неврологический дефицит (например, моторный, сенсорный, речевой), иногда судороги. Прогноз в большинстве случаев также благоприятный [1–3].

Миокардит, перикардит

Возникают в любом возрасте, но чаще у новорожденных, подростков и молодых людей. Энтеровирусами вызвана половина всех случаев острого вирусного миокардита, перикардита. Проявления миокардита, перикардита варьируют от бессимптомного течения до сердечной недостаточности с летальным исходом. Симптомом предшествует клиническая картина инфекции верхних дыхательных путей в течение 7–14 сут, затем появляются одышка, боль в груди, аритмия. При аускультации сердца — шум трения плевры, ритм галопа. На ЭКГ — подъем сегмента S–T, изменения зубца T [1]. По данным эхокардиографии — уменьшение фракции выброса и изменения стенки левого желудочка. Активность миокардиальных ферментов в сыворотке часто повышается. Смертность низкая, прогноз хуже у новорожденных. Развитие дилатационной кардиомиопатии описано в 10% случаев, редко развивается констриктивный перикардит [1]. В литературе также упоминаются варианты течения вирусной инфекции Коксаки с развитием вялых параличей, имитирующих полиомиелит; описаны случаи

синдрома Гийена–Барре, вызванного энтеровирусами [1, 2]. Эпидемиологических данных о таких грозных клинических формах инфекции нет, речь идет о единичных клинических примерах [1, 2].

Важными симптомами, требующими обращения к врачу, являются длительная лихорадка, головная боль, боль в глазах, многократная рвота, судороги, нарастающая сонливость, заторможенность или психомоторное возбуждение, нарушение координации, дыхательные расстройства, боль в грудной клетке. Впрочем, эти признаки могут возникать при различных инфекциях, они всегда являются поводом для проведения дифференциально-диагностических мероприятий и терапевтического вмешательства вне зависимости от этиологии.

Диагностика

В клинической практике дополнительных исследований для подтверждения энтеровирусной инфекции, как правило, не требуется. Диагноз основан на характерной клинической картине. Нерационально выделение вируса в мазках из зева, носоглотки и кала в связи с вероятностью вирусоносительства. Диагноз подтверждается при обнаружении вируса в крови, спинномозговой или плевральной жидкости, тканях. Используют метод полимеразной цепной реакции. Его чувствительность достигает 95%, специфичность — до 100% [1]. Серологические методы в клинической практике не используют ввиду наличия множества серотипов с отсутствием общего антигена [1].

Дополнительные исследования необходимы при развитии осложнений. По показаниям выполняется люмбальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости, компьютерная томография головного мозга для исключения кровоизлияний, электроэнцефалограмма (при менингите, энцефалите), ЭКГ, УЗИ сердца (при мио- и перикардите).

Лечение

В подавляющем большинстве случаев энтеровирусные инфекции переносятся легко и лечения не требуют [1]. Специфической противовирусной терапии при данной инфекции не существует. Антибактериальные препараты не показаны (могут быть применены только при развитии бактериальных осложнений). Лечение симптоматическое.

Мероприятия, направленные на облегчение симптомов болезни

- Обеспечение достаточного потребления жидкости для предотвращения обезвоживания. При высыпаниях в полости рта предпочтительнее употреблять холодные жидкости. Внутривенная регидратация может быть применена в случае невозможности проведения оральной (тяжелое обезвоживание, отказ от еды, питья). Как правило, это относится к детям первого года жизни [7].
- Назначение жаропонижающих препаратов при фебрильной лихорадке.
- Купирование болевого синдрома (парацетамол, ибупрофен). Применение местных препаратов с лидокаином.

О.А. Жданова

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

Глюкокортикостероидная терапия и физическое развитие детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Жданова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394030, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 265-64-42, e-mail: olga.vr9@yandex.ru

Статья поступила: 06.06.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Увеличение массы тела и задержка роста — частые побочные эффекты длительной глюкокортикостероидной терапии у детей. Сроки возникновения и устранения глюкокортикостероидного ожирения, а также нарушений роста требуют дальнейшего исследования. **Цель исследования:** изучить связь глюкокортикостероидной терапии с изменением показателей физического развития детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом (СЧНС). **Методы.** Проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов с СЧНС, госпитализированных в 2011–2014 гг. Лечение детей проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Определяли Z-score (ANTHRO Plus) длины тела (рост), массы тела, индекса массы тела и корреляцию показателей физического развития с кумулятивной дозой и длительностью глюкокортикостероидной терапии. **Результаты.** Проанализированы данные о лечении 31 ребенка, из них 18 получали глюкокортикостероиды в течение 6 мес (группа 1), 13 — не получали глюкокортикостероиды \geq 6 мес (группа 2). Показатель Z-score массы тела у детей в указанных группах составил $1,64 \pm 1,54$ и $0,05 \pm 1,19$ ($p = 0,004$), показатель Z-score индекса массы тела — $1,85 \pm 1,64$ и $-0,54 \pm 1,14$ соответственно ($p < 0,001$). Избыток массы тела и ожирение имелись только у детей группы 1 (у 6 и 9 соответственно). Z-score длины тела пациентов групп 1 и 2 были сопоставимы и не отличались от нормальных величин ($0,34 \pm 1,08$ и $0,52 \pm 1,12$ соответственно; $p = 0,655$). Отмечена корреляция значений Z-score длины тела и кумулятивных доз глюкокортикостероидов ($r = -0,87$; $p < 0,001$). **Заключение.** Длительный (не менее 6 мес) прием глюкокортикостероидов связан с развитием избыточной массы тела и ожирения у большинства детей с СЧНС. У пациентов, не использовавших гормональные препараты в течение \geq 6 мес, зафиксированы нормальные значения массы тела. Рост детей с СЧНС находился в диапазоне нормальных значений.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, глюкокортикостероиды, длина тела, масса тела, ожирение.

(Для цитирования: Жданова О.А. Глюкокортикостероидная терапия и физическое развитие детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 291–296. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1775)

Olga A. Zhdanova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Glucocorticosteroid Therapy and Physical Development of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: a Retrospective Study

Background. Body weight gain and growth retardation are common side effects of prolonged glucocorticosteroid therapy in children. Time for the appearance and elimination of glucocorticosteroid obesity as well as growth disorders require further investigations. **Objective.** Our aim was to study the relationship between glucocorticosteroid therapy and changes in physical development indices of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS). **Methods.** We carried out a retrospective study of case records of patients with SSNS hospitalized in 2011–2014. Treatment of children was carried out in accordance with the Federal Clinical Guidelines. The Z-score (ANTHRO Plus) was determined for body length (height), body weight, body mass index and correlation of physical development indices with a cumulative dose and duration of glucocorticosteroid therapy. **Results.** We analyzed data on the treatment of 31 children, 18 of them received glucocorticosteroids for 6 months (Group 1), 13 of them did not receive glucocorticosteroids \geq 6 months (Group 2). The Z-score of body weight in children in these groups was 1.64 ± 1.54 and 0.05 ± 1.19 ($p = 0.004$), Z-score of body mass index was 1.85 ± 1.64 and -0.54 ± 1.14 , respectively ($p < 0.001$). Excess body weight and obesity were only observed in children of Group 1 (in 6 and 9, respectively). The Z-score of the body length of patients in groups 1 and 2 were comparable and did not differ from normal values (0.34 ± 1.08 and 0.52 ± 1.12 , respectively, $p = 0.655$). Correlation of Z-score values of the body length and cumulative doses of glucocorticosteroids was noted ($r = -0.87$, $p < 0.001$). **Conclusion.** Long-term (at least 6 months) glucocorticosteroid intake is associated with the development of overweight and obesity in most children with SSNS. In patients who did not use hormonal drugs for \geq 6 months, normal body weight values were recorded. The height of children with SSNS was within the range of normal values.

Key words: children, nephrotic syndrome, glucocorticosteroids, body length, body weight, obesity.

(For citation: Zhdanova Olga A. Glucocorticosteroid Therapy and Physical Development of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: a Retrospective Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (4): 291–296. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1775)

ОБОСНОВАНИЕ

Нефротический синдром у детей характеризуется протеинурией $> 3,0$ г/сут (> 50 мг/кг массы тела в сутки или > 40 мг/м² поверхности тела в час), снижением концентрации альбумина крови < 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [1, 2]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются основными препаратами выбора в лечении стероидчувствительного нефротического синдрома (СЧНС) у детей. До использования ГКС и антибиотиков около 40% из них умирали [3]. У 80–90% пациентов при приеме ГКС наступает ремиссия заболевания [1]. В зависимости от ответа на терапию ГКС выделяют СЧНС и стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) [2].

Согласно международным и российским рекомендациям, преднизолон для лечения нефротического синдрома назначается ежедневно внутрь в дозе 60 мг/м² в сутки, или 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут), непрерывно, в течение 4–6 нед с последующим переходом на прием препарата через день в дозе 40 мг/м², или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день) в течение 4–6 нед с постепенным снижением дозы и отменой препарата [2–4]. Общая длительность терапии ГКС составляет 4–5 мес [2]. Прием препарата через день (альтернирующий режим) предложен для поддержания ремиссии в связи с тем, что при таком приеме лечение оказывает меньшее негативное влияние на рост ребенка [5]. Вместе с тем альтернирующий режим приема ГКС увеличивает продолжительность ремиссии по сравнению с интермиттирующим (прерывистым) режимом приема [3].

Дети с часто рецидивирующим нефротическим синдромом (ЧРНС) и стероидзависимым нефротическим синдромом (СЗНС) — клиническими вариантами СЧНС — нуждаются в длительной терапии ГКС, которая сопряжена с развитием серьезных побочных эффектов, включая задержку роста и ожирение [3]. Развитие ожирения при приеме ГКС является общеизвестным побочным эффектом, но лишь в небольшом числе исследований изучались сроки возникновения и обратного развития ГКС-ожирения у детей [6, 7]. По разным данным, частота развития ожирения составляет 35–43% [7]. Уменьшение дозы ГКС приводит к уменьшению массы тела, но не у всех пациентов она приходит к норме по окончании терапии [8]. В. J. Foster и соавт. показали, что как недавний, так и отдаленный прием ГКС ассоциировался с высоким риском развития ожирения у детей с нефротическим синдромом [6].

Целью нашего исследования было изучить связь терапии ГКС с показателями физического развития детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование по схеме «случай-контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети с СЧНС в возрасте от 3 до 18 лет;
- проведение ребенку стандартной стероидной терапии в дебюте и при рецидивах заболевания;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента информированного согласия на обработку данных и их использования в научных целях.

Критерии невключения:

- дети с врожденным нефротическим синдромом, с нефротическим синдромом, протекающим на фоне тяже-

лой соматической, неврологической или генетической патологии, со вторичным нефротическим синдромом;

- пациенты с нефротическим синдромом, лечившиеся в период исследования по другим схемам, кроме стандартной стероидной терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков).

Диагностические критерии

Диагноз нефротического синдрома устанавливали при наличии протеинурии > 40 мг/м² в час, гипоальбуминемии < 25 г/мл или отеков и гиперлипидемии [2, 3]. СЧНС определяли при достижении пациентами полной ремиссии на фоне терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки, или 60 мг/м² в сутки, в течение 4 нед [2, 3]. ЧРНС диагностировали, когда рецидивы заболевания возникали в течение 6 мес ≥ 2 раз. СЗНС отмечали у детей при возникновении рецидива в период снижения дозы преднизолона или не позднее чем через 2 нед после отмены препарата [2, 3].

Протокол лечения

Лечение проводилось в соответствии с протоколом Международной группы по заболеваниям почек у детей (International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC) и Федеральными клиническими рекомендациями [2, 3]. В дебюте заболевания преднизолон назначали в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема в течение 6 нед, затем — 40 мг/м² в 48 ч в 1 прием в альтернирующем режиме в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг в неделю до полной отмены [2, 3]. При рецидиве заболевания применяли преднизолон в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема, до 3 анализов мочи без протеинурии (отношение белка к креатинину мочи < 20 мг/ммоль или наличие белка $< 1+$ при определении тест-полосками), затем продолжали терапию преднизолоном в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м² в 48 ч в 1 прием в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг в неделю до полной отмены [2, 3]. Лечение осложнений ГКС-терапии осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 3].

Источники данных

Анализировали медицинскую документацию (истории болезни) детей с СЧНС, соответствующих критериям включения, госпитализированных в нефрологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в период с 2011 по 2014 г.

Оценка физического развития детей

В числе показателей физического развития учитывали рост и массу тела, а также индекс массы тела (ИМТ). Оценка физического развития производили при поступлении ребенка в нефрологическое отделение, далее еженедельно. В случаях наличия отеков учитывалась масса тела ребенка, измеренная после купирования отека.

Для сравнительной оценки значений роста и массы тела детей разного пола и возраста вычисляли Z-score с использованием программы WHO ANTHRO Plus [9]. При этом исходили из того, что ИМТ является более информативным показателем для оценки недостаточности или избыточности питания у детей и подростков, чем масса тела; стандартные нормативы массы тела предложены экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) только для детей в возрасте до 10 лет [9, 10]. Значения Z-score ИМТ для возраста (body-mass-index-for-age z-score, BAZ) рассчитывали с использованием стандартных нормативов ВОЗ согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению детей с эндокринными заболеваниями

[11]. К нормальным значениям ВАЗ относили показатели, находящиеся в диапазоне от -1 до +1, легкая недостаточность питания включала диапазон значений от -1 до -2, недостаточность питания или истощение определяли при величинах < -2, избыток массы тела — при величинах от +1 до +2, ожирение — $\geq +2$ [9, 11]. При анализе Z-score длины тела (роста) для возраста (height-for-age z-score, HAZ) к возрастной норме относили значения в диапазоне от -2 до +2, низкорослость диагностировали при значениях HAZ < -2, высокий рост — > +2.

Для сравнительного анализа показателей физического развития у детей, получавших и не получавших ГКС в течение 6 мес до госпитализации, использовали данные одной госпитализации для каждого ребенка: на фоне приема максимальной дозы ГКС (группа 1) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (группа 2).

Исходы исследования

Основной исход исследования: отклонение показателей физического развития детей (рост, масса тела, ИМТ) от стандартов ВОЗ у детей с СЧНС в период проведения терапии ГКС и после ее окончания.

Дополнительные исходы исследования: связь между отклонениями показателей физического развития и полученной ребенком дозой ГКС.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко (протокол № 6 от 19.10.2013 г.). Во всех историях болезни детей имелось информированное согласие на обработку данных, в т. ч. для проведения научных исследований.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0. (StatSoft Inc., США). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Сравнение

количественных показателей в группах выполнено с применением t-теста Стьюдента для независимых выборок. При отклонении гипотезы о нормальном распределении исследуемых показателей для анализа различий в двух группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Такие показатели описаны с указанием медианы (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера (учитывая малый размер выборок). Для выявления связи между показателями физического развития и полученной дозой ГКС применяли корреляционный анализ — рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследовании проанализированы данные 31 пациента со СЧНС, из них 18 детей получали ГКС в течение 6 мес до госпитализации в стационар (группа 1), 13 — не получали (группа 2). В группе 1 ЧРНС был у 4 больных, СЗНС — у 3 человек. Группы различались по возрасту пациентов и длительности заболевания (табл. 1). Дети группы 2 поступали для планового обследования в период ремиссии заболевания. Большинство детей поступали в стационар неоднократно.

Основные результаты исследования

Оценка физического развития детей с СЧНС с использованием программы WHO ANTHRO Plus показала отличия полученных Z-score массы тела и ИМТ в группе 1, получавших ГКС в течение предыдущих месяцев, от стандартных показателей (представленных нулевым средним значением и стандартным отклонением равным 1) и Z-score детей группы 2, не получавших ГКС 6 мес и более (табл. 2). По величине Z-score длины тела группы детей с СЧНС, получавшие и не получавшие ГКС в течение 6 мес до госпитализации, не различались.

Частота встречаемости значений Z-score длины тела и ИМТ, находящихся в пределах возрастной нормы и выходящих за пределы средних величин у детей с СЧНС, представлена в табл. 3. Распределение Z-score длины тела детей групп 1 и 2, получавших и не получавших ГКС в течение

Таблица 1. Сравнительная характеристика детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом, получавших и не получавших глюкокортикостероиды в течение 6 мес до госпитализации

Table 1. Comparative analysis of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome who received and did not receive glucocorticosteroids for 6 months before admission

Показатели	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 13)	p
Возраст, годы min-max	5,6 (5,0; 8,0) 4-14	9,1 (7,0; 12,9) 3-18	0,032
Девочки, абс. (%)	10 (56)	5 (39)	0,348
Место проживания, абс. (%): • город • село	7 (39) 11 (61)	6 (46) 7 (54)	0,686
Длительность заболевания, мес min-max	22 (11; 38) 4 мес-11 лет	63 (27; 122) 11 мес-16 лет	0,009
Возраст дебюта заболевания, мес min-max	45 (33; 61) 1,8-8,4 лет	36 (29; 66) 9 мес-8 лет	0,346
Госпитализации, абс. • обострение, абс. (%) • дебют, абс. (%)	71 35 (49) 9 (13)	16 2 (13) -	0,001
Длительность ремиссии, мес min-max	2 (2; 4) 1-10 мес	38 (20; 108) 11 мес-13 лет	0,001

Примечание. Группа 1 — на фоне приема максимальной дозы ГКС, группа 2 — в период наиболее длительной ремиссии заболевания.
Note. Group 1 — while taking the maximum dose of glucocorticosteroids, Group 2 — in the period of the longest remission of the disease.

6 мес до госпитализации, не различалось. Вместе с тем у детей, лечившихся ГКС, отмечен сдвиг значений Z-score массы тела и ИМТ в сторону избытка массы тела и ожирения (см. табл. 3). Среди пациентов группы 2, не получавших ГКС в течение 6 мес и более перед госпитализацией, не было выявлено детей с избытком массы тела и ожирения. У части пациентов отмечался недостаток массы тела (см. табл. 3).

Дети группы 1 получили за весь период болезни более высокую кумулятивную дозу ГКС по сравнению с детьми группы 2 (табл. 4). У них отмечалась и большая длительность приема ГКС. В указанную группу вошли пациенты с ЧРНС и СЗНС, получившие больше курсов ГКС по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом.

Таблица 2. Средние значения Z-score показателей физического развития детей с нефротическим синдромом
Table 2. Mean values of Z-score indices of physical development of children with nephrotic syndrome

Показатели	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 13)	p
Z-score длины тела (роста)	0,34 ± 1,08	0,52 ± 1,12	0,655
Z-score массы тела	1,64 ± 1,54	0,05 ± 1,19	0,004
Z-score ИМТ	1,85 ± 1,64	-0,54 ± 1,14	0,000

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.
Note. ИМТ — body mass index.

Таблица 3. Частота встречаемости Z-score показателей физического развития детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом
Table 3. Incidence of Z-score indices of physical development of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Показатели*	Группа 1, абс. (%)	Группа 2, абс. (%)	p**
Z-score длины тела (роста)	n = 18	n = 13	-
Низкий	0	0	-
Ниже среднего	3 (17)	2 (15)	0,690
Средний	10 (55)	7 (54)	0,786
Выше среднего	5 (28)	3 (23)	0,904
Высокий	0	1 (8)	0,898
Z-score массы тела***	n = 13	n = 7	-
Низкий	0	1 (14)	0,747
Ниже среднего	0	0	-
Средний	5 (38,5)	6 (86)	0,120
Выше среднего	3 (23)	0	0,470
Высокий	5 (38,5)	0	0,176
Z-score ИМТ	n = 14	n = 13	-
Низкий	0	2 (15)	0,430
Ниже среднего	0	2 (15)	0,430
Средний	4 (28,5)	9 (70)	0,084
Выше среднего (избыток массы тела)	4 (28,5)	0	0,122
Высокий (ожирение)	6 (43)	0	0,027

Примечание. Группа 1 — на фоне приема максимальной дозы ГКС, группа 2 — в период наиболее длительной ремиссии заболевания.
* — коридоры значений Z-score: низкий — < -2, ниже среднего — от -2 до -1, средний — от -1 до +1, выше среднего — от 1 до 2, высокий — > 2. ** — рассчитано по критерию χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2; значение величины p для всей таблицы 5×2 (df = 4) составило для длины тела 0,833, для массы тела — 0,091, для ИМТ — 0,004. *** — значения массы тела в программе ANTHRO Plus представлены только для детей в возрасте до 10 лет; у детей с отеками значения массы тела и ИМТ в программе ANTHRO Plus не учитываются.

Note. Group 1 — while taking the maximum dose of glucocorticosteroids, Group 2 — in the period of the longest remission of the disease.
* Ranges for Z-score values: low — < -2, below the average — from -2 to -1, average — from -1 to +1, above the average — from 1 to 2, high — > 2. ** Calculated by χ^2 criterion with Yates' correction for contingency tables 2×2; the value of p for the entire table 5×2 (df = 4) was 0.833 for the body length, 0.091 for the body weight, 0.004 for the BMI. *** Body weight values in the ANTHRO Plus program are given only for children under 10 years; in children with edema, body weight and BMI values in the ANTHRO Plus program are not considered.

Таблица 4. Глюкокортикостероидная терапия детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом
Table 4. Glucocorticosteroid therapy of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Показатели	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 13)	p
Кумулятивная доза ГКС (за весь период болезни), мг/кг	240 (199; 315)	145 (102; 181)	0,001
Длительность приема ГКС, сут	485 (221; 660)	300 (180; 365)	0,051

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.
Note. ГКС — glucocorticosteroids.

Таблица 5. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена Z-score показателей физического развития и полученной дозы глюкокортикостероидов у детей с нефротическим синдромом
Table 5. Values of the Spearman's rank correlation coefficient of Z-score of physical development indices and the received dose of glucocorticosteroids in children with nephrotic syndrome

Показатели	Кумулятивная доза (мг)	Кумулятивная доза (мг/кг)	Доза за 6 мес (мг)	Доза за 6 мес (мг/кг)	Доза за 6 мес (мг/кг в сутки)	Длительность приема ГКС
Группа 1 (n = 18)						
Масса тела	0,70*	0,51	0,37	-0,14	-0,38	0,54
Рост	0,45	0,10	-0,04	-0,38	-0,42	0,40
ИМТ	0,22	0,09	0,33	0,06	0,13	0,04
Группа 1, дети с редкими рецидивами нефротического синдрома (n = 11)						
Масса тела	0,57	0,22	0,43	-0,28	-0,50	0,48
Рост	0,64*	0,21	-0,05	-0,68*	-0,87**	0,71*
ИМТ	0,29	0,06	0,38	0,00	-0,22	0,70
Группа 2 (n = 13)						
Масса тела	-0,18	-0,64	-	-	-	-0,24
Рост	-0,02	-0,42	-	-	-	-0,07
ИМТ	-0,36	-0,57	-	-	-	-0,08

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, ИМТ — индекс массы тела. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.
 Note. ГКС — glucocorticosteroids, ИМТ — body mass index. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.001$.

Дополнительные результаты исследования

У детей группы 1 отмечена положительная корреляция массы тела с общей кумулятивной дозой ГКС, роста — с кумулятивной дозой и длительностью приема ГКС, отрицательная корреляция значений длины тела и дозы, полученной пациентом в течение последних 6 мес (табл. 5). Значимой является отрицательная корреляция между ростом и дозами ГКС (мг/кг и мг/кг в сутки), полученными пациентом в течение 6 мес ($p = 0,021$ и $0,000$ соответственно). Увеличение получаемой дозы ГКС приводило к уменьшению значений длины тела. У пациентов группы 2, не получавших гормон в течение длительного времени, такой зависимости не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Пациенты, получавшие ГКС в течение 6 мес до поступления в стационар, имели более высокие значения массы тела и ИМТ по сравнению с детьми, не получавшими ГКС в течение ≥ 6 мес. У 2/3 пациентов, не получавших ГКС в течение 6 мес и более, ИМТ соответствовал норме, не было выявлено избытка массы тела и ожирения. Рост детей с нефротическим синдромом не отличался от величин, характерных для здоровых детей и подростков. Установлена тенденция к уменьшению значений длины тела (роста) у детей с СЧНС в периоды приема максимальных доз ГКС.

Обсуждение основного результата исследования

Увеличение массы тела детей в период приема ГКС описано во многих исследованиях [6–8]. Повышение аппетита и связанное с ним увеличение массы тела относятся к первым проявлениям побочного действия ГКС [13], наблюдаемым даже при применении их короткими (до 14 сут) курсами [14]. Это самый частый побочный эффект длительной терапии стероидными гормонами, обусловленный влиянием препаратов на обмен веществ [12, 13, 15]. Важным остается вопрос длительности существования ГКС-индуцированного ожирения у детей. По данным разных авторов, перенесенный в детстве СЧНС приводил к развитию избытка массы тела и ожирения у 8–23% взрослых [8, 16].

J. Foster и соавт. показали, что высокий риск ожирения связан как с недавним (в течение последних 6 мес до поступления в стационар), так и отдаленным приемом ГКС. Вместе с тем риск развития ожирения у пациентов, получавших преднизолон в последние 6 мес, был значительно выше (относительный риск составил 26,1 и 5,2 соответственно) [6]. В нашем исследовании у 83% пациентов, получавших ГКС в течение предыдущих 6 мес, отмечены избыток массы тела и ожирение, тогда как среди детей, не получавших ГКС в течение 6 мес и более, пациентов с избытком массы тела и ожирением не выявлено. У детей, не имеющих частых рецидивов нефротического синдрома и стероидзависимости (группа 2), в период длительной ремиссии заболевания масса тела возвращалась к нормальным значениям. Отделенный прием ГКС у пациентов этой группы не оказал влияния на массу тела.

В большинстве рекомендаций по использованию ГКС указано, что их длительный прием может приводить к задержке роста детей [6, 15]. ГКС тормозят синтез белка в элементах соединительной ткани и мышцах, нарушают образование белкового каркаса костей и отложение в них кальция [13]. Многими исследователями обсуждается вопрос о допустимых дозах ГКС, не препятствующих нормальному росту ребенка [17, 18]. Изучалось влияние на рост постоянного, интермиттирующего и альтернирующего режимов терапии ГКС. Для поддержания ремиссии при нефротическом синдроме используется альтернирующий режим, поскольку он оказывает менее негативное влияние на рост ребенка [5].

В работе J. Simmonds и соавт. оценивался рост 41 ребенка в возрасте от 1,9 до 13,2 лет с СЧНС. Длительность наблюдения составила от 1,4 до 8,4 (в среднем 4,2) лет. Дети получали преднизолон в дозе от 0,06 до 1,45 мг/кг (в среднем 0,44) в сутки. Показано, что применение преднизолона в указанных дозах при лечении СЧНС у детей не оказывало существенного влияния на рост. Только в периоды применения доз более 0,75 мг/кг в сутки наблюдалось некоторое снижение роста [18].

В нашем исследовании рост детей двух групп (на фоне приема максимальной дозы ГКС и в период наиболее

длительной ремиссии заболевания) не отличался от показателей, характерных для здоровых детей и подростков. Не было выявлено пациентов с задержкой роста. Однако рост детей, обследованных в период приема стандартной стероидной терапии, был ниже, чем у пациентов, не получающих ГКС. Стандартная стероидная терапия включает высокие (1–2 мг/кг в сутки) дозы ГКС, которые могут приводить к замедлению темпов роста ребенка в период приема. Установлена значимая отрицательная корреляция между приемом высоких доз ГКС и более низкими значениями длины тела детей с СЧНС.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относятся его ретроспективный характер и небольшой объем выборки. Проспективное исследование с оценкой антропометрических данных в одинаковые сроки у всех пациентов позволило бы более полно оценить влияние дозы ГКС на физическое развитие детей. Небольшое число пациентов с ЧРНС и СЗНС связано с включением в исследование детей, получавших только стероидную терапию внутрь и не получавших другие виды лечения (пульс-терапия, прием цитостатиков).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительный (не менее 6 мес) прием ГКС сочетается с развитием избыточной массы тела и ожирения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Обухова В.А., Длин В.В. Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 6 — С. 79–83. [Obukhova VA, Dlin VV. Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014;59(6):79–83. (In Russ).]
- Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации. [Nefroticheskii sindrom u detei. *Klinicheskie rekomendatsii*. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf. Ссылка активна на 02.06.2017.
- Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. [KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International supplements*. (In Russ).] Доступно по: http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20GN%20Russian%20Full%20Text.pdf. Ссылка активна на 02.06.2017.
- Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM; Kidney Disease: Improving Global O. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):415–426. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x.
- Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr*. 1992;120(5):721–725. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80234-3.
- Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):973–980. doi: 10.1007/s00467-006-0100-z.
- Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
- Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
- who.int [Internet]. WHO growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [cited 2017 Jun 9]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
- who.int [Internet]. WHO child growth standards: training course on child growth assessment. Geneva; WHO [cited 2017 Jun 9].

у большинства пациентов с СЧНС. Напротив, у большинства детей, не использовавших ГКС в течение ≥ 6 мес, наблюдались нормальные значения массы тела, а также не зафиксировано избытка массы тела и ожирения. Рост детей с СЧНС находился в диапазоне нормальных значений. Обнаружена тенденция к уменьшению роста в периоды приема максимальных доз ГКС. Результаты исследования могут быть использованы для прогнозирования влияния ГКС на физическое развитие у пациентов с нефротическим синдромом, получающих разные курсы ГКС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О. А. Жданова <http://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

Available from: http://www.who.int/entity/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators_ru.pdf?ua=1.

- Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. — С. 163–182. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnymi zabolovaniyami. Ed by Dedov I.I., Peterkova V.A. Moscow: Praktika; 2014. p. 163–182. (In Russ).]
- Минакова О.В., Жданова О.А., Настаушева Т.Л. Современные изменения региональных справочных показателей длины и массы тела детей и подростков Воронежской области // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. — 2017. — Т. 16. — № 1 — С. 110–118. [Minakova OV, Zhdanova OA, Nastausheva TL. Comparative description of physical development (height and weight) of children 14 years old in Voronezh Region. *System analysis and management in biomedical systems*. 2017; 16(1):110–118. (In Russ).]
- Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // *Амурский медицинский журнал*. — 2014. — № 1 — С. 10–29. [Landyshev YS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2014;(1):10–29. (In Russ).]
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):365–370. doi: 10.1136/archdischild-2015-309522.
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(9):e2. doi: 10.1136/archdischild-2016-311535.57.
- Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol*. 2014;81(3):166–173. doi: 10.5414/CN108044.
- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
- Simmonds J, Grundy N, Trompeter R, Tullus K. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2010;95(2):146–149. doi: 10.1136/adc.2007.129957.

М.Л. Травина¹, А.Г. Попов², С.А. Попов³, Е.В. Куликова¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Медицинский центр «Мир семьи», Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Профилактика трещин соска молочной железы в ранний послеродовой период

Контактная информация:

Травина Марина Львовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая рентгеновским отделением отдела лучевой диагностики КДЦ НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20*2175, e-mail: Tvymarina@mail.ru

Статья поступила: 13.06.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Сохранение и пролонгирование лактационного периода являются не только залогом полноценного физического и умственного развития ребенка, но и представляют собой один из важнейших методов снижения риска развития рака молочной железы. Проблемы с соском молочной железы у женщины в раннем послеродовом периоде приводят к отказу от лактации. Нами проведен ретроспективный анализ (период с 2010 по 2016 г.) причин травмирования сосков молочной железы в ранний послеродовой период у 172 женщин (средний возраст $29,1 \pm 4,3$ года). Предложены методы профилактики и лечения травм соска в ранний послеродовой период для пролонгирования периода лактации.

Ключевые слова: лактация, грудное вскармливание, плоский сосок, втянутый сосок, трещины соска, доброкачественные заболевания молочной железы.

(Для цитирования: Травина М.Л., Попов А.Г., Попов С.А., Куликова Е.В. Профилактика трещин соска молочной железы в ранний послеродовой период. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 297–303. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1776)

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что сокращение периода лактации повышает риск возникновения пролиферативных процессов в молочной железе в результате физиологических и патологических гормональных изменений в тканях железы [1]. Повышение риска развития патологических процессов в молочной железе связано с низкой дифференцировкой клеток железистого эпителия молочной железы, которые не прошли этапы эволюции в периоде грудного вскармливания [2]. Минимальный срок полноценной лактации молочной железы — 3–4 мес исключительно грудного вскармливания [3]. Вместе с тем, согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, только 30% женщин продолжают грудное вскармливание после третьего месяца [4–6],

что влияет на уровень заболеваемости раком молочной железы в популяции [7].

Основными причинами отказа от грудного вскармливания являются боль при сосании груди ребенком, патология сосков, лактостаз, гипогалактия, длительность кормления, тяжесть состояния ребенка, отказ ребенка от самостоятельного сосания груди [8]. Кроме того, отказ от кормления чаще наблюдается среди матерей, отмечающих недостаточное количество молока, а также на фоне травмы и анатомических проблем органа (несформированный сосок, трещины, воспаление и т.д.) [9].

Распространенность проблем с соском наблюдается у каждой третьей женщины в первые 30 сут после родов, а самой распространенной причиной, приводящей к этому, являются ошибки техники грудного

Marina L. Travina¹, Alexandr G. Popov², Sergey A. Popov³, Elena V. Kulikova¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Mir Semyi Medical Center, St. Petersburg, Russian Federation³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Prevention of Nipple Cracks of the Mammary Gland in the Early Postnatal Period

Preservation and prolongation of the lactation period is not only a guarantee of the child's full physical and mental development but also one of the most important methods for reducing the risk of developing breast cancer. Problems with the mammary gland nipple in a woman in the early postnatal period lead to a refusal of lactation. We carried out a retrospective analysis (period from 2010 to 2016) of the causes of traumatizing mammary gland nipples in the early postnatal period in 172 women (mean age 29.1 ± 4.3 years). Methods of prevention and treatment of nipple injuries in the early postnatal period have been offered for the lactation period prolongation.

Key words: lactation, breastfeeding, inverted nipple, retracted nipple, nipple cracks, benign breast diseases.

(For citation: Travina Marina L., Popov Alexandr G., Popov Sergey A., Kulikova Elena V. Prevention of Nipple Cracks of the Mammary Gland in the Early Postnatal Period. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 297–303. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1776)

вскармливания [10]. По некоторым данным, наличие трещин на соске в послеродовом периоде в 95% случаев приводит к отказу от грудного вскармливания [11, 12]. По данным А. Eksioglu и соавт., трещины сосков наблюдались у 20% женщин с индивидуальным консультированием по грудному вскармливанию, у 57% женщин, получивших информацию из обучающей литературы, и у 63% женщин, ознакомленных с вопросами грудного вскармливания в дородовом периоде на теоретических групповых занятиях [13]. В исследовании Y. Prasad и соавт. только 13% женщин имели информацию о грудном вскармливании до родов, что гарантированно повышает риск осложнений в период грудного вскармливания среди оставшихся 87% будущих матерей [9]. При этом у 17% проблемы возникли именно из-за соска (втянутая или плоская форма, болезненность, отечность ареолы и соска, несоответствие размера соска рту ребенка) [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Анализируемый период составил 6 лет (с 2010 по 2016 г.), в течение которых под наблюдением находились 172 женщины, обратившиеся в консультативно-диагностический центр (далее КДЦ) Научного центра здоровья детей (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей) к врачу специалисту-маммологу с жалобами на боль или травмирование соска в раннем послеродовом периоде. Средний возраст пациенток составил $29,1 \pm 4,3$ года. Согласно анамнестическим данным и результатам врачебного осмотра, наиболее частыми причинами травматизации соска были неправильный гигиенический уход, неверное изъятие соска изо рта ребенка, длительное необоснованное нахождение соска молочной железы во рту ребенка во время сна, короткая уздечка языка у ребенка, прикладывание ребенка к напряжен-

ной и перенаполненной молоком груди, анатомические особенности строения соска, механическая травматизация соска при сцеживании, неправильный захват ребенком соска (табл. 1). У 84 (49%) пациенток в раннем послеродовом периоде была выявлена 1 причина травматизации соска, у 60 (35%) — 2, у 24 (14%) — 3, в 4 (2%) случаях — 4 и более причин.

Из анамнеза известно, что 34 (20%) пациентки проходили индивидуальное консультирование с рекомендациями о правильном начале грудного вскармливания с учетом индивидуальных особенностей молочной железы, 138 (80%) женщин получили общую информацию о грудном вскармливании в роддоме.

На момент обращения в КДЦ у 49 (28%) пациенток выявлено инфицирование трещин, у 15 (9%) — признаки их воспаления в анамнезе, разрешившиеся самостоятельно; у 108 (63%) женщин признаков воспаления не было. Жалобы, предъявляемые пациентками, были распределены на группы: постоянные боли в соске, болезненность соска между кормлениями, кровоточивость сосков, резкая болезненность соска после кормления, зуд, жжение и прострелы в соске, болезненность соска при начале кормления (табл. 2).

В ходе лечения травмированных сосков на раннем этапе грудного вскармливания использовались заживляющий крем для сосков (Авент, Великобритания), наклейки для сбора молока (для подсушивания кожи сосков), аппарат для ручного сцеживания (для снятия повышенного напряжения груди перед кормлением), местные антибактериальные средства (мази и кремы с антибактериальным действием широкого спектра).

Все пациентки в период осложнения грудного вскармливания и прохождения лечения в КДЦ в момент сбора анамнеза отметили важность и необходимость первичной информации по индивидуальным особенностям налаживания грудного вскармливания.

Таблица 1. Причины травматизации соска молочной железы у женщин в раннем послеродовом периоде ($n = 292$)

Table 1. Causes of traumatization of the mammary gland nipple in women in the early postnatal period ($n = 292$)

Причина травматизации соска	Число случаев, абс. (%)
Неправильный гигиенический уход	4 (1,4)
Неправильное изъятие соска изо рта ребенка	5 (1,7)
Длительное необоснованное нахождение ребенка с соском молочной железы во рту во время сна	5 (1,7)
Короткая уздечка языка у ребенка	14 (4,8)
Прикладывание ребенка к напряженной и перенаполненной молоком груди	53 (18,2)
Анатомические особенности строения	61 (20,9)
Механическая травматизация при сцеживании	69 (23,6)
Неправильный захват соска ребенком	81 (27,7)

Таблица 2. Жалобы женщин ($n = 172$) в раннем послеродовом периоде при патологии молочной железы

Table 2. Complaints of women ($n = 172$) with the mammary gland pathology in the early postnatal period

Жалобы	Число случаев, абс. (%)
Постоянные боли в соске	10 (5,8)
Болезненность соска между кормлениями	12 (7,0)
Кровоточивость сосков	13 (7,6)
Резкая болезненность соска после кормления	19 (11,0)
Зуд, жжение и прострелы в соске	25 (14,6)
Резкая болезненность соска при начале кормления	93 (54,0)

Средняя продолжительность грудного вскармливания у женщин в группе наблюдения составила 123 ± 3 мес. Оценка динамики сохранения грудного вскармливания показала, что к третьему месяцу после родов от кормления грудью отказались 9 (5%) женщин, остальные его продолжили. Этот показатель существенно отличается от данных экспертов Всемирной организации здравоохранения по России, согласно которым на третьем месяце грудное вскармливание продолжает 41% женщин [14, 15], в Узбекистане — 90%, в Норвегии — 80%, в Польше — около 40% [15].

Анализ частоты осложнений (трещины соска в раннем периоде лактации) в группах женщин, получивших индивидуальные советы по начальному периоду грудного вскармливания с учетом анатомических особенностей груди, и женщин, ознакомленных с общей информацией о грудном вскармливании на групповых занятиях, показал, что первых от общего числа только 20%, что может свидетельствовать об эффективности обучения женщин. При наличии травматизации соска инфицирование в первый месяц лактации отмечалось в 37% случаях (на момент обращения и перед обращением к врачу по клинической картине, описываемой пациенткой), что является угрозой возникновения маститов в каждом третьем случае [13].

Наиболее распространенной оказалась жалоба на резкую болезненность соска, как с воспалительным процессом, так и без него, при начале кормления. Реже всего встречались случаи с постоянными болями в соске (табл. 3).

Учитывая причины травматизации соска, состояние женщин, а также интенсивность их жалоб, проводилось лечение или давались рекомендации по снижению причин травматизации органа (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Снижение травматизации соска позволяет существенно минимизировать риски его инфицирования во время лактации, предотвращает развитие лактостазов и, как следствие, отказ от грудного вскармливания [16–19]. Пролонгирование периода лактации в настоящее время рассматривается не только как профилактическая мера для снижения случаев онкологических заболеваний у женщин в последующем (рак молочной железы, доброкачественные новообразования молочной железы), но и как фактор существенного влияния на здоровье и дальнейшее развитие ребенка [20–22].

Анализируя данные литературы и результаты собственного многолетнего опыта работы, можно утверждать, что в раннем периоде лактации основные проблемы связаны с ошибками, допускаемыми самими матерями

[18–20]. Отсутствие базовых знаний, страх перед грудным вскармливанием как результат мифов о недостаточном количестве молока, в связи с чем «ребенок будет голодным», боязнь лактостаза и мастита, — все это подталкивает женщин к ошибочным действиям, что в свою очередь приводит к появлению проблем с грудью. Грудное вскармливание — естественный процесс, однако знание наиболее распространенных ошибок позволяет снизить число проблем в данном периоде [7, 21]. Теоретическая подготовка должна быть индивидуальной, так как анатомические особенности молочных желез разнообразны: размер молочной железы, количество железистого компонента, сформированность соска и многие другие причины могут оказывать влияние на успешную пролонгированную лактацию [22].

Одной из индивидуальных анатомических особенностей организма женщины, оказывающей влияние на процесс грудного вскармливания, является сосок молочной железы. Сосково-ареолярный комплекс имеет несколько отличающихся друг от друга анатомических признаков, которые не являются патологией, но могут мешать грудному вскармливанию.

Койломастия

Так, из-за укороченных протоков сосок может быть втянутым (*койломастия*). Втянутость сосков можно наблюдать уже у новорожденных при физиологическом нагрубании молочных желез. Появление зачатка ткани и ее отечность визуально и клинически увеличивают молочную железу, тогда как протоки не увеличивают свою длину, в связи с чем наблюдается втяжение ареолы. В период пубертатного роста сосок, ареола, протоки, железистая ткань и все структуры молочной железы начинают свое синхронное развитие. В соске формируется мышечный каркас, за счет чего он приобретает возвышенное положение над ареолой. Короткие недоразвитые протоки (зачастую это наследственный симптом) выявляются в период активного роста молочной железы. Койломастия может быть как одно-, так и двусторонней. В период беременности на фоне высокого уровня прогестерона возможно формирование соска и «вытягивание» протоков, но необходимо помнить, что уже на данном этапе при механическом раздражении кожи соска повышается уровень окситоцина, что может провоцировать повышение тонуса матки и сопровождаться угрозой выкидыша. Отмечаемое втяжение соска после оперативных вмешательств или перенесенного воспалительного процесса объясняется фиброзированием тканей и укорочением протоков. Втяжение соска без видимых причин может быть обусловлено ростом опухоли на стороне втяжения [23].

Таблица 3. Соотношение жалоб при травматизации соска молочной железы с/без наличия воспалительного процесса
Table 3. Ratio of complaints at traumatizing the mammary gland nipple with/without the presence of an inflammatory process

Жалобы	Число случаев без воспаления, n = 138, абс. (%)	Число случаев воспалением, n = 34, абс. (%)	Общее число случаев, n = 172, абс. (%)
Постоянные боли	3 (1,7)	7 (4,1)	10 (5,8)
Болезненность между кормлениями	4 (2,3)	8 (4,7)	12 (7)
Кровоточивость	13 (7,6)	-	13 (7,6)
Резкая болезненность после кормления	19 (11)	-	19 (11)
Зуд, жжение и прострелы	15 (8,7)	10 (5,8)	25 (14,5)
Резкая болезненность при начале кормления	84 (48,8)	9 (5,2)	93 (54)

Таблица 4. Симптомы и рекомендации при травматизации соска молочной железы
Table 4. Symptoms and recommendations for traumatizing the mammary gland nipple

Причина травматизации	Симптомы	Рекомендации
Неправильный гигиенический уход	Шелушение и истончение кожи соска и ареолы вследствие неадекватно повышенной гигиены, использования подсушивающих и дезинфицирующих средств (исключается микоз соска)	При сухости ареолы — использование ланолина, улучшающего эластичность кожи
Неправильное изъятие соска изо рта ребенка	Перерастяжение кожи при искусственном завершении акта сосания	Не вырывать сосок, использовать введение пальца в угол рта ребенка
Длительное необоснованное пребывание ребенка у груди	Набухание, размягчение и мацерация кожи на соске вследствие длительного нахождения во влажной среде	Кормление ребенка 20–40 мин, далее перерыв, чтобы не допустить мацерации кожи
Короткая уздечка у ребенка (укорочение связки, соединяющей язык с дном ротовой полости, и ограничение подвижности языка)	При кормлении ребенок длительно находится у груди, но не наедается, раздражается и нервничает, «цокающие» звуки при сосании	Проверка симптома короткой уздечки языка в норме: <ul style="list-style-type: none"> свободное движение языка за пальцем, проводимым по нижней губе от центра в стороны при поднятии языка к верхнему небу кончик его должен легко доставать до верха при продвижении пальца от центра нижней губы по подбородку язык беспрепятственно достает до нижней губы при выявлении отклонений — консультация с врачом
Перенаполнение груди молоком	Сглаженность ареолярного круга и соска за счет тугого наполнения груди	Для правильного взятия соска — подсцеживание и снятие напряжения за счет ручного молокоотсоса или ручного сцеживания до мягкости ареолярной зоны
Анатомические особенности строения соска	Сосок втянутый или уплощенный Макрососок	Подготовка соска к кормлению (формирование его за счет применения вакуумного дистрактора или ручного молокоотсоса). При несоответствии размера соска и полости рта ребенка — применение накладок
Механическая травматизация соска при сцеживании	Перерастяжение кожи соска при механическом сцеживании. Слишком глубокое засасывание воронки на молокоотсосе или слишком травмирующий режим сцеживания. При ручном сцеживании — механические травмы из-за нарушения техники сцеживания	Увлажнение соска и ареолы перед сцеживанием (ланолин крем) для повышения эластичности кожи и снижения травматизации
Неправильный захват соска и его травматизация	Неполный захват соска ребенком во время грудного вскармливания, болезненность во время захвата и сосания	Сформировать сосок, следить за наполнением ареолярной зоны, удобная поза при кормлении, обеспечение правильного захвата соска ребенком

Рекомендуемые методы лечения втянутых сосков необходимы только с косметической точки зрения, но не для улучшения здоровья молочной железы (хирургическая коррекция и пирсинг соска), и могут приводить к травмированию протоков, что ухудшает диагностику внутрипротоковой патологии в молочной железе, снижению чувствительности соска и, соответственно, служить препятствием грудному вскармливанию.

Выявление при консультации втянутых сосков не является противопоказанием к грудному вскармливанию: следует дать женщине дополнительные рекомендации, в том числе по использованию в данный период современных гаджетов [24–27]:

- с целью формирования соска можно использовать вакуумный дистрактор или ручной молокоотсос; при выведении и формировании соска — дать его ребенку;
- при неэффективности методов формирования соска рекомендуется использование силиконовых насадок на область соска;

- при нежелании ребенка взять грудь с силиконовой накладкой рекомендуются сцеживание и кормление ребенка сцеженным молоком;
- в период грудного кормления или сцеживания втянутые соски могут изменять форму, а протоки растягиваться, поэтому следует повторять попытки дать грудь ребенку (первые попытки лучше делать в ночное время).

Плоско-втянутая или плоская форма соска имеет слабовыраженное мышечное кольцо [28]. В первом случае данная особенность может определять высокий риск травматизации органа при грудном вскармливании, когда ребенок захватывает сосок. Отсутствие мышечного каркаса при использовании молокоотсосов иногда провоцирует перерастяжение кожи соска и появление трещин. Учитывая эти особенности, для некоторых моделей молокоотсосов компанией-производителем предусмотрены специальные вкладыши с целью уменьшения втяжения соска при сцеживании.

Плоский сосок не возвышается над ареолой, что при переполнении груди молоком сглаживает ареолярную зону и еще больше затрудняет правильный захват соска.

При плоском или плоско-втянутом соске, а также при перенаполнении груди молоком:

- сцеживание некоторого количества молока снимает плотность ареолярной зоны и позволяет ребенку провести правильный захват соска, что снижает риск его травматизации;
- при невозможности сформировать сосок и отказе ребенка от груди рекомендации идентичны действиям при койломастии.

Крупные соски также могут стать причиной отказа ребенка от груди, но не поводом отказа от грудного вскармливания. Физиологическое несоответствие размера соска и рта ребенка встречается крайне редко, но необходимо помнить о тактике ведения таких пациентов. При крупных размерах соска рекомендуется:

- использование силиконовых накладок жесткого типа;
- при отказе ребенка брать сосок или накладку — переход на аппаратное сцеживание;
- при взрослении ребенка повторять попытки прикладывания его к груди.

Осмотр проводится с соблюдением техники проверки выделений из соска: большой и указательные пальцы ставят на ареолу друг против друга, далее пальцы углубляют в железу, сводят под соском и поднимают вверх к соску. При данном исследовании втянутый сосок может быть выведен, что даст возможность его осмотра, но с равной частотой подобное ручное обследование невозможно, поэтому на помощь приходят вакуумные дистракторы.

Анкилоглоссия

Неправильный захват соска — наиболее распространенная причина его травматизации, но в некоторых случаях именно сочетание разных симптомов приводит к появлению трещин. Рассмотрим симптом короткой уздечки языка у ребенка (*анкилоглоссия*) [29]. Такая анатомическая особенность мешает ребенку выполнить правильный захват соска, что приводит не только к его травматизации и появлению трещин, но и к дискомфорту самого ребенка во время акта сосания. В результате ребенок быстро утомляется либо повышает активность во время сосания (еще один риск травматизации соска), при этом увеличивается время кормления, но снижается количество потребляемого молока (как следствие нарушения правильного захвата и работы языка). Все это понижает лактогенез или обуславливает развитие лактостаза у матери.

Неопытность матери и отсутствие знаний не позволяют оценить правильность захвата соска у ребенка и тем самым предупредить развитие осложнений.

Разработанные рекомендации позволяют матери контролировать правильность взятия соска. Согласно стандартам, необходимо:

- подготовить сосок и ареолярную зону к кормлению — перед кормлением помассировать грудь, сформировать сосок, проверить напряженность ареолярной зоны и при необходимости снизить ее;
- сесть в удобную позу и дать грудь ребенку, одной рукой придерживая голову малыша, другой подавая грудь и сосок перпендикулярно его рту;
- проконтролировать, что сосок захвачен целиком, и губы ребенка расправлены (нет закусывания) и равномерно обхватывают сосок под основанием;
- проконтролировать, что во время кормления ребенок спокоен, не издаст «цокающих» или иных звуков;

- рекомендуется прервать кормление, если оно затягивается более чем на 40 мин;
- для безопасного прерывания кормления рекомендуется не вырывать сосок, а извлечь его, вводя палец в угол рта ребенка.

Гигиенический уход

Неправильный гигиенический уход за молочными железами — не только одна из причин травматизации соска, но и фактор нарушения естественного биоценоза кишечника ребенка. Кожная инфекция, постепенно заселяя кишечник, «готовит» ребенка к агрессивной окружающей биосфере, и излишняя стерильность может нарушить этот подготовительный процесс. Регулярное обеззараживание сосков и ареолы приводит к смыванию кожного сала, вырабатываемого бугорками Монтгомери, излишней сухости и склонности к образованию микротрещин, а в последующем к инфицированию и развитию мастита в период лактации. Адекватная гигиена сосков предполагает:

- ежедневный прием гигиенического душа;
- обработку соска каплей грудного молока после кормления с целью создания бактерицидной пленки;
- для снижения чувствительности и активизации регенерации кожи, а также с целью защиты от проникновения инфекции за счет закрытия микротрещин — нанесение ланолина при выполнении водных процедур (душ, ванна) при излишней чувствительности соска, сухости кожи и трещинах.

Механическая травматизация соска при сцеживании бывает результатом перерастяжения кожи, ссадин, что можно предотвратить массажем груди, ручным или аппаратным сцеживанием. Нанесение на кожу груди масел или жирных кремов позволит снизить силу трения и, соответственно, травматизацию кожи, достичь максимального увлажнения и растяжения кожи груди и соска.

При наличии трещин соска и глубоких ссадин кожи у его основания рекомендуется:

- нанесение ланолина для увлажнения кожи и снижения болезненности перед кормлением;
- использование заживляющих мазей и накладок-молкосборников с целью исключения мокнутия соска (воздушные ванны) после кормления;
- смывание мази перед кормлением и нанесение ланолина.

Для оказания помощи и коррекции болевого синдрома в лактационном периоде необходимо определить патогенез боли. Грудное вскармливание при наличии боли обречено на раннее завершение, что и объясняет постоянный стресс и страх среди женщин перед процессом кормления грудью. Для врачей боль в анамнезе говорит о наличии проблемы; боль для матери порождает отрицательные эмоции, снижает качество жизни и может вызвать послеродовую депрессию.

Резкая болезненность соска при начале кормления — результат наличия трещин на коже, которые при активном сосании только усугубляются. При такой ситуации рекомендуется:

- перед кормлением провести мягкий массаж соска и ареолы, его ручное формирование [сосок массируется между пальцами (можно сравнить с катанием шарика или разминанием пластилина)]; это позволит разогреть сосок и подготовиться к активному механическому воздействию на него со стороны языка ребенка и акту сосания;
- нанесение на сосок совместимого с грудным вскармливанием ланолина с целью увлажнения кожи (лано-

лин не имеет вкуса и безвреден для ребенка), что помогает увеличить эластичность кожи и закрыть микротрещины;

- после кормления при отсутствии видимых трещин нанести на сосок каплю молока.

Оценка состояния и оказание помощи

Жалобы, предъявляемые пациентками, — важный этап в сборе анамнеза для оценки состояния и оказания помощи. Жалобы на зуд, жжение и прострелы в соске — признаки микоза органа. Покраснение соска после кормления, его шелушение и наличие признаков молочницы у ребенка или у мамы подтверждают грибковое поражение кожи. При отсутствии такой симптоматики причиной боли могут служить пересушивание кожи соска, мелкие его трещины и присоединение воспалительного компонента. Однако, согласно результатам собственного наблюдения, такая жалоба встречалась и при отсутствии воспаления.

Рекомендации:

- в домашних условиях после кормления обрабатывать сосок ланолином; при отсутствии воспаления проводить закаливание органа: заморозить в виде кубиков льда заваренную кору дуба и дважды в день протирать ими сосок;
- в амбулаторных условиях, если жалобы сохраняются, при наличии густых или желтых выделений провести дополнительное — цитологическое — исследование мазка-отпечатка; назначение антибактериальной терапии при обнаружении признаков воспаления.

Резкая болезненность соска после кормления свидетельствует о наличии зон лактостаза со спазмированными протоками, не включенными в активный процесс лактогенеза.

Рекомендации:

- перед кормлением сцедить 2–4 мл молока и дать грудь ребенку;
- после кормления максимально сцедить молоко до мягкого состояния задних отделов молочной железы;
- повторять эту схему в течение 5–7 сут.

Благодаря сцеживанию перед кормлением у ребенка остается больше сил на опорожнение более дальних протоков с активизацией их и включением в процесс лактогенеза. Через несколько дней спазм протоков снимается, а при кормлении все отделы активно опорожняются.

Кровоточивость сосков связана с трещинами и их надрывом при акте сосания. Иногда кровянистые выделения наблюдаются на 4–5-е сут при резком увеличении количества молока (переходный период между секретцией молозива и молока, при котором наблюдается значительное набухание и увеличение объема груди); при активном и неправильном сцеживании и массаже, при выполнении тонкоигольной биопсии, при внутрипротоковой патологии или опухоли, разрушающей проток. В подобных ситуациях рекомендуется:

- при первом обнаружении кровянистых выделений проконтролировать их появление во время следующего кормления (аппаратного сцеживания) и при отсутствии следов крови продолжить грудное вскармливание;
- при продолжительных кровянистых выделениях необходимы врачебная консультация, ультразвуковое исследование, взятие мазка-отпечатка.

При болезненности соска между кормлениями или постоянных болях в нем в первую очередь следует исключить воспалительные процессы, трещины или закупорку

протока на соске, появление участков некроза или кожных пузырьков.

Рекомендации:

- ревизия соска, осмотр при надавливании и сцеживании для определения участков побеления или травмирования;
- при выявлении закупорки протока или травматизации соска — консультация врача;
- на врачебном приеме принимается решение об удалении участков некроза, затудняющих сцеживание; определяется наличие воспаления и назначается лечение. Резкая болезненность соска в начале кормления, как правило, связана с неправильным захватом соска.

Рекомендации:

- остановить акт сосания — **не терпеть боль**: прерывание акта проводится введением пальца в угол рта ребенка;
- проверить молочные железы на наличие их переполнения и возможность выведения соска, при необходимости сцедить несколько миллилитров и сформировать сосок;
- повторно приложить ребенка к груди;
- при повторяющихся болезненных захватах проверить уздечку языка ребенка, при необходимости обратиться за консультацией к специалисту;
- при невозможности прикладывания ребенка из-за болей использовать силиконовые накладки на сосок и механическое сцеживание молока (ручное или аппаратное).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная коррекция проблем с лактацией позволит избежать отказа от грудного вскармливания и пролонгировать его. Обучающие программы по подготовке матерей к грудному вскармливанию должны быть индивидуальными, с учетом анатомических особенностей и состояния молочной железы, что снижает риск травматизации соска. Уменьшение причин травматизации соска снижает число отказов от грудного вскармливания и пролонгирует лактацию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Philips Avent.

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Philips Avent.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. Л. Травина — чтение лекций для компаний Philips Avent, Бιονорика, Эбботт.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Marina L. Travina — lecturing for Philips Avent, Bionorica, Abbott.

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

ORCID

М. Л. Травина <http://orcid.org/0000-0003-3774-27210>

А. Г. Попов <http://orcid.org/0000-002-2183-8414>

С. А. Попов <http://orcid.org/0000-0001-9060-9992>

Е. В. Куликова <http://orcid.org/0000-0002-5141-0304>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas*. 2004;49(1):2–15. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.04.011.
2. Russo J, Russo IH. Role of pregnancy and chorionic gonadotropin in breast cancer prevention. In: Birkhauser MH, Rozenbaum H, editors. *Proceedings of the IV European Congress on the Menopause*. Paris: ESKA; 1998. P. 133–142.
3. Айламазян Э.К., Коган И.Ю., Полянин А.А., и др. Морфофункциональные закономерности формирования молочных желез на различных этапах онтогенеза // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2004. — Т. 11. — № 2 — С. 31–37. [Ailamazyan EK, Kogan IYu, Polyaniin AA, et al. Morfofunktsional'nye zakonomernosti formirovaniya molochnykh zhelez na razlichnykh etapakh ontogeneza. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2004;11(2):31–37. (In Russ).]
4. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals* [Internet]. WHO; 2009. 112 p. [cited 2017 May 15]. Available from: <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9789241597494/en/>
5. World Health Organization. *Long-term effects of breastfeeding: a systematic review* [Internet]. WHO; 2013. 74 p. [cited 2017 May 15]. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/breastfeeding_long_term_effects/en/
6. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, et al. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Am J Med*. 2010;123(9):863.e1–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.016.
7. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
8. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Современные возможности сохранения естественного вскармливания у детей первых месяцев жизни, имеющих нарушения в состоянии здоровья // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 3 — С. 70–74. [Turti TV, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Modern methods of preserving breast feeding in children of the first months of life with health disorders. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):70–74. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i3.1012.
9. Prasad Y, Chandrakala P, Manasa G. Common breast feeding problems in mothers in early postnatal period. *IJCP*. 2017;4(2): 625–628. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20170721.
10. Santos KJ, Santana GS, Vieira T de O, et al. Prevalence and factors associated with cracked nipples in the first month postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):209. doi: 10.1186/s12884-016-0999-4.
11. Vieira GO, Martins CC, Vieira TO, et al. Factors predicting early discontinuation of exclusive breastfeeding in the first month of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):441–444. doi: 10.2223/JPED.2010.
12. Tengku Alina TI, Wan Manan WM, Mohd Isa B. Factors predicting early discontinuation of exclusive breastfeeding among women in Kelantan, Malaysia. *Health and the Environment Journal*. 2013;4(1):42–54.
13. Eksioglu A, Yesil Y, Demir Gungor D, Ceber Turfan E. The effects of different breastfeeding training techniques given for primiparous mothers before discharge on the incidence of cracked nipples. *Breastfeed Med*. 2017;12:311–315. doi: 10.1089/bfm.2016.0150.
14. Волков Н.А. *Патология лактации и мастопатия*. — Новосибирск; 1996. 212 с. [Volkov NA. *Patologiya laktatsii i mastopatiya*. Novosibirsk; 1996. 212 p. (In Russ)].
15. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 октября 2010 г. № 1873-р «Об основах государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года». [Executive Order of the Government of the Russian Federation № 1873-r «Ob osnovakh gosudarstvennoi politiki Rossiiskoi Federatsii v oblasti zdorovogo pitaniya naseleniya na period do 2020 goda» dated 25 October 2010. (In Russ).] Доступно по: <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/15d602f24c627fdc>. Ссылка активна на 12.05.2017.
16. Parker S, Saettele M, Morgan M, et al. Spectrum of pregnancy- and lactation-related benign breast findings. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2016;S0363-0188(16)30095-0. [In Press.] doi: 10.1067/j.cpradiol.2016.12.013.
17. Joshi S, Dialani V, Marotti J, et al. Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2013;4(5):527–538. doi: 10.1007/s13244-012-0211-y.
18. Dennis CL, Jackson K, Watson J. Interventions for treating painful nipples among breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD007366. doi: 10.1002/14651858.CD007366.pub2.
19. Onbasli Sx, Duran R, Cxiftdemir NA, et al. The effect of prenatal breast-milk and breast-feeding training given to expectant mothers on the behaviour of breast-feeding. *Turk Arch Ped*. 2011;46(1): 74–78. doi: 10.4274/tpa.46.13.
20. Research and Education Division of Kingston, Frontenac and Lennox & Addington Public Health. *Feeding practices of infants in the KFL&A area during the first year of life*. Kingston; 2011.
21. Шульга А.В., Костычева Н.В., Фомина О.И., Кузнецова Т.А. Грудное вскармливание: мнение матерей и врачей по результатам анкетирования // *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. — 2013. — № 3 — С. 345–347. [Shulga AV, Kostycheva NV, Fomina OI, Kuznetsova TA. Breastfeeding: the view of mothers and physicians survey. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2013;(3):345–347. (In Russ).]
22. Faguy K. Breast disorders in pregnant and lactating women. *Radiol Technol*. 2015;86(4):419–442.
23. Машуров И.П., Воротынцева Н.С., Ганзя М.С., и др. Современные взгляды на диагностику рака молочной железы у мужчин // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. — 2017. — Т. 9. — № 4 — С. 289–295. [Moshurov IP, Vorotyntseva NS, Ganzya MS, et al. The modern views of the diagnosis of male breast cancer. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2017;9(4):289–295. (In Russ).] doi: 10.18499/2070-478X-2016-9-4-289-295.
24. Shimoda GT, Mizumoto Aragaki IM, de Sousa CA, Silva IA. Association between persistent nipple lesions and breastfeeding conditions. *REME*. 2014;18(1):75–81. doi: 10.5935/1415-2762.20140006.
25. Martins Filho J. [Como e porque amamentar. (In Portuguese).] Sao Paulo: Sarvier; 1984.
26. Tait P. Nipple pain in breastfeeding women: causes, treatment, and prevention strategies. *J Midwifery Womens Health*. 2000; 45(3):212–215. doi: 10.1016/s1526-9523(00)00011-8.
27. UNICEF; WHO. *Breastfeeding management and promotion in a baby-friendly hospital: an 18-hour course for maternity staff*. New York: UNICEF; 1993.
28. Vorherr H. *The breast: morphology, physiology, and lactation*. Elsevier; 2012. 294 p.
29. Post ED, Rupert AW, Schulpen TW. [Problematic breastfeeding due to a short frenulum. (In Dutch).] *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A918.

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1777

В.А. Скворцова^{1, 2}, Т.Э. Боровик^{1, 3}, Т.В. Бушуева¹, Н.Г. Звонкова^{1, 3}, О.Л. Лукоянова¹,
Е.А. Рославцева¹, И.М. Гусева¹

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

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

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

Прикорм, особенности введения. Клинические случаи

Контактная информация:

Скворцова Вера Алексеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

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

Статья поступила: 02.06.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Представлены современные научно обоснованные подходы к организации прикорма у здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, а также при избыточной массе тела, наличии различных заболеваний — атопического дерматита (пищевая аллергия), белково-энергетической недостаточности на фоне синдрома хронической сердечно-сосудистой недостаточности, неврологических нарушений, целиакии. Особенности использования различных продуктов прикорма продемонстрированы на клинических примерах.

Ключевые слова: прикорм, грудное вскармливание, белково-энергетическая недостаточность, избыточная масса тела, пищевая аллергия, способы кормления.

(Для цитирования: Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.Л., Рославцева Е.А., Гусева И.М. Прикорм, особенности введения. Клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 304–313. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1777)

ВВЕДЕНИЕ

Период введения прикорма — важный этап в жизни ребенка, оказывающий существенное влияние на его рост, развитие и состояние здоровья. Последние рекомендации Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, 2017) содержат основные подходы к назначению продуктов прикорма здоровым детям в странах Европы [1]. Оптимальным временем начала его введения признан интервал от 4 до 6 мес жизни ребенка независимо от вида вскармливания. В документе осо-

бое внимание уделяется введению в рацион овощей с различными вкусами как важных продуктов здорового питания. Указывается также на необходимость избегать использования соков и напитков с содержанием сахара. Отмечено, что высокоаллергенные продукты прикорма могут вводиться с 4 мес жизни. Подчеркивается важность использования мясного пюре и обогащенных каш — основных источников железа. До 12-месячного возраста не рекомендовано к применению цельное коровье молоко в качестве самостоятельного блюда.

Указанный подход согласуется с отечественными рекомендациями, опубликованными в Национальной

Vera A. Skvortsova^{1, 2}, Tatiana E. Borovik^{1, 3}, Tatiana V. Bushueva¹, Natalia G. Zvonkova^{1, 3}, Olga L. Lukoyanova¹,
Elena A. Roslavtseva¹, Irina M. Guseva¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

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

Complementary Feeding, Peculiarities of Introduction. Clinical Cases

The article presents modern, scientifically substantiated approaches to the introduction of complementary feeding in healthy breast-fed infants as well as in infants with overweight and various diseases — atopic dermatitis (food allergy), protein-energy deficiency in the context of chronic cardiovascular insufficiency syndrome, neurological disorders, celiac disease. The peculiarities of various complementary foods are demonstrated in clinical examples.

Key words: complementary feeding, breastfeeding, protein-energy deficiency, overweight, food allergy, feeding methods.

(For citation: Skvortsova Vera A., Borovik Tatiana E., Bushueva Tatiana V., Zvonkova Natalia G., Lukoyanova Olga L., Roslavtseva Elena A., Guseva Irina M. Complementary Feeding, Peculiarities of Introduction. Clinical Cases. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (4): 304–313. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1777)

программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [2].

Назначение прикорма больным детям имеет свои особенности. Принимаются во внимание не только возраст, но и нутритивный статус ребенка, а также особенности течения основного заболевания и наличие сопутствующей патологии [3].

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

В настоящее время продолжают обсуждаться сроки введения прикорма детям, находящимся на исключительно грудном вскармливании (ИГВ). По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, исключительно грудное вскармливание до 6 мес жизни ребенка при условии рационального питания его матери удовлетворяет потребности большинства здоровых доношенных детей в энергии, белке и ряде витаминов и минеральных веществ. Эксперты Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) отмечают, что результаты исследований не позволяют определить точный возраст, при котором ИГВ перестает обеспечивать ребенка достаточным количеством основных пищевых веществ и микронутриентов, поэтому начало введения прикорма должно определяться в индивидуальном порядке (в интервале 17–26 нед жизни) [4].

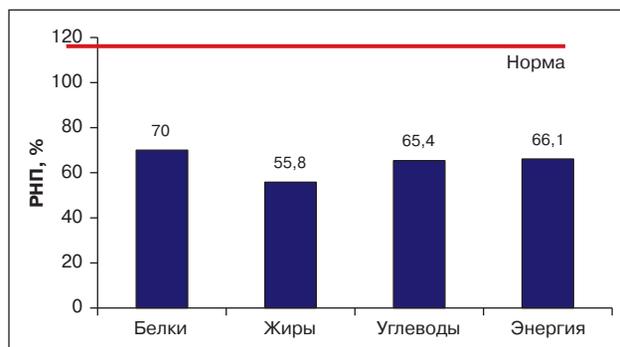
Большинство исследований указывает на высокие риски развития нутритивной недостаточности у детей при длительном ИГВ [5–8]. Так, L. Salmenpera и соавт. при введении прикорма после 6 мес жизни выявили более низкую скорость роста в период 6–9 мес по сравнению с детьми на грудном вскармливании, которые начали получать продукты прикорма в первом полугодии жизни. Авторы предположили, что задержка роста могла быть связана с недостаточным потреблением энергии и некоторых нутриентов [5]. Кроме того, известно, что у детей, находившихся на ИГВ до 6 мес и более, по сравнению со сверстниками, прикорм которым вводили с 3–4 мес жизни, отмечаются низкие показатели уровней сывороточного железа и ферритина (свидетельство дефицита железа), а также замедление темпов роста, одной из причин которого является дефицит в рационе питания цинка [6–8].

Согласно физиологическим нормам, принятым в Российской Федерации, при ИГВ потребность в железе у детей в возрасте 6 мес удовлетворяется только на 12–14%. Проведенные исследования выявили удовлетворительную обеспеченность железом детей на грудном вскармливании в возрасте 4 и 5 мес, но значительное снижение эритроцитарных индексов и содержания ферритина, возникающее к 6 и 9 мес жизни. Высокие потребности в железе у детей второго полугодия жизни отчасти обусловлены и его значительными эндогенными потерями — 0,022 против 0,014 мг/кг массы тела в сутки у подростков и взрослых [9]. Таким образом, ИГВ до 6-месячного возраста представляет собой фактор риска развития железодефицитного состояния у детей в возрасте 9 мес [10, 11]. Все это указывает на целесообразность более раннего (с 5–5,5 мес жизни) введения прикорма детям, находящимся на ИГВ. Полученные данные об отсутствии отрицательного влияния введения прикорма с 5 мес на распространенность грудного вскармливания среди этих детей в возрасте 9 мес являются дополнительным основанием к назначению прикорма детям на ИГВ именно в эти сроки [12, 13].

Клинический пример № 1

У ребенка в возрасте 8 мес в клиническом анализе крови уровень гемоглобина (Hb) 105 г/л, эритроциты

Рис. 1. Степень удовлетворения потребности ребенка с получаемым рационом в основных пищевых веществах и энергии в сравнении с рекомендуемыми нормами потребления
Fig. 1. Degree of satisfaction of the child's requirement for the main nutrients and energy received with the diet in comparison with the recommended dietary allowance



Примечание. РНП — рекомендуемые нормы потребления.
Note. РНП — recommended dietary allowance.

$3,18 \times 10^{12}$, сывороточный ферритин 12,6 нг/мл. Масса тела 8600 г, длина 70 см. Из анамнеза известно, что ребенок рожден в срок с массой тела 3200 г, длиной 54 см. Мальчик находился на исключительно грудном вскармливании до 6 мес. В возрасте 6 мес в общем анализе крови концентрация Hb составила 106 г/л. В качестве первого продукта прикорма ребенку было рекомендовано яблочное пюре, далее — с 6,5 мес — введено овощное пюре, с 7 мес — каша безмолочная на воде, с 7,5 мес — мясное пюре.

В возрасте 8 мес жизни рацион ребенка, помимо 8–10 прикладываний к груди (около 680 мл грудного молока), содержал кашу гречневую безмолочную на воде (80 мл), овощное (60 г), мясное (15 г) и фруктовое (100 г) пюре. Оценка химического состава рациона выявила дефицит по количеству потребляемого белка — 30%, углеводов и энергии — около 35%, жиров — 45% (рис. 1).

Ошибки в тактике ведения ребенка:

- позднее введение прикорма;
- первый продукт прикорма — яблочное пюре;
- позднее введение мяса;
- недостаточный объем продуктов прикорма, скудный рацион.

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

В настоящее время распространенность аллергических форм патологии достигла масштабов эпидемии и составляет более 20% среди населения земного шара, занимая 4-е место среди неинфекционных хронических заболеваний. Рост числа аллергических заболеваний у детей продолжается повсеместно, вне зависимости от уровня экономического развития страны [14–16]. В последние годы среди причин, приводящих к развитию данной патологии, помимо наследственной предрасположенности выделяют различные неблагоприятные факторы окружающей среды. Курение родителей и других членов семьи — также один из факторов риска развития аллергических заболеваний. Особое внимание уделяется формированию микробиоты кишечника, играющей важную роль в становлении иммунной системы и зависящей от характера питания ребенка с первых дней жизни. Развитие у ребенка толерантности или аллергического фенотипа зависит от времени и интенсивности воздействия указанных эпигенетических факторов внешней среды на экспрессию определенных генов [17].

Существует несколько гипотез роста распространенности пищевой аллергии среди детского населения [18, 19]. В соответствии с *гипотезой двойного воздействия аллергена* раннее знакомство ребенка с различными продуктами питания индуцирует толерантность, в то время как взаимодействие пищевого белка с кожей при нарушенной барьерной функции приводит к аллергической сенсibilизации. Для носителей мутации гена белка филаггрина — одного из ключевых структурных белков кожи — характерен повышенный риск таких заболеваний, как атопический дерматит, контактная аллергия, бронхиальная астма, сенная лихорадка, аллергия на арахис [20]. *Гигиеническая гипотеза* предполагает, что уменьшение инфекционной нагрузки и отсутствие адекватной стимуляции иммунной системы у детей грудного возраста увеличивают риск развития аллергических заболеваний, подавляя естественное формирование пищевой толерантности. *Гипотеза, связывающая рост распространенности аллергических заболеваний с дефицитом витамина D*, указывает на необходимость микронутриента для регуляции иммунологических механизмов, играющих важную роль в предотвращении пищевой аллергии и развитии оральной толерантности. В соответствии с *антиоксидантной гипотезой*, уменьшение потребления свежих фруктов и овощей при западном типе питания может приводить к увеличению случаев аллергии, особенно бронхиальной астмы. *Жировая гипотеза* заключается в повышении частоты развития аллергии при сокращении приема с пищей животных жиров и увеличении потребления маргарина и растительных масел.

Пищевая аллергия (до 6–8% случаев) чаще встречается среди детей раннего возраста [16, 17]. В «большую восьмерку» наиболее аллергенных продуктов входят куриное яйцо, коровье молоко, рыба, пшеница, арахис, соя, ракообразные (креветки, крабы, лобстеры и др.), орехи (миндаль, грецкие, лесные и др.). Основным аллергеном для детей раннего возраста является белок коровьего молока, гиперчувствительность к которому, по данным ESPGHAN (2010, 2012), встречается в 2–3% случаев [21, 22], а по данным EAACI (2014) — в 4,2% [23].

Тактика ведения детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока заключается в сохранении грудного вскармливания на фоне гипоаллергенной безмолочной диеты матери, а при искусственном вскармливании — в использовании специализированных смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислотных смесей. Прикорм при пищевой аллергии должен быть максимально персонализированным — с учетом характера вскармливания ребенка, особенностей его нутритивного статуса, выявленных причинно-значимых пищевых аллергенов, а также переносимости продуктов.

Снизить риск развития или обострения аллергии позволяют индивидуальный подход при определении сроков введения прикорма, а также использование монокомпонентных продуктов с низкой аллергизирующей активностью и экологически чистых продуктов промышленного выпуска, обогащенных функциональными компонентами.

В Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации отмечено, что для формирования пищевой толерантности у детей групп высокого риска начинать введение прикорма целесообразно в период так называемого критического окна — в интервале от 4 до 6 мес [2]. Зарубежными учеными установлено, что введение прикорма в более ранние или поздние сроки повышает частоту развития аллергических реакций [24–26]. В настоящее время детям, страдающим пищевой аллергией, прикорм назна-

чают в подострый период или период ремиссии в возрасте 5–6 мес жизни.

Рекомендации Комитета ESPGHAN 2017 г. по введению прикорма, основанные на результатах последних исследований, указывают на отсутствие причин для более позднего введения высокоаллергенных продуктов [1]. Они могут вводиться детям с 4-месячного возраста. В частности, в случаях высокого риска развития аллергии на арахис и глютен продукты, их содержащие (арахисовое масло, глютеносодержащие каши), могут быть назначены между 4 и 12 мес жизни ребенка. При этом в раннем детском возрасте следует избегать использования больших доз глютена, особенно в течение первых недель от начала его введения в рацион. Цельное коровье молоко не должно использоваться в качестве основного напитка на первом году жизни. На наш взгляд, с целью формирования пищевой толерантности высокоаллергенные продукты целесообразно назначать после введения традиционных для Российской Федерации продуктов и блюд прикорма.

Таким образом, эффективность диетотерапии пациентов с пищевой аллергией зависит от своевременной коррекции рациона питания кормящей матери, а при смешанном или искусственном вскармливании — от оптимально выбранной лечебной смеси, и в дальнейшем — от правильно подобранных гипоаллергенных продуктов прикорма.

Клинический пример № 2

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей без осложнений, третьих срочных родов путем кесарева сечения. Аллергологический анамнез отягощен: бабушка страдает бронхиальной астмой, у старшего брата — атопический дерматит, у сестры — поллиноз. С первых суток жизни начал получать детскую молочную смесь. К груди приложен на 2-е сут, докармливался той же смесью. В роддоме отмечалась токсическая эритема. С 1 мес — искусственное вскармливание стандартной молочной смесью, с 2,5 мес — первые проявления аллергии на коже, с 3,5 мес — упорные срыгивания и разжиженный стул со слизью. Поочередно получал антирефлюксную и безлактозную смеси — без эффекта. В возрасте 4 мес была назначена гипоаллергенная (профилактическая) смесь — улучшения не отмечено. С 4,5 мес — введение прикорма с каш (безмолочной рисовой, затем гречневой) закончилось обострением аллергического заболевания. В 5 мес предпринята попытка назначения пюре из кабачка, далее цветной капусты, затем брокколи. Введение каждого продукта приводило к обострению аллергического процесса и увеличению количества слизи в стуле.

Ошибки в тактике ведения ребенка:

- прикладывание ребенка к груди матери только на вторые сутки жизни;
- назначение детской смеси с первого дня жизни;
- не учтено, что ребенок находится в группе риска по развитию аллергии, и докорм введен детской молочной, а не гипоаллергенной смесью;
- при возникновении аллергических проявлений — назначение гипоаллергенной, а не лечебной смеси;
- начало введения прикорма на фоне неадекватной базисной смеси.

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА ПРИ НАЛИЧИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ДЛЯ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Ожирение является одной из наиболее распространенных хронических форм патологии среди детского населения в мире. По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2013 г. 42 млн детей

в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела или ожирение [27]. Сложности, возникающие при лечении данных состояний, отсутствие разрешенных лекарственных препаратов, а также мотивации у детей младшего возраста, потребность в постоянной поддерживающей диетотерапии свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мероприятий.

К основным причинам, оказывающим влияние на развитие избыточной массы тела и ожирения, относятся нарушения питания во время внутриутробного периода, недостаточная или избыточная масса тела при рождении, неадекватное поступление пищевых веществ в раннем возрасте, особенно на первом году жизни [28–30]. Получены данные, свидетельствующие, что повышенное содержание белка в рационе ребенка грудного возраста способствует увеличению темпов роста и набору массы тела [30–32]. Также было установлено, что высокие значения индекса массы тела в возрасте 12 и 18 мес являются значимым фактором риска развития ожирения в возрасте 7 лет [33].

Важным этапом в жизни ребенка, способным оказать программирующее влияние, в том числе и на его физическое развитие, является период введения прикорма. Анализ 23 исследований не обнаружил связи между временем введения прикорма и развитием в дальнейшем ожирения при соблюдении рекомендуемых сроков и объемов. Однако раннее назначение прикорма — до 4 мес жизни — чаще приводит к повышению индекса массы тела [34] и ассоциируется с увеличением риска развития ожирения в 6 раз [35]. Использование продуктов прикорма в избыточном количестве, отсутствие должного контроля за соблюдением диетологических рекомендаций способствуют нарастанию избыточной массы тела уже на первом году жизни.

Важной составляющей рациона питания ребенка второго полугодия жизни являются неадаптированные молочные/кисломолочные и мясные продукты. Высокое потребление белка с прикормом (4 г/кг в сутки, или 16% калорийности рациона) приводит к избыточной массе тела в возрасте от 8 до 24 мес [36]. Содержание белка в питании детей в возрасте 1 года имело тесную прямую связь с жировой составляющей массы тела в 9 лет [37].

Предположительно таким действием обладают только молочные белки [38]. Именно в них высоко содержание аминокислот, приводящих к повышению концентрации инсулиногенного фактора роста и инсулина и увеличению массы тела, в то время как белки мясных продуктов, которые получает ребенок в качестве продуктов прикорма, увеличивают скорость его роста и не повышают количества жировой ткани.

Период введения прикорма очень важен и с точки зрения формирования правильных вкусовых привычек. Тяга к сладкому в человеке заложена генетически. За восприятие сладкого вкуса отвечает ген *TAS1R3*, который кодирует соответствующие рецепторы [39]. Начало введения прикорма с фруктовых пюре и соков может привести к отказу от необходимых детям несладких продуктов, главным образом овощей. Использование соков между кормлениями формирует привычку к частым перекусам с использованием сладких продуктов [40].

Нередко уже до начала введения прикорма ребенок имеет избыточную массу тела. Однако сроки введения прикорма не меняются, они должны находиться в интервале от 4 до 6 мес, а оптимальное время независимо от характера вскармливания приходится на возраст 5 мес. При этом важным представляется и контроль за частотой и длительностью кормлений, особенно при грудном вскармливании.

Первыми продуктами прикорма у детей с избыточной массой тела должны быть низкокалорийные овощи, предпочтительно кабачки и различные виды капусты. Их целесообразно давать в два кормления (по 70–100 г), уменьшая таким образом объем детской молочной смеси или грудного молока. В 6 мес жизни ребенку в питание необходимо ввести мясное пюре. Детские безмолочные каши без сахара можно ввести до назначения мясного пюре — в 5,5 мес (в группе риска по развитию железодефицитных состояний) или после мясного пюре — в 6 мес. При этом каши разводятся водой. Возможно добавление грудного молока или детской молочной смеси в объеме, не превышающем 1/2 от необходимого для разведения каши количества жидкости. Детям первого года жизни с избыточной массой тела не следует вводить сливочное масло и детское печенье. Введение соков нежелательно, но они могут использоваться в возрастном объеме после кормления (не в перерывах между едой). Неадаптированные кисломолочные продукты (детские творог, кефир, йогурт, биолакт) назначаются в более поздние сроки — после 8 мес под строгим контролем объема. Цельное коровье молоко на первом году жизни не используется.

Клинический пример № 3

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных родов, с массой тела 3120 г, длиной 50 см, оценкой по APGAR 8/9 баллов. С 2,5 мес находился на смешанном вскармливании. В возрасте 4 мес мальчик имел нормальные показатели физического развития: масса тела 6550 г, длина 61 см (Z-score масса тела/возраст 0,1; Z-score длина тела/возраст -0,3; Z-score индекс массы тела (ИМТ)/возраст 0,2). Прикорм введен с 4 мес, начиная с каш.

В 9 мес масса тела 9700 г, длина 71 см (Z-score масса тела/возраст 1,3; Z-score длина тела/возраст 0,3; Z-score ИМТ/возраст 1,5; 90-й перцентиль — избыточная масса тела). Рацион питания ребенка представлен в табл. 1.

Ошибки в тактике ведения ребенка:

- необоснованно раннее введение прикорма с 4 мес;
- использование продуктов (каша, творог) в избыточном объеме;
- перекусы высококалорийными продуктами.

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, обусловленный различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к неспособности сердца обеспечивать системный кровоток, адекватный метаболическим и функциональным потребностям организма. Это сопровождается внутрисердечными и периферическими гемодинамическими расстройствами, стойкими явлениями в большом и/или малом круге кровообращения [41]. Врожденные пороки сердца и кардиомиопатии — главные причины развития ХСН у детей первого года жизни [42].

Одним из основных факторов высокого риска развития недостаточности питания у детей первого года жизни с ХСН является вынужденное ограничение суточного объема жидкости [43]. В исследовании Л.А. Гандаевой было показано, что 45% детей с ХСН, поступающих на лечение в кардиологическое отделение, имеют недостаточность питания. Среди детей первого года жизни недостаточность питания отмечалась в 56% случаев, в основном умеренной и тяжелой степени [44].

В комплексном лечении ХСН важное место принадлежит диетотерапии, целью которой являются профилак-

Таблица 1. Рекомендуемый рацион питания ребенка с избыточной массой тела в возрасте 9 мес
Table 1. The recommended diet of a child with overweight at the age of 9 months

Часы кормлений	Продукт или блюдо	Количество
8.00	Детская безмолочная каша, разведенная молочной смесью Фруктовое пюре Сливочное масло Докорм грудным молоком	150 мл 50 г 5 г
12.00	Овощное пюре (картофель 3/4 объема) Мясное пюре Растительное масло Хлеб пшеничный	150 г 50 г 5 мл 10–15 г
14.00	Грудное молоко	
17.00	Творог Фруктовое пюре Детский йогурт	75 г 50 г 100 мл
20.00	Детская молочная каша, разведенная водой	200 мл
23.00 и 5.00	Грудное молоко	
В течение дня	Перекусы: хлеб, сушки, печенье, фрукты	-

тика и коррекция недостаточности питания, поддержание оптимального, соответствующего возрасту нутритивного статуса ребенка за счет обеспечения повышенных потребностей в основных пищевых веществах и энергии.

Оптимальное питание в предоперационном периоде позволяет достичь адекватных массо-ростовых показателей и обеспечить проведение своевременной оперативной коррекции врожденных пороков сердца. Удовлетворительный нутритивный статус в периоперационном периоде способствует улучшению функции сердечно-сосудистой системы, снижению частоты осложнений в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца, снижению инвалидизации и улучшению качества их жизни [45, 46].

Особенностями питания пациентов с ХСН первого года жизни являются ограничение суточного объема потребляемой жидкости (в среднем из расчета 100 мл/кг массы тела, но не более 600 мл у детей до 5 мес и не более 700 мл у детей старше 5 мес) при повышенных потребностях в энергии (120–140 ккал/кг) и белке (2,5–4 г/кг) [44].

В условиях ограничения суточного объема приема жидкости у детей с ХСН грудное молоко не всегда способно удовлетворить повышенные потребности больного ребенка в основных нутриентах и энергии. Тем не менее его стараются сохранять в рационе детей первого года жизни как можно дольше в качестве оптимального источника легкоусвояемых пищевых веществ и факторов иммунологической защиты (табл. 2). При этом проводится смешанное вскармливание с использованием высококалорийных высокобелковых смесей.

С целью повышения энергетической ценности рациона детям с ХСН начинают вводить продукты прикорма

с 4-месячного возраста, согласно принципам, представленным в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [2]. Первым продуктом прикорма должна быть каша промышленного выпуска, которую разводят высокобелковой высококалорийной смесью.

При назначении прикорма учитывают процент содержания влаги в готовых продуктах прикорма, наиболее часто используемых у детей первого года жизни (табл. 3).

Кратность кормлений составляет от 6 до 10 раз/сут, средний объем одного кормления — 75 мл.

Клинический пример № 4

Мальчик Л., 4 мес, диагноз: «Врожденный порок сердца, открытый артериальный проток, хроническая сердечная недостаточность I–IIA ст. Состояние тяжелое, обусловленное проявлениями сердечной недостаточности, тяжелой недостаточностью питания» (масса тела 4460 г, рост 64 см, Z-score ИМТ/возраст -5,45). Получал базисную медикаментозную терапию в полном объеме, вскармливание адаптированной молочной смесью, продукты прикорма (творог, каша). В массе не прибавлял. Энергетическая ценность рациона составила 86 ккал/кг/сут при норме физиологических потребностей для здорового ребенка 115 ккал/кг (табл. 4).

После проведенного обследования, установлено, что суточный объем потребляемой жидкости должен составлять не более 600 мл. С целью обеспечения необходимой калорийности рациона в условиях ограничения суточного объема потребляемой жидкости осуществлен перевод на питание высококалорийной высокобелковой смесью. Рекомендован режим кормлений по 70 мл 8 раз/сут через

Таблица 2. Среднесуточный объем грудного молока и детской молочной смеси в питании детей первых 4 мес жизни, мл
Table 2. The average daily volume of breast milk and infant formula in children's nutrition for the first 4 months of life, ml

Возраст	Здоровые дети	Дети с ХСН
1 мес	600–700	500–600
2 мес	700–800	Не более 600
3 мес	850	Не более 600
4 мес	900	Не более 600

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.
 Note. XCH — chronic heart failure.

Таблица 3. Содержание влаги (%) в продуктах прикорма, используемых в питании детей первого года жизни
Table 3. Moisture content (%) in complementary foods used in infants' nutrition

Продукты и блюда	Влажность (%), на 100 г
Грудное молоко, детская молочная смесь	87
Фруктовое и овощное пюре	80–95
Детская растворимая каша	80
Йогурт	75–85
Биотворог детский классический	81
Биотворог детский с фруктовым наполнителем	76
Яйца (омлет, отварные)	65–75
Сыр	40–60
Супы, в т.ч. суп-пюре	80–90
Детское мясное пюре	50

Таблица 4. Фактическое питание ребенка Л. при поступлении в клинику
Table 4. Actual nutrition of the child L. upon admission to the clinic

Продукт	Объем
Детская адаптированная молочная смесь	240–285 мл
Творог детский	180 г
Детская молочная каша, разведенная водой	80 мл

Таблица 5. Суточный рацион ребенка Л. после коррекции
Table 5. Daily ration of the child L. after correction

Часы кормлений	Продукт или блюдо	Количество
6.00	Высококалорийная высокобелковая смесь	70 мл
9.00	Каша рисовая безмолочная, разведенная смесью Растительное масло	70 мл 2,5 мл
12.00	Высококалорийная высокобелковая смесь	70 мл
15.00	Творог Фруктовое пюре с кашей	40 г 30 г
18.00	Высококалорийная высокобелковая смесь	70 мл
21.00	Каша рисовая безмолочная, разведенная смесью Растительное масло	70 мл 2,5 мл
24.00	Высококалорийная высокобелковая смесь	70 мл
3.00	Высококалорийная высокобелковая смесь	70 мл

3 ч без ночного перерыва. В рацион ввели продукты прикорма — безмолочную кашу, разведенную на смеси, творог, фруктовое пюре с кашей, растительное масло (табл. 5).

Прибавка в массе составила 540 г за 2 нед, на момент выписки показатель Z-score ИМТ/возраст достиг -4,19, что позволило провести хирургическую коррекцию порока сердца. В возрасте 1 года масса тела составляла 10 000 г, длина — 81 см, Z-score ИМТ/возраст — -0,75 (норма).

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Целиакию (синдром мальабсорбции) рассматривают как иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами, у генетически предрасположенных лиц. Патология характеризуется сочетанием разнообразных глютензависимых клинических проявлений, наличием специфиче-

ческих антител, *HLA DQ2/DQ8* гаплотипов и энтеропатии [47]. К основным этиологическим факторам развития целиакии относят белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, ячменя).

Употребление в пищу глютенсодержащих продуктов является необходимым, но недостаточным условием развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. В настоящее время доказано, что целиакия относится к генетически детерминированным заболеваниям.

Многочисленные исследования были посвящены изучению влияния характера вскармливания ребенка первого года жизни на развитие целиакии и возможность ее профилактики путем изменения сроков или количества вводимых глютенсодержащих продуктов. В 2014 г. был завершен проект PreventCD — мультицентровое рандомизированное двойное слепое интервенционное исследование [48]. Работа была проведена в 8 странах и включала более 900 детей из группы риска, являющихся носителями

HLA-DQ2/DQ8 гаплотипов. Было убедительно показано, что введение глютена в малых дозах в возрасте 4–6 мес не оказывает профилактического влияния на частоту возникновения целиакии у генетически предрасположенных детей. Также было продемонстрировано отсутствие достоверного протективного эффекта грудного вскармливания на частоту возникновения целиакии. Аналогичные результаты получены и в исследовании CELIPREV, выполненном итальянскими исследователями [49]. В систематическом обзоре было показано, что особенности вскармливания в раннем возрасте (продолжительность грудного вскармливания и сроки введения глютена) не оказывают влияния на риск развития целиакии [50].

В настоящее время глютеносодержащие продукты рекомендуется вводить детям в возрасте от 4 до 12 мес, начиная с небольших количеств. Употребления больших доз глютена следует избегать в течение первых месяцев введения вплоть до 12 мес [1]. Поскольку наличие или отсутствие аллелей предрасположенности к целиакии, как правило, неизвестно у подавляющего большинства детей, данные рекомендации распространяются на всех младенцев.

Так называемая типичная целиакия является классическим примером синдрома мальабсорбции. Однако она может манифестировать многочисленным разнообразием симптомов и в любом возрасте, что определяет необходимость формирования настороженности врачей в отношении детей групп риска и своевременной диагностики заболевания путем массового скрининга до развития его тяжелых манифестных форм.

Дети с целиакией нуждаются в пожизненном исключении глютеносодержащих продуктов. На фоне безглютеновой диеты достаточно быстро происходит улучшение общего состояния ребенка, исчезают симптомы интоксикации, восстанавливается аппетит, улучшается нутритивный статус.

ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Причинами поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей первого года жизни, как правило, являются последствия церебральной ишемии, врожденные пороки развития головного мозга, внутриутробные инфекции, различные наследственные заболевания и синдромы, глубокая недоношенность и др. На фоне указанной патологии у детей могут развиваться неврологические симптомы, требующие особого подхода при организации питания. Чаще всего это синдром угнетения, который выражается в значительном ослаблении мышечного тонуса и рефлексов, включая сосательный и глотательный, или синдром возбуждения, характерными признаками которого являются частые срыгивания и рвота [51].

Нарушение функций ЦНС у детей грудного и раннего возраста нередко сопровождается псевдобульбарным синдромом, объединяющим такие признаки, как нарушение жевания (сосания) и глотания жидкой или твердой пищи, поперхивание во время еды. Именно указанные симптомы становятся причиной попадания пищи в дыхательные пути и развития аспирационных пневмоний. Постоянные срыгивания и даже необильные рвоты при пероральном вскармливании значительно повышают риск белково-энергетической недостаточности.

В зависимости от степени выраженности неврологической симптоматики для питания детей первого года жизни применяются различные энтеральные способы вскармливания: оральный (при сохранной способности к сосанию и глотанию) с увеличением кратности приемов пищи и уменьшением их разового объема, зондовый (в случаях когда ребенок не в состоянии сосать или самостоятельно

высасывает недостаточный объем, применяют назогастральный или назоеюнальный зонды) и питание через гастростому. Показаниями к использованию последнего способа кормления являются необходимость использования зондового способа питания в течение более 8 нед, нарушения глотания и рецидивирующая аспирация, нарушение проходимости пищевода (врожденные пороки, стенозы, стриктуры), прогрессирование симптомов белково-энергетической недостаточности на фоне длительного течения основного заболевания [52, 53].

В первые месяцы жизни при недостаточности питания детям с нарушениями функций ЦНС проводится коррекция рациона с включением высококалорийных высокобелковых смесей. Введение прикорма при снижении нутритивного статуса целесообразно начинать с 4-месячного возраста, при этом используются гомогенные, энергоемкие продукты. В качестве первого прикорма назначаются инстантные безмолочные каши, которые разводятся грудным молоком или смесью (в т.ч. специализированной), которую получает ребенок. Важными продуктами для детей с такой формой патологии являются растительное и сливочное масло, желток, а также детские мясные консервы, которые следует вводить своевременно в соответствии с рекомендациями, представленными в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [2]. Обеспечить оптимальный пассаж по кишечнику помогает использование овощных и фруктовых пюре. Продукты прикорма промышленного производства легко усваиваются, позволяют расширить и обогатить ассортимент лечебного рациона; на фоне их применения легче осуществлять уход за гастростомой или зондом. Стабильное поступление необходимых питательных веществ позволяет уменьшить, а в некоторых случаях полностью купировать проявления недостаточности питания.

Клинический пример № 5

Мальчик, возраст 1 год 1 мес, трижды госпитализировался в стационар в возрасте 5, 8 и 12 мес. Диагноз: «Нейродегенеративное заболевание неуточненное (смешанный тетрапарез, псевдобульбарный синдром, задержка психомоторного и речевого развития). Симптоматический синдром Веста. Аффективно-респираторные пароксизмы. Атопический дерматит, пищевая аллергия. Белково-энергетическая недостаточность средней степени».

Во время первой госпитализации (возраст 5,5 мес) ребенку был установлен назогастральный зонд; с учетом наличия пищевой аллергии осуществлялось вскармливание детской молочной смесью на основе высокогидролизованного белка, биологическая и пищевая ценность рациона была повышена за счет использования безмолочных гипоаллергенных каш (гречка, кукуруза), разведенных лечебной смесью, а также за счет добавления растительного масла. При повторной госпитализации (возраст 8 мес) сохранялись признаки умеренной белково-энергетической недостаточности. С информированного согласия родителей ребенку была установлена низкопрофильная гастростома; в рацион введены мясное и овощное пюре, что позволило расширить рацион питания ребенка (табл. 6).

К третьей госпитализации (возраст 12 мес) в рацион ребенка введена смесь на основе высокогидролизованного белка для детей старше 1 года (табл. 7).

Благодаря установке гастростомы удалось обеспечить более адекватное питание ребенка: был увеличен объем одного кормления, введены мясной и овощной прикормы. На фоне проводимой диетотерапии симптомы

Таблица 6. Суточный рацион ребенка с нарушениями функции центральной нервной системы в возрасте 8 мес при вскармливании через гастростому

Table 6. Daily ration of a child with impaired central nervous system function at the age of 8 months when fed through a PEG tube

Кормление	Продукт	Количество
1	Смесь на основе высокогидролизованного белка	80 мл
2	Детская безмолочная каша, разведенная лечебной смесью	80 мл
3	Овощное пюре Мясное пюре Растительное масло	50 г 30 г 3 мл
4	Детская безмолочная каша, разведенная лечебной смесью	80 мл
5	Овощное пюре Каша растворимая, разведенная водой Мясное пюре Растительное масло	30 г 30 мл 10 г 3 мл
6	Детская безмолочная каша, разведенная лечебной смесью	80 мл
7	Смесь на основе высокогидролизованного белка	80 мл

Таблица 7. Суточный рацион ребенка с нарушениями функции центральной нервной системы в возрасте 12 мес при вскармливании через гастростому

Table 7. Daily ration of a child with impaired central nervous system function at the age of 12 months when fed through a PEG tube

Кормление	Продукт	Количество
1	Смесь на основе высокогидролизованного белка для детей старше 1 года	90 мл
2	Детская безмолочная каша, разведенная лечебной смесью	90 мл
3	Овощное пюре Мясное пюре Растительное масло	40 г 50 г 3 мл
4	Детская безмолочная каша, разведенная лечебной смесью	90 мл
5	Овощное пюре Мясное пюре Растительное масло	40 г 50 г 3 мл
6	Детская безмолочная каша, разведенная лечебной смесью	90 мл
7	Смесь на основе высокогидролизованного белка для детей старше 1 года	90 мл

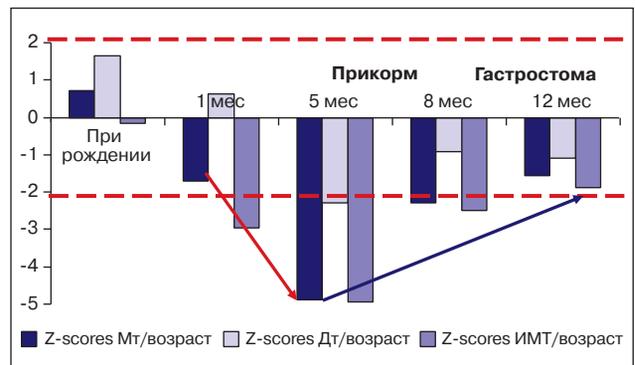
белково-энергетической недостаточности были практически полностью купированы (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продукты прикорма оказывают существенное влияние на состояние здоровья и развитие ребенка. Правильное и своевременное их введение позволяет снизить риск возникновения аллергических заболеваний и избыточной массы тела. У детей с различными заболеваниями они являются важной составляющей диетотерапии и способствуют оптимизации нутритивного статуса ребенка. Широкий ассортимент продуктов прикорма компании АО «ПРОГРЕСС» (Россия) под торговой маркой «ФрутоНяня» позволяет обеспечить необходимую энергетическую ценность рационов питания детей с различными патологическими состояниями. Современная индустрия детского питания предлагает продукты прикорма промышленного выпуска, отличающиеся повышенной энергетической ценностью (фруктовые пюре со сливками, фруктовые пюре с крупами, сухие каши инстантного приготовления, жидкие каши и др.) для детей с нутритивной недостаточностью, низкокалорийные (гипоаллергенные монокомпонентные овощные пюре из линии продуктов «ПЕРВЫЙ ВЫБОР», безмолочные гипоаллергенные каши и др.) для детей с избыточной массой тела, а также гипоаллергенные (фруктовые, овощные, мясные пюре, безмолочные каши). Экологическая чистота продуктов прикорма гарантирует

Рис. 2. Показатели физического развития (Z-scores) больного ребенка и их динамика на фоне введения продуктов прикорма промышленного выпуска

Fig. 2. Indices of physical development (Z-scores) of a sick child and their dynamics during introduction of commercial complementary foods



Примечание. Пунктиром обозначены границы нормы показателей Z-скор, стрелками — динамика на фоне введения продуктов прикорма. Мт — масса тела, Дт — длина тела, ИМТ — индекс массы тела.

Note. The dashed lines indicate the limits of normal of Z-score indices, the arrows indicate dynamics during introduction of complementary foods. Мт — body mass, Дт — body length, ИМТ — body mass index.

безопасность их использования, а обогащение каш витаминно-минеральным комплексом способствует профилактике возникновения микронутриентной недостаточности, в первую очередь дефицита железа, в том числе и у здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании АО «ПРОГРЕСС».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Progress JSC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, О.Л. Лукоянова — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний «ПРОГРЕСС», Semper, Heinz, Philips.

В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, О.Л. Лукоянова — проведение научного исследования при поддержке компании «Хипрока Нутришн Ист Лимитед».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Tatiana E. Borovik, Vera A. Skvortsova, Olga L. Lukoyanova — carrying out research works with the support of PROGRESS, Semper, Heinz, Philips.

Vera A. Skvortsova, Tatiana E. Borovik, Tatiana V. Bushueva, Natalia G. Zvonkova, Olga L. Lukoyanova — conducting scientific research with the support of Hyproca Nutrition East Limited.

Elena A. Roslavl'tseva and Irina M. Guseva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

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

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

Т.В. Бушуева <http://orcid.org/0000-0001-9893-9291>

Н.Г. Звонкова <http://orcid.org/0000-0002-0709-1115>

О.Л. Лукоянова <http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

Е.А. Рославцева <http://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

И.М. Гусева <http://orcid.org/0000-0002-7896-6361>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: a Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454.
2. Союз педиатров России, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, Научный центр здоровья детей РАМН, НИИ питания РАМН. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.* — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 68 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Natsional'naya assotsiatsiya dietologov i nutritsiologov, Nauchnyi Tsentr Zdorov'ya Detei RAMN, NII pitaniya RAMN. *Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii.* Moscow: PEDIATR'; 2011. 68 p. (In Russ).]
3. *Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей* / Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МИА; 2015. — 720 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. *Rukovodstvo dlya vrachei.* Ed by Borovik T.E., Ladodo K.S. 2nd ed, updated and revised. Moscow: MIA; 2015. 720 p. (In Russ).]
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA journal.* 2009;7(12):1423. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1423.
5. Salmenpera L, Perheentupa J, Siimes MA. Exclusively breast-fed healthy infants grow slower than reference infants. *Pediatr Res.* 1985;19(3):307–312. doi: 10.1203/00006450-198503000-00011.
6. Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):639S–645S.
7. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003517. doi: 10.1002/14651858.CD003517.
8. Siimes MA, Salmenpera L, Perheentupa J. Exclusive breastfeeding for 9 months: risk of iron deficiency. *J Pediatr.* 1984;104(2):196–199. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80991-9.
9. Yang Z, Lonnerdal B, Adu-Afaruwah S, et al. Prevalence and predictors of iron deficiency in fully breastfed infants at 6 mo of age: comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1433–1440. doi: 10.3945/ajcn.2008.26964.
10. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., и др. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Часть I // *Вопросы современной педиатрии.* — 2011. — Т. 10. — № 6 — С. 128–136. [Skvortsova VA, Borovik TE, Netrebko OK, et al. Scientific grounds for

- feeding up introduction scheme, described in the «National program of infantile feeding optimization in the Russian Federation». Part 1. *Current pediatrics.* 2011;10(6):128–136. (In Russ).]
11. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., и др. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Часть II // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11. — № 4 — С. 158–166. [Skvortsova VA, Borovik TE, Netrebko OK, et al. Scientific basis of additional food introduction, stated in the National program of infantile feeding optimization in the Russian Federation. Part II. *Current pediatrics.* 2012;11(4):158–166. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.377.
12. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., и др. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям на исключительно грудном вскармливании: результаты обсервационного исследования // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 4 — С. 371–378. [Lukoyanova OL, Borovik TE, Skvortsova VA, et al. Best time to begin complementary feeding of full-term exclusively breastfed infants: results of an observational study. *Current pediatrics.* 2016;15(4):371–378. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i4.1588.
13. Лукоянова О.Л. *Научное обоснование и разработка новых технологий организации и поддержки грудного вскармливания:* Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М.; 2016. — 45 с. [Lukoyanova OL. *Nauchnoe obosnovanie i razrabotka novykh tekhnologii organizatsii i podderzhki grudnogo vskarmlivaniya.* [dissertation abstract] Moscow; 2016. 45 p. (In Russ).]
14. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594–602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
15. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291–307. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
16. *Аллергия у детей: от теории — к практике* / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow: PEDIATR'; 2011. 668 p. (In Russ).]
17. *Пищевая аллергия.* Серия «Болезни детского возраста от А до Я» / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 160 с. [Pishchevaya allergiya. Seriya «Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya». Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Makarova S.G. Moscow: PEDIATR'; 2013. 160 p. (In Russ).]
18. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1084–1091. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.011.

19. Koplin JJ, Suaini NH, Vuillermin P, et al. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):500–506. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.051.
20. Asai Y, Greenwood C, Hull PR, et al. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):239–242. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.043.
21. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 Suppl 21:1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
22. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
23. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines* [Internet]. Zurich: EAACI; 2014. 278 p. [cited 2017 Jul 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618740>.
24. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*. 2006;117(2):401–411. doi: 10.1542/peds.2004-2521.
25. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from a prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008;121(1):e44–e52. doi: 10.1542/peds.2006-3553.
26. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*. 2010;125(1):50–59. doi: 10.1542/peds.2009-0813.
27. who.int [интернет]. ВОЗ Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень [доступ от 13.03.2015]. [Obesity and overweight. Fact sheet. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
28. Koletzko B. Developmental origins of adult disease: Barker's or Dornier's hypothesis? *Am J Hum Biol*. 2005;17(3):381–382. doi: 10.1002/ajhb.20139.
29. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:29–37. doi: 10.1152/physiol.00050.2005.
30. Haschke F, Ziegler EE, Grathwohl D. Fast growth of infants of overweight mothers: can it be slowed down? *Ann Nutr Metab*. 2014;64 Suppl 1:19–24. doi: 10.1159/000360505.
31. Baird J, Fisher D, Lucas P, et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005;331(7522):929. doi: 10.1136/bmj.38586.411273.E0.
32. Demerath EW, Reed D, Choh AC, et al. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Nov;17(11):2060–2066. doi: 10.1038/oby.2009.105.
33. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7504):1357. doi: 10.1136/bmj.38470.670903.E0.
34. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(10):1295–1306. doi: 10.1038/ijo.2013.99.
35. Moss BG, Yeaton WH. Early childhood healthy and obese weight status: potentially protective benefits of breastfeeding and delaying solid foods. *Matern Child Health J*. 2014;18(5):1224–1232. doi: 10.1007/s10995-013-1357-z.
36. Arnberg K, Molgaard C, Michaelsen KF, et al. Skim milk, whey, and casein increase body weight and whey and casein increase the plasma C-peptide concentration in overweight adolescents. *J Nutr*. 2012;142(12):2083–2090. doi: 0.3945/jn.112.161208.
37. Braun KV, Erler NS, Kieft-de Jong JC, et al. Dietary intake of protein in early childhood is associated with growth trajectories between 1 and 9 years of age. *J Nutr*. 2016;146(11):2361–2367. doi: 10.3945/jn.116.237164.
38. Hoppe C, Molgaard C, Thomsen BL, et al. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):494–501.
39. Fushan AA, Simons CT, Slack JP, et al. Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Curr Biol*. 2009;19(15):1288–1293. doi: 10.1016/j.cub.2009.06.015.
40. Союз педиатров России, Российский Союз Нутрициологов, Диетологов и Специалистов пищевой индустрии, ФГБУ «Научный Центр Здоровья Детей», и др. *Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации*. — М.: Педиатр; 2016. — 35 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskii Soyuz Nutritsiologov, Dietologov i Spetsialistov pishchevoi industrii, FGBU «Nauchnyi Tsentr Zdorov'ya Detei», et al. *Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detei v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiiskoi Federatsii*. Moscow: Pediatr"; 2016. 35 p. (In Russ).]
41. Басаргина Е.Н. *Хроническая сердечная недостаточность у детей. Пособие для врачей*. — М.; 2008. — 29 с. [Basargina EN. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detei. Posobie dlya vrachei*. Moscow; 2008. 29 p. (In Russ).]
42. Басаргина Е.Н., Леонтьева И.В., Котлукова Н.П., и др. *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации*. — М.: Ассоциация детских кардиологов России; 2010. — 80 с. [Basargina EN, Leont'eva IV, Kotlukova NP, et al. *Diagnostika i lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u detei i podrostkov. Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii; 2010. 80 p. (In Russ).]
43. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1098–1102. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170230052007.
44. Гандаева Л.А. *Нарушения нутритивного статуса и возможные пороки сердца, осложненными хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук*. — М.; 2016. — 24 с. [Gandaeva LA. *Narusheniya nutritivnogo statusa i vozmozhnosti ego korrektsii u detei s kardiomiopatiyami i vrozhennymi porokami serdtsa, oslozhnennymi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu*. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 24 p. (In Russ).]
45. Anderson JB, Marino BS, Irving SY, et al. Poor post-operative growth in infants with two-ventricle physiology. *Cardiol Young*. 2011;21(4):421–429. doi: 10.1017/S1047951111000229.
46. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9.
47. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
48. Vriezina SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304–1315. doi: 10.1056/NEJMoa1404172.
49. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1295–1303. doi: 10.1056/NEJMoa1400697.
50. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease-update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1038–1054. doi: 10.1111/apt.13163.
51. *Неонатальная неврология* / Под ред. Студеникина В.М., Шамансурова Ш.Ш. — М.: Медфорум; 2014. 480 с. [Neonatal'naya nevrologiya. Ed by Studenikin V.M., Shamansurov Sh.Sh. Moscow: Medforum; 2014. 480 p. (In Russ).]
52. Союз педиатров России. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с диффузной мышечной гипотонией* [интернет]. — М.; 2015. 17 с. [Soyuz pediatrov Rossii. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s posledstviyami perinatal'nogo porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy s diffuznoi myshechnoi gipotoniei*. Moscow; 2015. 17 p. (In Russ).] [доступ от 21.03.2012]. Доступ по ссылке <http://vodkb.ru/images/docs/feddoc/pep.pdf>.
53. Полевиченко Е.В., Кумирова Э.В. *Основы организации питания педиатрических паллиативных пациентов. Пособие для педиатров*. — М.; 2016. С. 58. [Polevichenko EV, Kumirova EV. *Osnovy organizatsii pitaniya pediatricheskikh palliativnykh patsientov. Posobie dlya pediatrov*. Moscow; 2016. p. 58. (In Russ).]

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, О.Л. Ломакина¹, А.В. Карасёва¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт переключения на второй ингибитор TNF α пациентки с тяжелым течением юношеского полиартрита и резистентностью к первому TNF-блокатору¹

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, 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:** 01.08.2017 г., **принята к печати:** 28.08.2017 г.

Представлен случай тяжелого прогрессирующего течения полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, дебютировавшего в раннем возрасте, рефрактерного к терапии метотрексатом, циклоспорином и глюкокортикостероидами. Клинический пример демонстрирует, что переключение на второй ингибитор фактора некроза опухоли альфа в случае развития вторичной резистентности к первому препарату из этой группы обеспечивает восстановление терапевтического эффекта и не сопровождается серьезными нежелательными явлениями. Через 6 мес после переключения на адалимумаб вследствие «ускользания» эффекта этанерцепта у пациентки купировались воспалительные изменения и значительно увеличился объем движений в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Через 1 год была констатирована ремиссия заболевания. Ребенку удалось полностью отменить глюкокортикостероиды для перорального приема. Длительность ремиссии суставного синдрома составила 3 года. Нежелательные явления были несерьезными и не стали основанием для отмены препарата.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, адалимумаб, этанерцепт.

(Для цитирования): Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., Ломакина О.Л., Карасёва А.В. Опыт переключения на второй ингибитор TNF α пациентки с тяжелым течением юношеского полиартрита и резистентностью к первому TNF-блокатору. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 314–320. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1778

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatiana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Olga L. Lomakina¹, Anna V. Karaseva¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Experience of Switching to the Second TNF- α Inhibitor in a Patient With Severe Juvenile Polyarthritis and Resistance to the First TNF-Blocker

The article presents a case of a severe progressive course of polyarticular juvenile idiopathic arthritis, debuting at an early age, refractory to the therapy with methotrexate, cyclosporine, and glucocorticosteroids. A clinical example demonstrates that switching to the second TNF- α inhibitor in the case of developing secondary resistance to the first drug from this group provides restoration of the therapeutic effect and is not accompanied by serious adverse events. Six months after switching to adalimumab, due to the «escape» of the effect of etanercept, the inflammatory changes in the patient were reversed; the volume of movements in the joints increased, and the laboratory parameters of the disease activity were normalized. After 1 year, there was a remission of the disease. The child managed to completely eliminate glucocorticosteroids for oral ingestion. The duration of the joint syndrome remission was 3 years. Adverse events were not serious and did not become a basis for drug withdrawal.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological preparations, adalimumab, etanercept.

(For citation): Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Denisova Rina V., Lomakina Olga L., Karaseva Anna V. The Experience of Switching to the Second TNF- α Inhibitor in a Patient With Severe Juvenile Polyarthritis and Resistance to the First TNF-Blocker. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 314–320. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1778

¹ Раздел «Обсуждение» содержит фрагменты диссертационного исследования Т.М. Дворяковской (Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2015. [Bzarova TM. Inhibitory faktora nekroza opukholi al'fa v lechenii yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)] Доступно по: http://www.nczd.ru/sites/default/files/pdfs/diss_bzarova.pdf. Ссылка активна на 25.08.2017).

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — полигенное, мультифакториальное, иммуоагрессивное заболевание [1]. Одним из наиболее тяжелых вариантов ЮИА является юношеский полиартрит (серонегативная форма).

Многие годы основными препаратами для лечения ЮИА были нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды (ГКС) и иммунодепрессанты [2]. Внедрение в детскую ревматологическую практику таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысило эффективность лечения, увеличило вероятность достижения ремиссии заболевания и обеспечило повышение качества жизни детей, страдающих ЮИА [3].

В связи с тем, что в патогенезе ЮИА задействовано большое число провоспалительных цитокинов, ГИБП не всегда одинаково эффективны даже у пациентов с одним и тем же вариантом заболевания. У ряда больных развивается «ускользание» эффекта, что часто связывают с образованием нейтрализующих антител. В таких ситуациях возникает вопрос о необходимости переключения на второй ГИБП со схожим или другим механизмом действия [4].

Представленный клинический случай демонстрирует сложность лечения агрессивного полиартрита: резистентность к стандартной противоревматической терапии нестероидными противовоспалительными средствами, метотрексатом и внутрисуставными ГКС, хороший первичный эффект ингибитора фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α этанерцепта, а в дальнейшем — его «ускользание», а также высокую эффективность переключения на второй TNF-блокатор — адалимумаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., возраст 10 лет 11 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, ранее — Научный центр здоровья детей, Москва) с августа 2013 г. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3210 г, длина тела — 50 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Из родильного дома девочка была выписана на 4-е сут жизни. До 1,5 мес находилась на грудном, далее на смешанном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю до возраста 2 лет. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа, очаговая пневмония. Наследственный анамнез по ревматическим заболеваниям не отягощен.

Девочка заболела в июле 2008 г., в возрасте 2 лет, когда после перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и припухлость в области коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; ребенок отказывался ходить. По месту жительства пациентка была проконсультирована ревматологом и госпитализирована в стационар с диагнозом «Реактивный артрит». В клиническом анализе крови: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 55 мм/ч (норма до 20), гипохромная анемия (Hb 90 г/л, норма 110–140), лейкоцитоз (число лейкоцитов $13,5 \times 10^9$ /л, норма $5,2 - 10,8 \times 10^9$ /л). В стационаре девочка получала нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия и антибиотик цефотаксим, компрессы с диметилсульфоксидом. Эффекта от терапии не было. Ребенку установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит», назначена терапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут (0,4 мг/кг массы тела) и метотрексатом в дозе 2,5 мг/нед (7,5 мг/м² поверх-

ности тела) внутримышечно. На фоне лечения купировались воспалительные изменения, восстановился объем движений в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности. В связи с ремиссией болезни в течение 6 мес преднизолон был отменен. После 1,5 лет ремиссии (до 2011 г.) мама пациентки самостоятельно отменила метотрексат. Безлекарственная ремиссия болезни продолжалась в течение 13 мес.

В марте 2012 г. у девочки вновь появились островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных и в мелких суставах кистей и стоп, а также утренняя скованность длительностью 3 ч. Девочка была повторно госпитализирована в специализированный стационар. В клиническом анализе крови было зарегистрировано повышение СОЭ до 48 мм/ч, в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 45 мг/л (норма до 5), ревматоидный фактор отрицательный. По данным ультразвукового исследования выявлены признаки синовита коленных суставов, теносиновита латеральной группы мышц голеностопных суставов. Ребенку подтвержден диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору». Возобновлена терапия метотрексатом в дозе 10 мг/м² в неделю (7,5 мг/нед), нестероидными противовоспалительными средствами, назначены циклоsporин в дозе 50 мг/сут (3,8 мг/кг), а также метилпреднизолон в дозе 8 мг (0,8 мг/кг по преднизолону). В связи с отсутствием эффекта от терапии девочка была направлена в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Впервые в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей ребенок поступил в августе 2013 г., через 5 лет от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет генерализованного суставного синдрома. При физикальном обследовании выявлены экссудативные изменения, боль и ограничение движений в коленных, голеностопных, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей и стоп; болезненность и нарушение функции в локтевых, плечевых и тазобедренных суставах. Девочка практически не ходила, не могла сесть на корточки, собрать пальцы в кулак; в коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Ребенок самостоятельно себя не обслуживал, длительность утренней скованности составляла более 3 ч.

В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (Hb 105 г/л), умеренный лейкоцитоз (число лейкоцитов $15,4 \times 10^9$ /л) и тромбоцитоз (число тромбоцитов 489×10^9 /л, норма $170 - 380 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ до 32 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации СРБ до 35 мг/л. Ревматоидный и антинуклеарный фактор отрицательные (табл.). Девочка была в срочном порядке проконсультирована офтальмологом. По результатам осмотра щелевой лампой признаков увеита не обнаружено. По данным рентгенологического обследования: сужение суставных щелей в лучезапястных, межзапястных, запястно-пястных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов обеих кистей, эрозии суставных поверхностей и околосуставной остеопороз. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования девочке подтвержден диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору (МКБ-10: M08.3)», по классификации ILAR: «Ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный».

Учитывая начало заболевания в раннем возрасте, агрессивное течение ЮИА, быстро прогрессирующий генерализованный суставной синдром, наличие костно-хря-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни пациентки В., 10 лет 11 мес, на фоне терапии адалимумабом

Table. Dynamics of clinical and laboratory parameters of the disease activity in a patient during adalimumab therapy

Показатель	До введения этанерцепта	До введения адалимумаба	На фоне терапии адалимумабом, нед						
			2	26	52	78	104	130	156
Длительность утренней скованности, мин	180	120	20	10	10	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	50	40	34	14	6	6	2	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	50	40	28	0	0	0	0	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	32	12	8	14	6	2	2	2	2
С-реактивный белок, мг/л	35	7,5	4,8	1,08	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,11	3,99	4,2	4,53	4,5	4,4	4,59	4,2	4,4
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	489	354	340	333	340	290	308	292	305
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	15,4	12,2	10,8	11,3	10,2	8,8	11,0	10,4	9,8
Гемоглобин, г/л	105	123	128	128	125	128	130	132	130
Рост, см	101	103	103	110	117	120	123	127	133
Масса тела, кг	12,9	14,5	15,0	17,0	19,5	21,5	22,4	23,0	25,5

щевой деструкции и выраженной функциональной недостаточности, резистентность к повторно назначенным ГКС и метотрексату в комбинации с циклоспорином, у пациентки имелись показания для назначения ГИБП. Необходимо отметить, что девочка получала ГКС, что увеличивало риск развития низкорослости, гормонозависимости и гормонорезистентности и являлось основанием для срочной коррекции терапии. В этот период в Российской Федерации было зарегистрировано два ингибитора TNF по показаниям «Ювенильный идиопатический артрит» — адалимумаб с возраста 4 лет и этанерцепт с возраста 2 лет. Выбор был сделан в пользу этанерцепта, эффективность и безопасность которого показаны в международных исследованиях [5]. Перед назначением блокатора TNF ребенку были выполнены компьютерная томография грудной полости, реакция Манту и Диаскинтест. По результатам обследования туберкулезный процесс исключен. Этанерцепт вводили подкожно, в дозе 0,8 мг/кг 1 раз/нед. Аллергической реакции на препарат не зарегистрировано. Девочка продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м² в неделю, метилпреднизолон в дозе 0,8 мг/кг. Уже через 1 нед от начала терапии отмечена положительная динамика: длительность утренней скованности уменьшилась до 30 мин. Спустя 2 нед значительно уменьшилась выраженность воспалительных изменений, увеличился объем движений в коленных и голеностопных суставах, однако сохранялись экссудативные изменения в межфаланговых суставах пальцев кистей и стоп. По данным лабораторных исследований показатель СОЭ снизился до 22 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до 15,8 мг/л. Девочка вновь начала ходить. После второй инъекции этанерцепта ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства под контролем педиатра, ревматолога и офтальмолога и постепенному снижению дозы метилпреднизолона — по 0,5 мг каждые 2 нед. По данным медицинской документации, через 4 мес от начала лечения этанерцептом на фоне снижения дозы метилпреднизолона до 2 мг/сут у пациентки вновь появились воспалительные изменения и ограничение движений в суставах, длительность утренней скованности увеличилась до 4 ч.

В июле 2014 г. девочка была в срочном порядке повторно госпитализирована в ревматологическое отделение

НМИЦ здоровья детей для обследования и решения вопроса о коррекции терапии. При поступлении отмечался генерализованный суставной синдром. Воспалительные изменения, боль и ограничение функции были выявлены в коленных, голеностопных, пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах обеих кистей; боль и ограничение движений — в локтевых, лучезапястных и тазобедренных суставах (рис. 1 А–В). Ребенок не мог самостоятельно себя обслуживать — требовался уход матери; длительность утренней скованности составляла более 2 ч. В связи с длительным приемом ГКС пациентка отставала от своих сверстников в росте (рост ниже 10-го перцентиля).

В клиническом анализе крови при поступлении патологических отклонений не выявлено: Hb 123 г/л, число лейкоцитов $12,2 \times 10^9/л$, число тромбоцитов $354 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: незначительное повышение сывороточной концентрации СРБ — до 7,5 мг/л, тесты на ревматоидный и антинуклеарный фактор отрицательные (см. табл.). В связи с прогрессированием суставного синдрома, развитием вторичной резистентности к терапии этанерцептом и метотрексатом для предотвращения прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов, уменьшения степени инвалидизации и улучшения качества жизни пациентки было принято решение об отмене этанерцепта и переключении на второй ингибитор TNF α — человеческие моноклональные антитела к TNF α адалимумаб. Адалимумаб вводили в дозе 24 мг/м² 1 раз/нед подкожно. После первой инъекции препарата значительно уменьшились болевой синдром и воспалительные изменения в суставах. Побочные эффекты после введения адалимумаба не зарегистрированы. После второй инъекции препарата пациентка была выписана с рекомендациями продолжить терапию адалимумабом и метотрексатом по месту жительства под контролем ревматолога, педиатра и офтальмолога. К очередной госпитализации в клинику в ноябре 2014 г. (через 6 мес лечения) удалось полностью отменить метилпреднизолон. При осмотре у пациентки не выявлено воспалительных изменений в суставах; болевой синдром купировался; движения в коленных, голеностопных и локтевых суставах полностью восстановились; сохранялось ограничение движений в тазобедренных, лучезапястных и проксимальных межфаланговых суставах кистей рук.

Рис. 1. Состояние пациентки В. при повторной госпитализации в НМИЦ здоровья детей (2014 г.)
Fig. 1. The state of patient V. on rehospitalization to the NSPCCH in 2014



Примечание. А — функциональная способность тазобедренных суставов; Б — функциональная способность коленных суставов; В — воспалительные изменения в мелких суставах кистей.

Note. A — Functional capacity of hip joints; Б — Functional capacity of knee joints; B — Inflammatory changes in small hand joints.

Рис. 2. Состояние пациентки В. на фоне лечения адалимумабом (2017 г.)
Fig. 2. The state of patient V. during adalimumab therapy (2017)



Примечание. А — функциональная способность тазобедренных суставов; Б — функциональная способность коленных суставов; В — функциональная способность мелких суставов кистей.

Note. A — Functional capacity of hip joints; Б — Functional capacity of knee joints; B — Inflammatory changes in small hand joints

Таким образом, спустя 6 мес терапии адалимумабом у пациентки была зарегистрирована стадия неактивной болезни [6], удалось преодолеть гормонозависимость и гормонорезистентность, девочка вновь начала расти (за 6 мес выросла на 7 см). Пациентка регулярно (каждые 6 мес) госпитализировалась в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей, обострения заболевания не зарегистрированы. Во время пребывания в стационаре девочке проводились курсы реабилитации, что позволило восстановить функции пораженных суставов. В течение 3 лет пациентка продолжала получать адалимумаб в комбинации с метотрексатом. Последняя госпитализация состоялась в июле 2017 г. Лекарственная ремиссия болезни сохраняется уже на протяжении 3 лет, о чем свидетельствуют отсутствие увеита, утренней скованности, суставов с активным артритом (рис. 2 А–В), а также нормальные лабораторные показатели активности болезни (см. табл.) [6]. С момента первой госпитализации девочка выросла на 30 см, что соответствует 50-му перцентилю. С момента назначения адалимумаба у пациентки были зарегистрированы такие нежелательные явления, как острые респираторные инфекции (не чаще 4 раз в год) и острый гастроэнтерит (2 раза). Местных аллергических реакций на введение адалимумаба родители ребенка не отмечали, однако девочка жаловалась на боль в месте инъекции при введении препарата в живот. Инъекции в плечо ребенком переносились лучше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адалимумаб — полностью гуманизованное рекомбинантное IgG-моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранной и растворимой формами TNF α

без присоединения к TNF β [7, 8]. В мире имеется положительный опыт применения адалимумаба в лечении ревматических заболеваний [9–11], в т.ч. юношеского полиартрита, включая результаты рандомизированных клинических исследований [12–14].

Первые результаты применения адалимумаба в детской ревматологической практике были представлены D. Lovell и соавт. [15]. Было проведено многоцентровое открытое исследование в которое включены 177 пациентов с ЮИА в возрасте от 4 до 17 лет. Все дети были с полиартрикулярным суставным синдромом. Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость адалимумаба [15]. Позже теми же авторами были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивали эффективность и безопасность лечения адалимумабом и адалимумабом в сочетании с метотрексатом у пациентов с ЮИА [15, 16]. Уже через 2 нед лечения 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) было зарегистрировано у 67%, через 4 нед — у 77% больных. Через 16 нед от начала терапии 30% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто у 88% детей, получавших адалимумаб, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом [15]. Высокую эффективность адалимумаба подтверждают и результаты более поздних исследований [17–19].

В НМИЦ здоровья детей также было проведено многоцентровое наблюдательное сравнительное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности длительной терапии адалимумабом в сочетании

с иммунодепрессантами у пациентов с ЮИА без системных проявлений [18]. Пациенты получали метотрексат ($n = 200$) и адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами ($n = 215$). Оценку эффективности терапии проводили с использованием педиатрических критериев АКР_{педи} и критериев ремиссии С. Wallace на протяжении 5 лет. Было показано, что комбинированная терапия адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем лечение классическим иммунодепрессантом метотрексатом. Через 1 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано соответственно у 87/54/25% наблюдаемых, получавших адалимумаб. Спустя 6 мес показатель АКР_{педи} 30/50/70 составил уже 93/89/76 и 63/57/47% в условиях терапии адалимумабом с иммунодепрессантами и метотрексатом соответственно. Адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами в более короткие сроки, чем метотрексат, индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию: через 5 (3; 8) и 12 (6; 18) мес соответственно. Через 6 и 12 мес наблюдения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 43 и 47% больных, лечившихся адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами, и у 9 и 38% пациентов, получавших терапию метотрексатом [18].

В представленном нами клиническом примере показано, что, несмотря на длительно текущее заболевание, генерализованный суставной синдром, выраженную инвалидизацию, неэффективность метотрексата, его комбинации с циклоспорином А и ГКС, вторичную резистентность к этанерцепту, пациентка хорошо отвечает на терапию адалимумабом. Уже после первой инъекции препарата значительно уменьшились выраженность болевого синдрома и воспалительные изменения в суставах. Через 6 мес лечения была зарегистрирована стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace [6].

Одним из самых актуальных в настоящее время остается вопрос переключения на второй ГИБП при первичной или вторичной неэффективности, непереносимости ГИБП или ускользании эффекта после его отмены. У нашей пациентки при первичном хорошем ответе на этанерцепт через 1 год от начала лечения развилась вторичная неэффективность. Перед нами стоял вопрос о переключении на второй ингибитор TNF α или препарат с другим механизмом действия.

Данных литературы об эффективности и безопасности переключения с одного биологического препарата на другие недостаточно. В настоящее время большинство авторов признает, что основным методом преодоления неэффективности первого ингибитора TNF α является переключение на второй антагонист TNF α [19, 20]. В имеющихся публикациях показано, что пациенты с неэффективностью или непереносимостью одного биологического препарата могут отвечать на другой, особенно при наличии хорошего ответа на первый препарат [21–23]. Во многих исследованиях различий в эффективности первого и второго препаратов не обнаружено [24–26]. Также опубликованы результаты исследования, доказывающие преимущества перехода на препарат с другим механизмом действия [19].

Для ревматологов Западной Европы переключение пациентов на другой ингибитор TNF α — обычная практика. Так, у 42–67% больных ревматоидным артритом, вошедших в регистр DREAM², первый ингибитор TNF α был заменен на второй препарат этой же группы [27]. В испанском регистре BIOBADASER³ переключение на второй ингибитор TNF α выполнено у 385 взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Большинство больных успешно переводили с инфликсимаба на другой препарат, хотя ответ на лечение вторым ингибитором TNF α зачастую был неполным [28].

Исследование S. Bombardieri и соавт. по оценке эффективности и безопасности адалимумаба среди 899 пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавших инфликсимаб или этанерцепт, продемонстрировало 20% улучшение по критериям АКР у 57%, 50% улучшение — у 32%, 70% улучшение — у 13% больных [23].

По данным британского регистра BSRBR⁴, из 6739 взрослых с ревматоидным артритом 856 (13%) были переключены на второй TNF-блокатор в среднем через 15 мес терапии первым препаратом: 59% — в связи с неэффективностью, 41% — с связи с непереносимостью первого ингибитора TNF α . Было показано, что у 73% больных лечение вторым TNF α -блокатором было успешно продолжено на протяжении всего периода наблюдения [21].

В педиатрической ревматологии имеются лишь единичные исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность переключения на второй и третий ГИБП [18, 20, 29]. Так, в исследовании P. Tujjala и соавт. большинство больных были переключены с этанерцепта на инфликсимаб и наоборот (77%), еще 15 (21%) детей — на адалимумаб. Выживаемость терапии этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом в качестве второго ГИБП составила 84, 58 и 73% через 6 мес и 60, 58 и 66% — через 12 мес лечения. Из всех пациентов с ЮИА, которым первый препарат был отменен по причине побочных эффектов или неэффективности, около половины детей смогли продолжить лечение вторым ингибитором TNF до конца наблюдения (12 мес) [29].

В 2013 г. по данным Нидерландского национального регистра ABC был опубликован отчет об эффективности и безопасности второго и третьего биологического агента после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [20]. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 мес. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 мес после переключения на второй препарат 47% пациентов продолжали лечиться, а 51% были переключены на третий ГИБП [20, 30, 31].

В НМИЦ здоровья детей также было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности переключения на второй ингибитор TNF α [32]. Результаты показали, что такое изменение терапии обеспечило преодоление первичной, вторичной и парциальной неэффективности первого препарата, а также восстановление эффекта в случае его ускользания после прекращения лечения первым ГИБП в связи с длительной стойкой ремиссией почти у 70% больных. Переключение на второй ингибитор TNF α не сопровождалось повышением частоты развития нежелательных явлений. Лечение вторым TNF-блокатором

² Голландский регистр DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry) ориентирован на повседневную клиническую практику и оценку частоты назначения и эффективности ингибиторов TNF адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба при ревматоидном артрите.

³ Испанский реестр нежелательных событий биологической терапии при ревматических заболеваниях BIOBADASER (Spanish Registry for Adverse Events of Biological Therapy in Rheumatic Diseases).

⁴ Целью Британского регистра BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register) является мониторинг пациентов с ревматоидным артритом, принимающих генно-инженерные биологические препараты.

хорошо переносили 58% пациентов, нежелательные явления были зарегистрированы в 42% случаев. В этом исследовании также был проведен подробный анализ эффективности терапии в зависимости от причины отмены первого препарата. Кумулятивный процент выживаемости терапии вторым ингибитором TNF α через 14 мес составил 73% у пациентов с первичной неэффективностью первого ГИБП, 82% — у больных с вторичной неэффективностью, 82% — у лиц с ремиссией болезни на фоне первого блока TNF α и обострением после его отмены [32].

На основании результатов представленных исследований нами и был сделан выбор в пользу адалимумаба у девочки с вторичной неэффективностью этанерцепта. Данные М. Trachana и соавт. и результаты исследования, проведенного в нашей клинике, помимо высокой эффективности адалимумаба показали его гормоносберегающий эффект. По данным М. Trachana и соавт., ГКС были отменены через полгода от начала исследования у 5 из 11 пациентов [17]. В исследовании, проведенном в НИИЦ здоровья детей, высокая терапевтическая эффективность адалимумаба позволила воздержаться от назначения преднизолона *de novo* и повышения его суточной дозы у больных, получавших этот препарат; снизить дозу пероральных ГКС у 20% и отменить их у 5% пациентов; прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГКС всем пациентам [18].

В нашем клиническом наблюдении высокоэффективная терапия адалимумабом дала возможность полностью отменить преднизолон для перорального приема, что позволило ребенку восстановить темпы роста, избежать развития тяжелых осложнений терапии ГКС (стероидного ожирения, катаракты, артериальной гипертензии, остеопороза и др.). Кроме того, переключение на второй ингибитор TNF α не привело к повышению частоты развития нежелательных явлений: все они были нетяжелыми и не требовали прекращения лечения.

В немногочисленных исследованиях безопасности адалимумаба с участием детей было показано, что адалимумаб хорошо переносился пациентами с ЮИА. Наиболее частым побочным эффектом лечения были инфекции (в основном острые респираторные) [16, 18, 33].

Необходимо обсудить вопрос эффективности и безопасности длительного применения адалимумаба. К настоящему моменту наша пациентка получает адалимумаб в течение 3 лет. За это время не отмечено ни обострений болезни, ни серьезных нежелательных явлений. Безопасность длительного применения адалимумаба подтверждается рядом других исследований [18, 34].

В крупнейшем многоцентровом (448 исследовательских центров в 12 странах) открытом исследовании адалимумаба ReAct продолжительное наблюдение за пациентами с ревматоидным артритом в открытой фазе исследования показало, что первоначально достигнутый клинический эффект сохранялся на фоне поддерживающей терапии адалимумабом на протяжении 7 лет [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — С. 387–420. [Baranov AA. *Pediatrics. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. p. 387–420. (In Russ).]
2. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
3. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005;294(13):1671–1684. doi: 10.1001/jama.294.13.1671.

Исследование, проведенное в НИИЦ здоровья детей, показало, что длительное применение адалимумаба не приводит к снижению эффективности и увеличению частоты развития нежелательных явлений. Переключение на второй TNF-блокатор сопровождалось значимым снижением частоты развития нежелательных явлений (инъекционные реакции, инфекции дыхательных путей, герпетическая инфекция и нейтропения) [18]. Результаты шестилетнего исследования D. Lovell и соавт. также убедительно продемонстрировали высокую эффективность длительной терапии адалимумабом. С увеличением длительности применения препарата, особенно в комбинации с метотрексатом, эффект адалимумаба не снижался [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует эффективность и безопасность назначения второго ингибитора TNF α адалимумаба у пациентки с ранним дебютом юношеского полиартрита, неэффективностью терапии метотрексатом, циклоспорином, глюкокортикоидами и развитием вторичной резистентности к первому ингибитору — этанерцепту. Комбинированная терапия ингибитором TNF α и метотрексатом позволяет достичь ремиссии артрита, восстановления функции в суставах; предотвращает прогрессирование инвалидизации; позволяет преодолеть гормонозависимость и гормонорезистентность и не сопровождается серьезными нежелательными явлениями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева, Р. В. Денисова — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Дворяковская — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Novartis.

О. Л. Ломакина и А. Н. Карасёва подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva, Rina V. Denisova — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Tatiana M. Dvoryakovskaya — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Novartis.

Olga L. Lomakina and Anna V. Karaseva confirmed the absence of a reportable conflict of interests

ORCID

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

4. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2392–2401. doi: 10.1002/art.10444.
5. Dore RK. Clinical utility of etanercept in the treatment of arthritides in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2014;5:35–48. doi: 10.2147/AHMT.S38909.
6. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.

7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — № 2 — С. 163–169. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163–169. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
8. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л., и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // *Терапевтический архив*. — 2012. — Т. 84. — № 8 — С. 22–28. [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. The efficiency and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis unresponsive to standard therapy: Russian national study results. *Ter Arkh*. 2012;84(8):22–28. (In Russ).]
9. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (Ремарка) // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — № 2 — С. 117–125. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–125. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
10. Magli A, Forte R, Navarro P, et al. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(6):1601–1606. doi: 10.1007/s00417-013-2275-x.
11. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1 year follow up data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–79. doi: 10.3899/jrheum.120583.
12. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — № 1 — С. 78–93. [Michels H, Nikishina IP, Fedorov ES, Salugina SO. Gene engineering biological therapy for juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(1):78–93. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2011-873.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — № 6 — С. 609–622. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–622. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-18-31.
14. 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.
15. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Preliminary data from the study of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):S436–S437.
16. Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:185–185.
17. Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Pardalos G, et al. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):101–107. doi: 10.3109/03009742.2010.517546.
18. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., и др. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 464–476. [Alexeeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of adalimumab long-term administration with immunosuppressants at juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):464–476. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1385.
19. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1417–1423. doi: 10.1002/art.22520.
20. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):721–727. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.
21. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):13–20. doi: 10.1002/art.22331.
22. Bennett AN, Peterson P, Zain A, et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(8):1026–1031. doi: 10.1093/rheumatology/keh673.
23. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1191–1199. doi: 10.1093/rheumatology/kem091.
24. Brocq O, Albert C, Roux C, et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients. *Joint Bone Spine*. 2004;71(6):601–603. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.07.009.
25. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):257–260. doi: 10.1136/ard.2005.039099.
26. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(5):353–358. doi: 10.1080/03009740510026887.
27. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1229–1234. doi: 10.1136/ard.2007.083675.
28. Gomez-Reino JJ, Carmona L; Group BIOBADASER. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29. doi: 10.1186/ar1881.
29. Tynjala P, Vahasalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):552–557. doi: 10.1136/ard.2007.087130.
30. Otten MH, Anink J, Prince FHM, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1379–1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641.
31. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1806–1812. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201991.
32. 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.
33. 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.
34. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
35. Lovell DJ, Ruperto N, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):S99.

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1779

А.В. Карасёва¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}

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

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

Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, 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: 01.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

321

Представлен случай полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Ребенку был назначен ингибитор фактора некроза опухоли α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела 2 раза/нед. Лечение этанерцептом индуцировало ремиссию заболевания, обеспечило восстановление функции в суставах. Предикторами хорошего ответа на этанерцепт являлись младший возраст, непродолжительное течение заболевания, применение малого числа иммунодепрессантов до назначения этанерцепта, отсутствие сопутствующего применения глюкокортикостероидов, отсутствие увеита.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, этанерцепт предикторы ответа.

(Для цитирования: Карасёва А. В., Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М. Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 321–325. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1779)

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в воз-

расте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 нед, при исключении другой патологии суставов [1, 2]. ЮИА является одним из наиболее распространенных аутоагрессивных заболеваний костно-мышечной системы в детском возрасте [3, 4]. Болезнь требует своевременного лечения, поскольку часто приводит

Anna V. Karaseva¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Successful Use of Etanercept in a Patient With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis With an Overview of the Predictors of a Good Response to Ongoing Therapy

The article presents a case of polyarticular juvenile idiopathic arthritis resistant to methotrexate therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The child was prescribed a tumor necrosis factor- α inhibitor etanercept at a dose of 0.4 mg/kg body weight 2 times/week. The treatment with etanercept induced remission of the disease, ensured the function restoration in the joints. The predictors of a good response to etanercept were the younger age, the short course of the disease, the use of a small number of immunosuppressants before prescription of etanercept, the absence of concomitant use of glucocorticosteroids, and the absence of uveitis.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, therapy, etanercept, response predictors.

(For citation: Karaseva Anna V., Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M. Successful Use of Etanercept in a Patient With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis With an Overview of the Predictors of a Good Response to Ongoing Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 321–325. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1779)

к инвалидизации, снижению качества жизни детей и их семей [4].

Первая линия терапии для детей с ЮИА без системных проявлений обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также болезньюмодифицирующий противоревматический препарат, в частности метотрексат [5]. Детям, которые не отвечают на терапию или не переносят метотрексат, могут быть назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Фактор некроза опухоли (ФНО) α был первым цитокином, роль которого в качестве мишени для лечения ГИБП была доказана при воспалительных заболеваниях суставов [6]. Этанерцепт стал первым из анти-ФНО препаратов [7]. Эффективность ингибиторов ФНО α этанерцепта и адалимумаб при ЮИА подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, в которых более 70% пациентов достигли 30% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [8, 9].

Рис. 1, А. Общий вид ребенка до терапии этанерцептом

Fig. 1, A. General appearance of the child before etanercept therapy



Рис. 1, Б. Общий вид ребенка спустя 1 год терапии этанерцептом

Fig. 1, B. General appearance of the child after 1 year of etanercept therapy



Рис. 2, А. Функциональная способность коленного сустава до терапии этанерцептом

Fig. 2, A. Functional capacity of the knee joint before etanercept therapy



Рис. 2, Б. Функциональная способность коленного сустава спустя 1 год терапии этанерцептом

Fig. 2, B. Functional capacity of the knee joint after 1 year of etanercept therapy



Рис. 3, А. Вид межфаланговых суставов до терапии этанерцептом

Fig. 3, A. Appearance of interphalangeal joints before etanercept therapy



Рис. 3, Б. Вид межфаланговых суставов спустя 1 год терапии этанерцептом

Fig. 3, B. Appearance of interphalangeal joints after 1 year of etanercept therapy



Несмотря на то, что более широкое использование ГИБП обеспечило достижение 70 и 90% улучшения по критериям АКР_{педи}, до сих пор в большом числе случаев не удается достичь минимальной активности заболевания и клинической ремиссии [8]. Это определяет актуальность изучения предикторов ответа на проводимую противоревматическую терапию [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М., возраст 4,5 года, наблюдается в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва, ранее — НЦЗД РАМН) с февраля 2014 г. Страдает юношеским полиартритом: серонегативным, М08.3 — по классификации МКБ-10; полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, негативный по ревматоидному фактору (РФ) — по классификации ILAR (2007).

Девочка больна с октября 2013 г. (с возраста 1 года 5 мес), когда без видимой причины в течение 3 сут отмечалась лихорадка до 39,2°C с последующим присоединением боли в правом коленном суставе, утренней скованности, хромоты. По месту жительства педиатром установлен диагноз «Реактивный артрит». Получала антибактериальные препараты и НПВП. Эффекта от терапии не было, у девочки прогрессировал суставной синдром, в процесс были вовлечены левый коленный, голеностопные суставы, проксимальные межфаланговые суставы обеих рук. В ноябре 2013 г. госпитализирована в кардиологическое отделение краевой клинической больницы, где был установлен диагноз «Юношеский артрит, полиартикулярный вариант». Был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Выписана спустя 1 нед от начала лечения. После выписки на фоне терапии метотрексатом в течение 1 мес состояние ребенка улучшилось, купировались экссудативные проявления, боль в суставах, однако в последующем вновь отмечено прогрессирование суставного синдрома, девочка отказывалась ходить.

В связи с неэффективностью терапии метотрексатом в феврале 2014 г. пациентка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН (НМИЦ здоровья детей). При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое ввиду выраженной функциональной недостаточности. Девочка не ходила, в коленных, голеностопных, проксимальных межфаланговых суставах обеих рук отмечались экссудативно-пролиферативные изменения, боль, сгибательные контрактуры, ограничение движений (рис. 1–3, А). Длительность утренней скованности составляла 5 ч.

Девочке было проведено полное лабораторно-инструментальное исследование в соответствии с клиническими рекомендациями [9, 11]. Выявлено незначительное повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 13,08 мг/л (норма до 5). Показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) соответствовал референсным значениям (10 мм/ч, норма до 20). По результатам компьютерной томографии коленных суставов костно-деструктивных изменений не обнаружено. При проведении магнитно-резонансной томографии коленных суставов установлена картина умеренного синовита, а также выраженного неравномерного утолщения синовиальной оболочки (паннус) с двух сторон. Офтальмологом исключен увеит. На основании результатов обследования подтвержден диагноз «Юношеский полиартрит, серонегативный».

Учитывая отсутствие улучшения в состоянии пациентки в течение 3 мес лечения метотрексатом, прогрессирующий суставной синдром, в соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями [9, 11] ребенку был назначен ингибитор ФНО α этанер-

цепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза/нед. В связи с тем, что на момент инициации лечения этанерцептом ребенок был младше 2 лет, назначение препарата было вынесено на обсуждение и одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Первая инъекция этанерцепта произведена 05.03.2014 г. Побочных реакций на введение ингибитора ФНО α не зафиксировано. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² внутримышечно продолжена.

Уже на следующий день после первого введения этанерцепта у девочки уменьшились длительность утренней скованности и выраженность болевого синдрома, через 3 сут пациентка начала самостоятельно ходить, в контрольных анализах крови отмечена нормализация концентрации СРБ. Через 1 мес от начала лечения купировались экссудативные изменения в межфаланговых суставах рук, вырос объем движений во всех группах пораженных суставов, значительно увеличилась общая активность ребенка. Спустя 3 мес наблюдения утренняя скованность не превышала 5 мин, практически полностью восстановился объем движений пораженных суставов, что позволило констатировать стадию неактивной болезни [1]. К 9-му мес зарегистрирована лекарственная ремиссия [1]. Через 1 год состояние ребенка оставалось стабильным, обострения заболевания в этот период не зарегистрировано. Согласно АКР_{педи}, через 1 мес лечения этанерцептом было зарегистрировано 30%, к концу 3-го мес — 90% улучшение (табл.) [2].

На фоне лечения этанерцептом на протяжении 1 года девочка стала более активной, купировались экссудативные проявления, значительно увеличился объем движений в пораженных суставах, купировалась утренняя скованность (рис. 1–3, Б); уменьшилась активность болезни согласно оценкам врача и родителей пациентки по визуальной анало-

говой шкале (ВАШ); уровни островоспалительных маркеров крови (СОЭ, СРБ) нормализовались. Повысилась функциональная активность, которая определялась по вопроснику Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ): до начала терапии этанерцептом CHAQ составил 2,25, что говорило о выраженной функциональной недостаточности; на фоне терапии этанерцептом показатель CHAQ составил 1, что свидетельствовало о значительном улучшении функциональной активности ребенка (см. табл.).

Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА у пациентки М. на фоне терапии этанерцептом представлена в табл.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказаны эффективность и безопасность терапии этанерцептом, однако в клинической практике крайне важно достижение минимальной/неактивной стадии болезни при ЮИА, что заставляет искать факторы, позволяющие прогнозировать ответ на терапию ГИБП, в связи с чем появляется все больше научных работ, изучающих предикторы ответа на лечение ГИБП [7, 12, 13].

В нескольких зарубежных обсервационных исследованиях (размер выборки от 61 до 863 пациентов) всесторонне изучали демографические, клинические, лабораторные и генетические факторы, связанные с ответом на терапию этанерцептом у детей с ЮИА [12–14]. Чаще всего исследователи изучали предикторы хорошего ответа на терапию, но в некоторых работах [5, 15] проведен анализ факторов, связанных с отсутствием ответа. К числу предикторов хорошего ответа на терапию были отнесены возраст (лучший ответ у младших детей), оценка функционального состояния детей по вопроснику CHAQ (лучший ответ у лиц с более низким показателем CHAQ в начале лечения этанерцептом), категория ЮИА по ILAR (худший ответ у детей с системным вариантом ЮИА) [2, 7].

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности ювенильного идиопатического артрита у пациентки М. на фоне терапии этанерцептом

Table. Dynamics of clinical and laboratory indices of the activity of juvenile idiopathic arthritis in patient M. during etanercept therapy

Показатели	Длительность терапии этанерцептом, мес					
	До лечения	1	3	6	9	12
Утренняя скованность	5 ч	30 мин	5 мин	Нет	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом, абс.	14	4	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч (норма до 20)	10	2	3	2	2	2
СРБ, мг/л (норма до 5)	13,08	4,32	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	90	52	20	10	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителей), баллы	94	61	23	14	5	5
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	2,25	1,75	1	1	1	1
Улучшение по критериям АКР _{педи} , %	-	30	90	90	90	90
Достижение стадии неактивной болезни/ремиссии по Wallace	-	-	Стадия неактивной болезни	Стадия неактивной болезни	Медикаментозная ремиссия	Медикаментозная ремиссия

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ (от Children Health Assessment Questionnaire) — вопросник для оценки функциональной активности, АКР_{педи} — педиатрические критерии улучшения Американской коллегии ревматологов.

Note. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ВАШ — visual analogue scale, CHAQ (from Children Health Assessment Questionnaire) — questionnaire for evaluation of the functional activity, АКР_{педи} — pediatric criteria for improvement of the American College of Rheumatology.

В немецком регистре BIKER изучена наибольшая группа детей с ЮИА ($n = 863$), получавших этанерцепт [13]. Исследователями был определен ряд факторов, связанных с достижением улучшения по критерию АКР_{педи} 70 через 6 мес лечения: более низкое значение показателя СНАQ, более высокий уровень островоспалительных маркеров крови (СОЭ или СРБ), отсутствие применения глюкокортикостероидов (ГКС) в начале терапии, вариант ЮИА без системных проявлений и более младший возраст [13, 16]. Также обращают на себя внимание предикторы, связанные с прекращением терапии этанерцептом вследствие недостаточного ответа на терапию, — системный вариант ЮИА и хронический передний увеит [12, 15].

Несмотря на эти исследования, между специалистами до сих пор отсутствует консенсус относительно того, связаны ли клинические факторы с ответом на терапию. Абсолютно достоверных предикторов ответа на терапию большинством препаратов не обнаружено ввиду противоречивости полученных результатов. Повтор исследований в разных когортах пациентов и в разных странах крайне важен для описания и понимания спектра ответов, наблюдаемых при лечении этанерцептом. Для создания достоверной модели прогноза прогрессирования заболевания и ответа на терапию ГИБП помимо выявления определенных параметров необходимо изучение полной клинической картины болезни. Такая модель прогноза для каждого типа ЮИА должна быть исследована в условиях клинической практики.

На базе ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей также было проведено исследование, включившее 198 пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших этанерцепт [17]. У всех пациентов производилась оценка возможных предикторов ответа на лечение этанерцептом:

- демографические характеристики (пол, возраст в дебюте заболевания, длительность заболевания до начала терапии);
- вариант ЮИА по классификации ILAR (олигоартрит персистирующий; олигоартрит распространившийся; полиартрит, отрицательный по РФ; полиартрит положительный по РФ, псориатический артрит; энтезитасоцированный артрит);
- показатели активности болезни (число пораженных суставов, индекс функциональной недостаточности по вопроснику СНАQ, оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ, оценка состояния здоровья пациентом или его родителем по ВАШ, длительность утренней скованности, лабораторные показатели — СОЭ, СРБ);
- предшествующая противоревматическая терапия (число иммунодепрессантов и ГИБП), фоновая терапия (пероральные ГКС, НПВП, сульфасалазин, метотрексат). В последующем оценивалась взаимосвязь предикторов ответа и терапии в течение 12 мес:
- в соответствии с критериями улучшения для пациентов детского возраста АКР_{педи} 30/50/70/90, включая общую оценку пациентом или его родителями состояния здоровья, глобальную оценку активности болезни врачом по ВАШ, функциональную способность по вопроснику СНАQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, СОЭ или СРБ (АКР_{педи} 30/50/70/90 означают как минимум 30/50/70 или 90% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением) [18];
- в соответствии с критериями стадии неактивной болезни/ремиссии по С. Wallace (включают отсутствие суставов с активным артритом, системных проявлений в виде лихорадки, воспаления серозных оболочек, сыпи,

спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, увеита, а также нормальные значения СОЭ и СРБ) [1];

- в соответствии с индексом активности ЮИА в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71: включает число суставов с активным артритом, общую оценку пациентом или его родителями состояния здоровья, глобальную оценку активности болезни врачом по ВАШ, показатель СОЭ; пороговое значение < 2 баллов) [14].

По результатам исследования было установлено, что факторами наилучшего ответа на терапию этанерцептом можно считать минимальное число применявшихся иммунодепрессантов (в 46% случаев) и низкий показатель СРБ до назначения этанерцепта, а предиктором низкой эффективности ГИБП является большая (более 2 лет) продолжительность заболевания до начала лечения этанерцептом. Ни один из диагнозов по классификации ILAR среди суставных форм ЮИА не был достоверным предиктором плохого или хорошего ответа на этанерцепт [19]. Следует отметить, что в данном исследовании проанализирована самая многочисленная когорта российских пациентов с ЮИА, получавших этанерцепт.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективное и безопасное лечение пациента этанерцептом, что позволяет на примере данной истории болезни проанализировать предикторы хорошего ответа на терапию в соответствии с результатами представленных исследований.

По результатам нашего исследования с учетом данных мировых литературных источников можно определить совокупность немногочисленных клинических параметров, необходимых для успешного лечения пациентов с ЮИА без системных проявлений. Это младший возраст, непродолжительное течение заболевания и применение малого числа иммунодепрессантов до назначения этанерцепта, отсутствие сопутствующего применения ГКС, отсутствие увеита. Это также подтверждает и описанный клинический пример успешного применения терапии этанерцептом: возраст ребенка при назначении этанерцепта составил 1 год 9 мес, длительность заболевания — 4 мес; ранее в терапии использовались НПВП и метотрексат без применения ГКС; офтальмологом исключен увеит.

Что касается лабораторных данных, в настоящее время результаты исследований противоречат друг другу. В ряде работ указывается, что предиктором хорошего ответа является высокий уровень островоспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) [13, 16]. В других исследованиях, в т. ч. в исследовании, проведенном на базе нашего центра, предиктором хорошего ответа оказался низкий уровень этих показателей [17]. В представленном клиническом случае значения острофазовых показателей воспаления разнонаправленные: концентрация СРБ в сыворотке крови была повышена в 3 раза, а показатель СОЭ находился в пределах нормы.

Учитывая указанные разногласия в результатах исследований, требуется дальнейшее исследование лабораторных показателей в качестве предикторов ответа на терапию ГИБП. В настоящее время идет активное изучение сывороточного содержания кальпротектина (белок S100, MRP8/14) как предиктора ответа на противоревматическую терапию [19]. Однако целью нашей работы являлось в первую очередь определение клинических параметров в качестве факторов, влияющих на успешность лечения ГИБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор ФНО α этанерцепт является эффективным и безопасным препаратом, который обеспечивает достижение значимого улучшения по критериям АКР_{педи} и стадии неактивной болезни/ремиссии по С. Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений. Лишь немногие изученные анамнестические и клинические показатели

являются предикторами хорошего ответа на терапию. Не установлено единственного достоверного предиктора ответа на лечение этанерцептом, однако при сочетании вышеописанных параметров (младший возраст, непродолжительное течение заболевания, применение малого числа иммунодепрессантов до назначения этанерцепта, отсутствие сопутствующего применения ГКС, отсутствие увеита) эффективность применения этанерцепта достаточно высока. Это подтверждает описанный клинический пример: возраст ребенка при назначении этанерцепта составил 1 год 9 мес, длительность заболевания — 4 мес, ранее в терапии использовались НПВП и метотрексат без применения ГКС; офтальмологом исключен увеит.

В настоящее время необходимо продолжение исследований по выявлению факторов, влияющих на ответ при терапии ГИБП. Такие исследования должны привести к персонализированному подходу в выборе лечения у пациентов с ЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена по материалам исследований, проведенных при поддержке компании «Пфайзер».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1991–1994.
- Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum*. 1977; 20(2 Suppl):195–199.
- Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet*. 1998; 351(9107):969–973. doi: 10.1016/s0140-6736(05)60640-x.
- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1093–1101. doi: 10.1002/art.10885.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
- Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5): 840–847. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
- Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–2347. doi: 10.1001/jama.2011.1671.
- 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.
- van Dijkhuizen EH, Wulfraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1996–2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265.

FINANCING SOURCE

The article is based on research supported by Pfizer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Т. М. Дворяковская — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Novartis.

А. В. Карасёва подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving grants for researches from Pfizer, Roche, Novartis.

Anna V. Karaseva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

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

- Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s yunosheskim artritom. Moscow: Soyuz peditrov Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf. Ссылка активна на 18.07.2017.
- Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2): 192–200. doi: 10.3899/jrheum.120842.
- Geikowski T, Becker I, Horneff G; German BIKER Registry Collaborative Study Group. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1245–1249. doi: 10.1093/rheumatology/ ket490.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):635–641. doi: 10.1136/ard.2007.087411.
- Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):189–195. doi: 10.1093/rheumatology/keq308.
- Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):214–221. doi: 10.1093/rheumatology/keq292.
- Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.
- Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2366–2374. doi: 10.1002/art.34373.
- Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:200. doi: 10.1186/s13075-015-0723-1.

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, Н.В. Журкова, К.В. Савостьянов, И.С. Жанин, А.М. Мамедьяров, И.М. Тардова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM): описание клинического случая, подтвержденного мутацией в гене *HINT1*

Контактная информация:

Куренков Алексей Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: alkurenkov@gmail.com

Статья поступила: 21.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM) — сравнительно недавно описанное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *HINT1*. На его долю приходится значимая часть плохо дифференцируемых форм аксональных полинейропатий. Представляем первое в России описание генетически подтвержденного случая ARAN-NM у мальчика 14 лет 11 мес без отягощенного наследственного анамнеза. При обращении у пациента наблюдались прогрессирующая дистальная мышечная слабость, асимметричная деформация стоп, нарушения походки и минимальные проявления нейромиотонии (скованность в пальцах рук). При обследовании выявлены повышение уровня креатинфосфокиназы до 635 Ед/л, нарушение проведения по моторным и, в меньшей степени, сенсорным волокнам периферических нервов (по данным стимуляционной электромиографии, ЭМГ), денервационно-реиннервационные изменения, единичные положительные острые волны, потенциалы фибрилляций, комплексный повторяющийся разряд (по данным игольчатой ЭМГ). При исследовании экзоза определена гомозиготная мутация с.110G>C, p.R37P в экзоне 01 гена *HINT1*, подтвердившая наличие ARAN-NM. Проведено молекулярно-генетическое обследование ближайших родственников пациента. Описанный случай сопоставлен с данными литературы, приведен обзор имеющихся в настоящее время сведений об ARAN-NM. Представлены диагностические критерии заболевания.

Ключевые слова: аксональная нейропатия, ген *HINT1*, ARAN-NM, нейромиотония, периферическая нейропатия с нейромиотонией, наследственная полинейропатия, моторная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тутса 2-го типа.

(Для цитирования: Клочкова О.А., Куренков А.Л., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Жанин И.С., Мамедьяров А.М., Тардова И.М. Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM): описание клинического случая, подтвержденного мутацией в гене *HINT1*. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 326–333. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1780)

Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov, Natalya V. Zhurkova, Kirill V. Savostyanov, Ilya S. Zhanin, Ayaz M. Mamedyarov, Ilona M. Tardova

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

Autosomal Recessive Peripheral Neuropathy With Neuromyotonia (ARAN-NM): Description of a Clinical Case Confirmed by a Mutation in the *HINT1* Gene

Autosomal recessive peripheral neuropathy with neuromyotonia (ARAN-NM) is a relatively newly described disease associated with mutations in the *HINT1* gene. It accounts for a significant part of the poorly differentiated forms of axonal polyneuropathies. We present the first in Russia description of the genetically confirmed case of ARAN-NM in a boy aged 14 years and 11 months without the hereditary-tainted anamnesis. On presentation, the patient experienced progressive distal muscular weakness, asymmetric foot deformity, gait disorders and minimal manifestations of neuromyotonia (stiffness in the fingers). During examination, we detected an increase in the level of creatine phosphokinase up to 635 U/l, a disturbance of conduction of motor and, to a lesser extent, sensory fibers of the peripheral nerves (according to the stimulation electromyography, EMG), denervation-reinnervation changes, single positive acute waves, fibrillation potentials, complex repeated discharge (according to the data of needle EMG). In the study of exome, a homozygous mutation c.110G>C, p.R37P was determined in exon 01 of the *HINT1* gene, which confirmed the presence of ARAN-NM. A molecular-genetic examination of the patient's immediate relatives was carried out. The described case is compared with literature data. An overview of currently available information on ARAN-NM is provided. Diagnostic criteria of the disease are presented.

Key words: axonal neuropathy, *HINT1* gene, ARAN-NM, neuromyotonia, peripheral neuropathy with neuromyotonia, hereditary polyneuropathy, motor neuropathy, Charcot–Marie–Tooth disease type 2.

(For citation: Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L., Zhurkova Natalya V., Savostyanov Kirill V., Zhanin Ilya S., Mamedyarov Ayaz M., Tardova Ilona M. Autosomal Recessive Peripheral Neuropathy With Neuromyotonia (ARAN-NM): Description of a Clinical Case Confirmed by a Mutation in the *HINT1* Gene. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 326–333. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1780)

ВВЕДЕНИЕ

Периферическая нейропатия с нейромиотонией в структуре наследственных полинейропатий

Наследственные периферические нейропатии — клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся мышечной слабостью и гипотрофией, нарушениями чувствительности, как правило, начинающимися с дистальных отделов конечностей и прогрессирующими проксимально [1–3]. В настоящее время мутации, ответственные за развитие наследственных моторно-сенсорных полинейропатий (болезнь Шарко–Мари–Тутса, ШМТ), описаны более чем в 60 генах. Лишь небольшое число этих мутаций имеют специфические клинические проявления [4]. Анализ типа наследования и дебюта заболевания, клинических и электрофизиологических признаков позволяет оптимизировать генетический поиск.

Электромиографическое исследование (ЭМГ) дает возможность дифференцировать демиелинизирующие и аксональные формы болезни ШМТ: при скорости проведения импульса по срединному нерву менее 38 м/с диагностируют ШМТ 1-го типа, более 38 м/с — 2-го типа. Наследственные аутосомно-доминантные демиелинизирующие формы (ШМТ1) — наиболее частые (40–50% случаев); аутосомно-доминантные аксональные формы (ШМТ2) встречаются в 10–15% случаев, равно как и X-сцепленные (ШМТХ) [3]. К более редким формам относят аутосомно-рецессивные демиелинизирующие формы (ШМТ4), аутосомно-рецессивные аксональные нейропатии (AP-ШМТ2) и неклассифицированные промежуточные формы [5, 6]. Около 10% всех случаев ШМТ приходится на разнородную, с клинической и генетической точки зрения, подгруппу дистальных наследственных моторных нейропатий (от англ. distal hereditary motor neuropathy — dHMN или HMN), для которых характерны изолированное аксональное повреждение двигательных волокон без чувствительных нарушений, прогрессирующая дистальная мышечная слабость и атрофия, дегенеративные изменения нейронов передних рогов спинного мозга [7]. Клинические симптомы dHMN и ШМТ2 нередко перекрываются и зависят от возраста пациента и стадии заболевания [8]. Молекулярно-генетические причины dHMN удается установить примерно в 20% случаев [8]. В этой ситуации интерес представляют описания мутаций в гене *HINT1* на хромосоме 5q23, обуславливающих развитие специфической формы dHMN/ШМТ2 — ШМТ с нейромиотонией, или аутосомно-рецессивной периферической нейропатии с нейромиотонией (ARAN-NM) [7, 9, 10].

Нейромиотонический феномен при полинейропатиях: история изучения

Термин «нейромиотония» был предложен Н. Г. Mertens в 1965 г. для обозначения замедления процесса мышечного расслабления после произвольного напряжения, обусловленного нарушением в работе периферических нервов, но не мышцы [11]. Характерными симптомами нейромиотонии являются жалобы на скованность и судороги в мышцах, а также псевдомиотония, миокимии и фасцикуляции вследствие спонтанного патологического возбуждения периферических нервов [12]. Провоцирующим фактором усиления нейромиотонии может быть ишемия нерва, но не его механическая или электрическая стимуляция. Это предполагает наличие структурной или функциональной аномалии аксональной мембраны [13]. Нейрональное

происхождение нейромиотонии было подтверждено регионарными нейромышечными блокадами с использованием кураре [14]. Двигательные феномены при нейромиотонии сохраняются во время сна и общей анестезии.

Нейромиотонию описывали как изолированный симптом [15–17], однако и до 1965 г. [18–20], и после [12, 21] встречались публикации о патологической мышечной активности, соответствующей нейромиотонии, в сочетании с наследственной полинейропатией и другими симптомами, характерными для ARAN-NM.

В 1991 г. А. Ф. Hahn с соавт. было дано подробное клиническое, электрофизиологическое описание и представлена биопсия мышечной ткани брата и сестры с началом нейромиотонии в детстве и прогрессирующим двигательным дефицитом в дистальных мышцах верхних и нижних конечностей [14]. При проведении ЭМГ у обоих пациентов были выявлены хроническая моторная нейропатия, денервационно-реиннервационные изменения в мышцах и патологическая спонтанная активность периферических нервов, в мышечных биоптатах — признаки частичной денервации. Некоторое облегчение симптомов нейромиотонии было достигнуто при использовании дифенилгидантоина, карбамазепина и токанида. Авторами сделан вывод о существовании отдельной формы периферической нейропатии с нейромиотонией. В 2012 г. у пациентов, описанных М. Zimon и соавт., обнаружили характерные для ARAN-NM мутации в гене *HINT1* в компаунд-гетерозиготном состоянии [9].

Работа М. Zimon стала основополагающей в изучении генетики ARAN-NM. У 50 пациентов из 33 семей с характерными клиническими симптомами при помощи анализа сцепления генов и секвенирования были выявлены 8 различных мутаций в гене *HINT1* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, доказаны их взаимосвязь с развитием заболевания и аутосомно-рецессивный тип наследования [9].

Точная частота ARAN-NM среди наследственных нейропатий по-прежнему неизвестна, как и процент случаев, обусловленных мутациями в гене *HINT1*. Тем не менее в большой гетерогенной когорте из 174 пациентов с рецессивными формами ШМТ, описанной М. Zimon, частота мутаций в гене *HINT1* составила 10,3% и достигала 80% при отборе пациентов с аксональной нейропатией и клиническими проявлениями нейромиотонии [22]. Большинство описанных пациентов происходят из центральных и юго-восточных регионов Европы и являются носителями 1 из 3 наиболее частых среди 12 известных на сегодня мутаций *HINT1*: *p.R37P*, *p.C84R*, *p.H112N* [4, 9, 22]. Более того, для чешской популяции мутация *p.R37P* оказалась одной из наиболее распространенных причин наследственной нейропатии и, возможно, самой частой причиной dHMN/ШМТ2 [4].

ARAN-NM в российской популяции

Относительно недавно описанная и генетически детерминированная форма ARAN-NM, по нашему мнению, могла бы более активно выявляться у пациентов с ШМТ2, в т. ч. в российской популяции, поскольку имеет высокую частоту встречаемости среди наследственных аксональных нейропатий в центральной и восточной Европе, яркие клинические дифференциально-диагностические признаки. Однако при изучении доступных нам публикаций ни одного российского генетически подтвержденного случая ARAN-NM обнаружено

не было¹. Имеется одно наблюдение пациентки 14 лет с аксональной моторной полиневропатией с миотоническими феноменами, по результатам лабораторно-инструментального обследования и реакции на проведенное лечение с высокой вероятностью имевшей ARAN-NM, но не получившей молекулярно-генетического подтверждения диагноза [23]. Неизвестной остается и распространенность ARAN-NM в отечественной популяции. В связи с этим представляем собственное клиническое наблюдение пациента с подтвержденной мутацией *c.110G>C, p.R37P* в гомозиготном состоянии в гене *HINT1* и клиническими проявлениями классической ауто-сомно-рецессивной периферической нейропатии с нейримиотонией — ARAN-NM.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К., возраст 14 лет 11 мес, направлен ортопедом на консультацию невролога в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва) в связи с жалобами на прогрессирующую деформацию стоп и боль в голеностопных суставах, слабость в ногах, повышенную утомляемость при физической нагрузке, слабость и появление боли в пальцах рук при письме, трудности с расслаблением мышц после нагрузки.

Анамнез жизни. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей физиологично. Роды самостоятельные, в срок. Масса тела при рождении 3700 г, рост 57 см, оценка по шкале APGAR 5/6 баллов (асфиксия). Искусственная вентиляция легких не проводилась, специализированного выхаживания не было. Выписан из роддома на 4-е сут жизни.

Раннее психомоторное развитие протекало в соответствии с возрастом. Самостоятельно пошел в 1 год 1 мес. Со слов родителей, с началом ходьбы отмечались неловкость мелкой моторики рук, своеобразие походки: ходил с носка на пятку, несколько неуклюже. В раннем детстве прошел несколько курсов массажа и лечебной физической культуры с умеренной положительной динамикой.

Операций, травм не было. Из детских инфекций перенес ветряную оспу. Профилактическая вакцинация проведена в полном объеме, но с отклонениями по срокам от наци-

онального календаря. Обучался в общеобразовательной школе с удовлетворительной успеваемостью. Занимался спортивным ориентированием, военной подготовкой.

Семейный анамнез. Наследственные заболевания, в т.ч. неврологические, нервно-мышечные, аналогичные жалобы у известных близких и дальних родственников родители отрицают. Родители в родстве не состоят. Имеет младшую сестру 12 лет. Симптомы нервно-мышечного заболевания у сестры и родителей мальчика при клиническом осмотре не обнаружены.

Анамнез болезни. В течение примерно 1,5 лет до обращения в НМИЦ здоровья детей родители и сам ребенок стали замечать прогрессирующую деформацию стоп, похудание голеней, ухудшение походки. Появились боль и слабость в мышцах дистальных отделов ног и рук при длительной физической нагрузке. Перестал выдерживать прежние спортивные нагрузки. В школе стало труднее писать более получаса, появились неловкость и скованность в пальцах рук. При подробном расспросе мальчик отмечал, что в целом ему трудно расслабиться, постоянно ощущает какое-то напряжение в теле. Облегчение наступало при приеме горячей ванны. Описанные симптомы ребенок и родители связывали с повышенной эмоциональностью, подростковыми переживаниями.

Неоднократно консультирован неврологом и ортопедом по месту жительства и в частных медицинских центрах, назначалась седативная терапия (многокомпонентные успокоительные препараты растительного происхождения, список которых восстановить не удалось) и ношение ортопедической обуви. Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования не проводились. В связи с прогрессированием симптомов заподозрена миопатия. Ребенок направлен на консультацию к ортопеду в НМИЦ здоровья детей для решения вопроса об оперативной коррекции стоп и дальнейшего обследования.

При осмотре. Общемозговая и менингеальная симптоматика отсутствует. В месте и времени ориентирован. Тревожен, астеничен. Боится болевых ощущений при осмотре. Предъявляет подробные жалобы. Речь фразовая, четкая, словарный запас удовлетворительный. Сон относительно спокоен. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту (посещает общеобразовательную школу, успеваемость удовлетворительная).

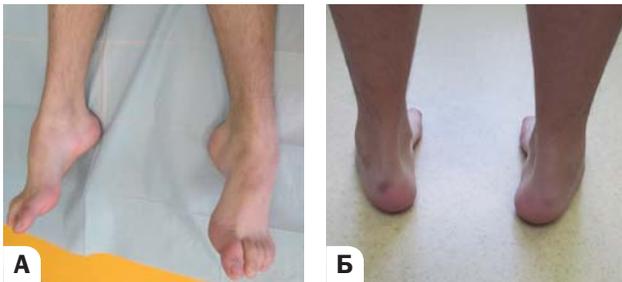
Со стороны черепно-мозговых нервов патологических симптомов не выявлено. Гипотрофии, слабости мышц лица нет.

Двигательная сфера: походка самостоятельная, двусторонний ступаж. Затруднена ходьба на пятках и носках. Прием Говерса отрицательный. Отмечаются выраженная эквино-половарусная деформация стоп ($S > D$), умеренная гипотрофия мышц голеней (рис. 1). Неловкость мелкой моторики. Замедление расслабления мышц после длительного напряжения, более отчетливо выраженное в руках. Положительная холодовая проба. Фасцикуляций, миокимий, как спонтанных, так и провоцируемых перкуссией, в мышцах лица и тела на момент осмотра не отмечалось.

Мышечный тонус: симметричен, умеренно повышен при медленном и быстром пассивном тестировании, мышцы напряжены, произвольное полное расслабление затруднено. Мышечная сила снижена до 4 баллов из 5 по шкале

Рис. 1. Пациент К., 14 лет 11 мес: эквино-половарусная деформация стоп и умеренная гипотрофия мышц голеней (А); деформация стоп при вертикальной нагрузке (Б)

Fig. 1. Patient K., 14 years 11 months: Equino-polo-varus foot deformity and moderate hypotrophy of the tibial muscles (A); Foot deformity under vertical load (B)



¹ Поиск публикаций выполнен в базах данных MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, OMIM, eLibrary, проиндексированных до 01.06.2017 г., с использованием ключевых слов (при поиске в русскоязычных источниках) «нейримиотония», «полинейропатия», «аксональная нейропатия», «моторная нейропатия», «болезнь Шарко–Мари–Тутса 2-го типа», «ШМТ2» и (при поиске в англоязычных источниках) «HMN» «ARAN-NM», «axonal neuropathy», «HINT1», «neuromyotonia», «peripheral neuropathy», «hereditary neuropathy», «motor neuropathy», «Charcot–Marie–Tooth disease type 2», «CMT2», «p.R37P», «p.C84R», «p.H112N».

Таблица 1. Результаты стимуляционной электромиографии: проведение по периферическим нервам
Table 1. Results of stimulation electromyography: peripheral nerve conduction

Показатели	Латентность, мс		Амплитуда, мВ		Скорость распространения возбуждения, м/с	
	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
Проведение по моторным волокнам						
Большеберцовый нерв: • медиальная лодыжка • подколенная ямка	6,4	7,2	4,7 3,9	6,2 6,1	32 -	34 -
Малоберцовый нерв: • лодыжка • дистальнее головки малоберцовой кости • проксимальнее головки малоберцовой кости	10,9	9,3	3,0 2,6 2,3	3,5 3,1 2,8	- 33 38	- 36 39
Срединный нерв: • запястье • локтевой сгиб • подмышечная ямка	5,7	6,0	6,4 6,1 7,0	6,1 6,5 6,6	- 50 56	- 50 57
Локтевой нерв: • запястье • ниже локтя • выше локтя		5,3	- - -	5,8 4,9 4,6	- - -	- 49 53
Проведение по сенсорным волокнам						
Икроножный нерв	4,6	5,1	13	12	26	27
Срединный нерв	2,7	2,8	46	41	49	47

Таблица 2. Результаты стимуляционной электромиографии: параметры F-волн
Table 2. Results of stimulation electromyography: F-wave parameters

Нерв	Представленность F-волн, %		Минимальная латентность, мс		Максимальная латентность, мс		Средняя латентность, мс	
	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
Большеберцовый нерв	100	100	61,7	60,9	63,1	64,1	62,5	62,5
Малоберцовый нерв	81	13	61,3	62,9	69,4	64,7	66,6	63,8

оценки одышки (Medical Research Council Scale, MRC) в дистальных мышцах ног, симметричная. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые, симметричные, коленные — снижены, симметричные, ахилловы — отчетливо не вызываются. Патологические рефлексы отсутствуют. В позе Ромберга устойчив, пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно, симметрично.

Расстройств поверхностной, глубокой, температурной и болевой чувствительности не выявлено. Тазовые функции не нарушены. Гипергидроз стоп и ладоней.

При обследовании. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности креатинфосфокиназы до 635 Ед/л (норма 25–194). Прочие параметры (аланин- и аспаратаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза, содержание липидов, электролитов, кислотно-основное состояние крови), показатели клинических анализов крови и мочи — без патологических отклонений. По данным ЭКГ, ЭхоКГ, осмотра офтальмологом патологии не выявлено.

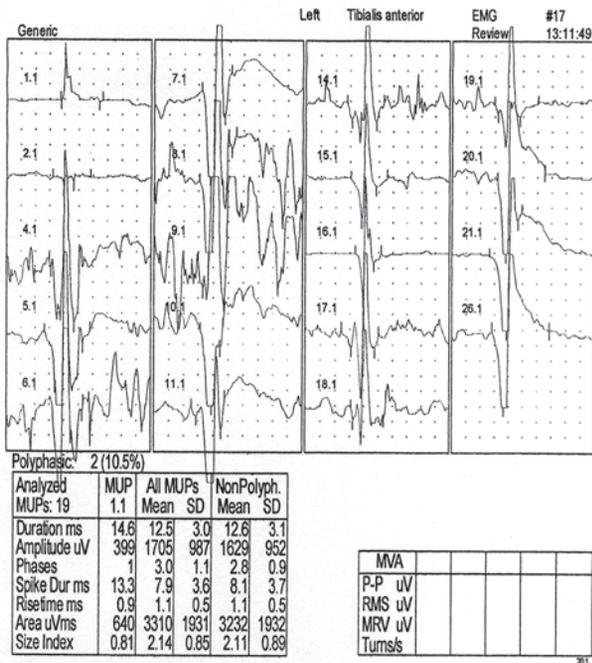
При стимуляционной ЭМГ обнаружены признаки нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних и в меньшей степени верхних конечностей (увеличение латентности моторных и сенсорных ответов, снижение скоростей распространения возбуждения; табл. 1, 2). При игольчатом исследовании

в передней большеберцовой мышце (*m. tibialis anterior sin.*) в покое зарегистрированы единичные положительные острые волны, потенциалы фибрилляций, однократно — комплексный повторяющийся разряд. При произвольном движении — разреженный паттерн амплитудой до 1500–2000 мкВ, единичные потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) до 3500 мкВ. Средняя амплитуда ПДЕ — 1705 мкВ, средняя длительность — 12,5 мс (норма 8,7–12,3), среднее число фаз — 3. Таким образом, полученные результаты соответствовали текущему денервационно-реиннервационному процессу (рис. 2).

Для подтверждения уровня поражения проведена транскраниальная магнитная стимуляция (рис. 3). Признаков нарушения проведения по кортикоспинальному тракту не обнаружено. Полученная полифазия коркового и сегментарного ответов была расценена как подтверждение нарушения проведения по периферическому нерву.

Таким образом, результаты инструментальных исследований свидетельствовали о наличии у пациента невралного уровня поражения. Это подтверждалось клиническими симптомами: прогрессирующим дистальным парезом, снижением сухожильных рефлексов и деформацией стоп. Указанные симптомы периферической нейропатии сочетались с умеренно выраженными проявлениями нейромиотонии (мышечным напряжением и скованностью, трудностями с расслаблением после

Рис. 2. Потенциалы действия двигательных единиц (ПДЕ), зарегистрированные в передней большеберцовой мышце
Fig. 2. Motor unit action potentials (MUAP) recorded in the anterior tibial muscle



Примечание. Определяется значимое увеличение средней длительности (12,5 мс) и амплитуды ПДЕ (1705 мкВ). Большинство ПДЕ имеют нормальную форму, среднее число фаз — 3. Развертка — 5 мс/деление, усиление — 100 мкВ/деление.
Note. A significant increase in the average duration (12.5 ms) and the amplitude of MUAPs (1705 μ V) is determined. Most MUAPs have a normal shape, the average number of phases is 3. The scan is 5 ms/division, the gain is 100 μ V/division.

физической нагрузки, зависимостью симптомов от температуры тела).

Молекулярно-генетическое исследование

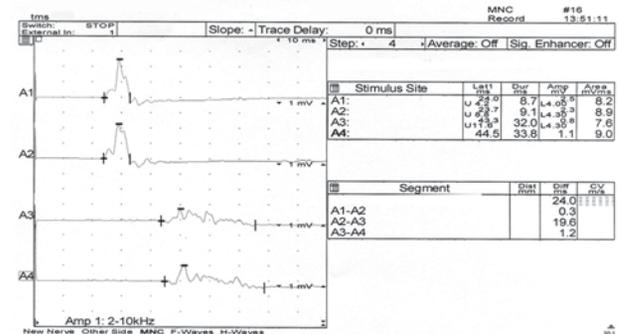
Методом секвенирования нового поколения на базе платформы Ion S5 были исследованы целевые области генов, включенных в панель Ion AmpliSeq™ Neurological Research Panel (Thermo Fisher Scientific Inc., США) со средним покрытием 98,99%. В экзоне 01 гена *HINT1* (OMIM 601314) выявлена мутация *c.110G>C* в гомозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.R37P*. Мутация описана ранее у больных с нейромиотонией и аксональной нейропатией [9], наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, что в сочетании с клинической картиной позволило подтвердить наличие у пациента ARAN-NM.

У родителей пациента методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзон 01 гена *HINT1* и прилегающие интронные области. Обнаружены аналогичные мутации *c.110G>C* в гетерозиготном состоянии. У родной сестры обследованного проба мутация не обнаружена.

Лечение и дальнейшее наблюдение

Учитывая выраженные деформации стоп, затрудняющие ходьбу и вызывающие боль, возраст пациента, проведена хирургическая коррекция: поочередный (с интер-

Рис. 3. Результаты транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) с регистрацией вызванных моторных ответов (ВМО) с мышцы, отводящей первый палец стопы
Fig. 3. Results of transcranial magnetic stimulation (TMS) with registration of induced motor responses (IMR) from the muscle that moves the great toe



Примечание. Время центрального моторного проведения достоверно не увеличено — 19,3 мс (норма $18,2 \pm 2,4$ [24]), изменение формы ВМО (как коркового, так и сегментарного) связано с дисперсией проведения импульса по периферическому нерву. Кривые 1–2 получены при периферической магнитной стимуляции на поясничном уровне, кривые 3–4 — при ТМС над областью моторной коры. Развертка — 10 мс/деление, усиление — 1 мВ/деление.

Note. The time of central motor conduction is not significantly increased — 19.3 ms (norm 18.2 ± 2.4 [31]). The change in the IMR form (both cortical and segmental) is associated with dispersion of the impulse conduction along the peripheral nerve. Curves 1–2 are obtained during peripheral magnetic stimulation at the lumbar level, curves 3–4 — during TMS over the motor cortex. Scan is 10 ms/division, gain is 1 mV/division.

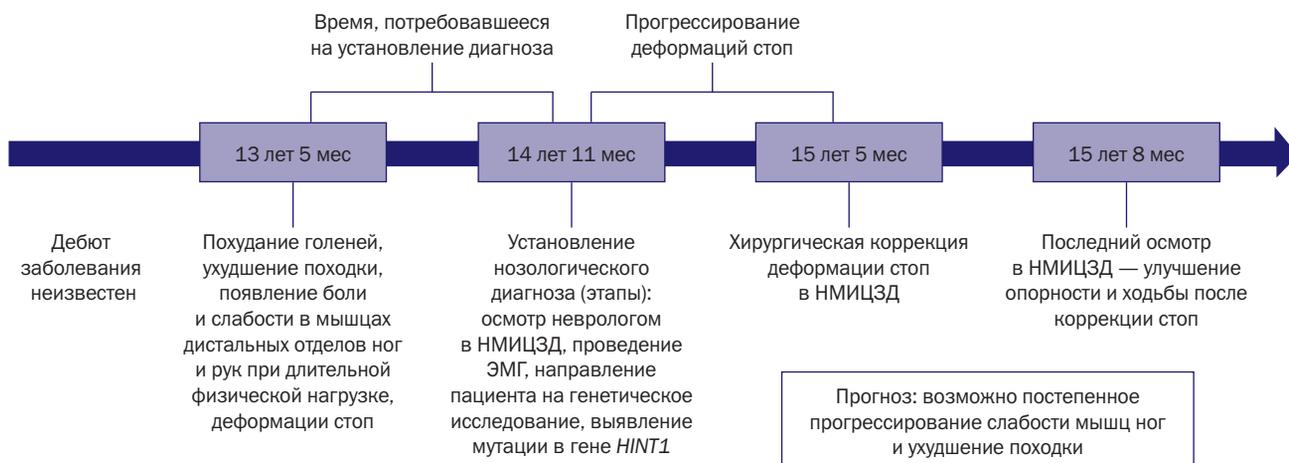
валом 1 мес) тройной артродез обеих стоп. Повторно ребенок осмотрен в возрасте 15 лет 8 мес после консолидации зон артродеза, снятия металлофиксаторов, гипсовых повязок и проведения комплексной реабилитации.

За прошедшее время (9 мес) жалобы на боль в стопах при ходьбе уменьшились, деформации стоп в значительной степени устранены, походка стала более устойчивой, ребенок ходит на большие расстояния. Однако отмечается нарастание мышечной слабости в дистальных отделах ног (до 3 баллов из 5 по MRC) и мышцах обеих кистей (до 4 баллов из 5), гипотрофии мышц голени, тенара, гипотенара. Стали более выраженными проявления нейромиотонии (рис. 4). Пациент продолжает получать систематическую физическую реабилитацию (индивидуальную и групповую лечебную физическую культуру, массаж), использует индивидуальные стельки и ортопедическую обувь с высокой жесткой фиксацией голеностопного сустава во время ходьбы. От назначения специфической лекарственной терапии (антиэпилептических и антиаритмических препаратов), учитывая умеренную выраженность симптомов и побочные эффекты препаратов, в настоящее время решено воздержаться.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлено первое в России описание клинического случая аутосомно-рецессивной периферической нейропатии с нейромиотонией (ARAN-NM), подтвержденного мутацией *c.110G>C*, *p.R37P* в экзоне 01 гена *HINT1* в гомозиготном состоянии. Указанная мутация была описана ранее [4, 9]. В центральном и юго-восточном регионах Европы и Турции известно 48 семей-носителей мутации

Рис. 4. Пациент К.: хронология течения болезни
Fig. 4. Patient K.: Chronology of the disease course



Примечание. НМИЦЗД — Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, ЭМГ — электромиография.
Note. НМИЦЗД — National Scientific and Practical Center of Children's Health, ЭМГ — electromyography.

p.R37P в гене *HINT1*. Реже встречается мутация *p.H112N*, обнаруженная в 5 семьях из Италии, Турции, Болгарии и Португалии, и мутация *p.C84R*, описанная в 4 семьях из Бельгии [13]. В нашем случае родители пациента не состояли в близком родстве и происходили из семей, проживавших в центрально-европейской части России.

Ген *HINT1* расположен на хромосоме 5q31.1 и кодирует нуклеотидсвязывающий белок 1 с гистидиновыми триадами (histidine triad nucleotide binding protein 1). Данный белок присутствует во всех тканях человеческого организма, но его наибольшая экспрессия характерна для головного и спинного мозга [9, 25, 26]. В результате экспериментальных исследований установлено, что большинство известных мутаций в гене *HINT1* относятся к мутациям, приводящим к преждевременной термации трансляции и, как следствие, к частичной потере функции белка [9]. Наиболее подробно структура и функции белка *HINT1* описаны в недавнем обзоре К. Peeters [13], однако его роль в периферической нервной системе по-прежнему недостаточно изучена ни в норме, ни при мутациях, вызывающих ARAN-NM.

В первых публикациях о периферической нейропатии с нейромиотонией, ассоциированных с мутациями в *HINT1*, случаи были представлены аксональной, моторной (в большей степени, чем сенсорной) полинейропатией, начинающейся на первом десятилетии жизни и сопровождающейся нейромиотонией (более выраженной в руках) и нейромиотоническими разрядами на игольчатой ЭМГ [4, 9, 27]. В дальнейшем клиническая картина заболевания была дополнена за счет данных о новых случаях с поздним (после 28 лет) проявлением симптомов [7], асимметричным поражением нервов и мышц конечностей [28, 29], исключительно моторной дистальной нейропатией (dNMN) без нейромиотонии [7, 30].

В нашем случае также наблюдались типичные картина и развитие заболевания: начало на первом десятилетии жизни, жалобы на моторную неловкость, слабость и мышечную скованность в дистальных отделах ног и рук, прогрессирующие деформации стоп, отсутствие клинически значимых нарушений чувствительности. Как и в наблюдениях N. U. Jerath [28] и M. Rauchenzauner [29],

отмечалась аналогичная асимметрия клинических проявлений с преобладанием слабости и деформации в дистальных отделах левой ноги, что, однако, не сопровождалось соответствующей асимметрией показателей ЭМГ.

Нейромиотония — отличительный признак заболевания, описан у 70–80% пациентов [13], в остальных случаях данный симптом либо остается вне поля зрения врача при осмотре, либо еще не проявляется в полной мере в связи с небольшим сроком течения заболевания. Это мы и наблюдали у нашего пациента: при первом осмотре объективные симптомы нейромиотонии и соответствующие жалобы со стороны ребенка были минимальными. Только при детальном расспросе удалось установить, что мальчик испытывает затруднения в расслаблении мышц (особенно кистей рук) после произвольного напряжения, симптомы усугубляются на холоде. Ощущаемые пациентом фасцикуляции и миокимии, заметная гипотрофия мелких мышц кистей и скованность в движениях пальцев, являющиеся информативными симптомами заболевания, присоединились позже, когда диагноз был уже установлен на основании данных генетического исследования. Для больных с мутациями *HINT1* характерна миотония, ассоциированная с произвольным мышечным напряжением, а не перкуSSIONная миотония [4, 9, 27, 30], что отмечалось и у нашего пациента.

Для пациентов с ARAN-NM типично развитие вторичных ортопедических деформаций стоп (эквинусных, эквино-варусных, эквино-половарусных, укорочения ахиллова сухожилия) [4, 9], контрактур пальцев кисти (в течение нескольких лет после формирования деформаций стоп) [13], сколиоза (у 1/3 больных) [4, 28]. Для профилактики и коррекции деформаций используют регулярные физические упражнения, массаж, ношение ортезов и/или ортопедической обуви. При формировании стойких контрактур и болевого синдрома прибегают к хирургической коррекции: мягкотканым операциям (удлинению апоневроза стопы, сухожилий мышц голени), остеотомии костей стопы, стабилизирующим суставам операциям (тройному артродезу) [4, 27, 30, 31]. В нашем случае степень костных деформаций, появление боли в стопах, прогрессирующие нарушения ходьбы и доста-

точный возраст пациента позволили прибегнуть к стабилизирующей операции тройного артродеза со значительным положительным эффектом.

Выявленное у нашего пациента умеренное повышение активности креатинфосфокиназы также часто встречается при данном заболевании [9, 28] и, по-видимому, связано как с хронической нейрогенной мышечной атрофией, так и с проявлениями нейромиотонии [14].

Характерными ЭМГ-изменениями при ARAN-NM принято считать признаки аксональной полинейропатии: либо моторно-сенсорной (у 66% пациентов [4, 9]), либо чисто моторной (у 34% [7, 9, 30]). Скорости распространения возбуждения практически не изменяются или незначительно снижаются, амплитуды проведения снижены. Снижение скорости распространения возбуждения, блоки проведения, временная дисперсия не характерны.

При проведении игольчатой ЭМГ регистрируются потенциалы двигательных единиц повышенной амплитуды и синхронизации; их рекрутирование снижено. Как в проксимальных, так и в дистальных мышцах регистрируются нейромиотонические разряды, как спонтанные, так и провоцируемые движением иглы или произвольным мышечным усилием, фибрилляции и фасцикуляции, дуплеты и триплеты разрядов с нерегулярной частотой [4, 9, 29]. Клинически указанные феномены могут проявляться в виде миокимий. Однако следует помнить, что типичные нейромиотонические разряды могут отсутствовать у 20–30% пациентов с ARAN-NM или возникать на более поздних стадиях заболевания, что затрудняет дифференциальную диагностику [4, 27, 30].

В нашем случае результаты ЭМГ также были не столь показательны. Наряду с незначительным снижением амплитуд в исследованных нервах было зарегистрировано увеличение латентности моторных ответов, а также скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным нервам ног. Это в совокупности с текущими денервационно-реиннервационными изменениями при игольчатой ЭМГ свидетельствовало о наличии у ребенка полинейропатии, однако суждение о форме заболевания было неоднозначным. Кроме того, отсутствие выраженных клинических признаков нейромиотонии и единственный зарегистрированный комплексный повторяющийся разряд при игольчатой ЭМГ, отсутствие предшествующего опыта ведения пациентов с ARAN-NM, а также спорадичность данного случая в семье затрудняли однозначную классификацию формы ШМТ. В связи с этим было решено провести расширенную молекулярно-генетическую диагностику — секвенирование экзона, что позволило подтвердить этиологию заболевания.

Таким образом, учитывая особенности клинической картины ARAN-NM, возможные трудности с выявлением типичных симптомов и электрофизиологических изменений на ранних стадиях заболевания и у пациентов младшего возраста, на основании собственного наблюдения и известных в настоящее время данных [13] могут быть выделены следующие диагностические критерии для ARAN-NM:

- 1) клинические проявления:
 - дебют заболевания на 1–2-м десятилетии жизни;
 - аутосомно-рецессивный или спорадический случай;
 - признаки дистальной (преимущественно моторной или исключительно моторной) нейропатии с медленно прогрессирующими нарушениями походки и деформациями стоп;
 - возникновение на ранней стадии гипотрофии мышц кистей рук и сгибательных контрактур пальцев;
 - наличие симптомов нейромиотонии (отсутствие не является критерием исключения);

- 2) этническая принадлежность: распространенность заболевания среди выходцев из стран центральной и восточной Европы или Турции;
- 3) лабораторно-инструментальные данные:
 - повышение активности креатинфосфокиназы (в среднем в пределах 5 норм);
 - признаки аксональной сенсомоторной или исключительно моторной полинейропатии по данным стимуляционной ЭМГ;
 - регистрация нейромиотонических и миокимических разрядов на игольчатой ЭМГ;
- 4) молекулярно-генетическое исследование: наличие мутаций в гене *HINT1*.

Специфического лечения ARAN-NM не разработано. Помимо описанной выше симптоматической коррекции двигательных нарушений и ортопедических деформаций, предпринимаются попытки медикаментозного уменьшения выраженности проявлений нейромиотонии. Описано относительно успешное применение антиэпилептических препаратов — блокаторов натриевых каналов дифенилгидантоина (фенитоина) и карбамазепина, а также антиаритмических препаратов (токаинида) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM), несмотря на относительно недавнее описание, имеет широкое распространение в европейской популяции, характерные клинические и электрофизиологические признаки и верифицированную молекулярно-генетическую основу. Учет этих данных, а также применение вышеописанного алгоритма позволит сузить диагностический и генетический поиск в группе пациентов с плохо дифференцируемыми dHMN/ШМТ2. Описание первого российского случая ARAN-NM, подтвержденного молекулярно-генетическими методами, не только расширяет представления о территориальной распространенности и фенотипических особенностях заболевания, но и дополняет немногочисленные данные об электрофизиологических изменениях и клиническом течении данной патологии у детей на этапе раннего и неполного проявления симптомов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. А. Ключкова и А. Л. Куренков — получение гонораров за проведение лекций и обучающих семинаров от компаний ООО «Ипсен», ООО «Аллерган СНГ САРЛ», а также за проведение клинического исследования от ООО «Мерц Фарма».

А. М. Мамедьяров — получение гранта для посещения научного мероприятия от ООО «Ипсен».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Olga A. Klochkova and Alexey L. Kurenkov — receiving fees from Ipsen LLC, Allergan CIS SARL LLC for conducting lectures and training seminars, as well as from Merz Pharma LLC for conducting a clinical trial.

Ayaz M. Mamedyarov — receiving a grant to attend a scientific event from Ipsen LLC.

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

ORCID

О.А. Ключкова <http://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

А.Л. Куренков <http://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Н.В. Журкова <http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

К.В. Савостьянов <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

И.С. Жанин <http://orcid.org/0000-0003-1423-0379>

А.М. Мамедьяров <http://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

И.М. Тардова <http://orcid.org/0000-0002-5875-568X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Говбах И.А. Современные подходы диагностики наследственных мото-сенсорных нейропатий // *ScienceRise*. — 2015. — Т. 3. — № 4 — С. 43–53. [Govbakh IA. Modern approaches to diagnostics of hereditary motor-sensory neuropathy. *ScienceRise*. 2015;3(4)43–53. (In Russ).] doi: 10.15587/2313-8416.2015.39134
2. Reilly MM, Murphy SM, Laura M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(1):1–14. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00324.x.
3. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011;69(1):22–33. doi: 10.1002/ana.22166.
4. Lassuthova P, Brozkova DS, Krutova M, et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics*. 2015;16(1):43–54. doi: 10.1007/s10048-014-0427-8.
5. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7):654–667. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70110-3
6. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12): 1304–1314. doi: 10.1136/jnnp.2008.158295.
7. Zhao H, Race V, Matthijs G, et al. Exome sequencing reveals HINT1 mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(6):847–850. doi: 10.1038/ejhg.2013.231.
8. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):6–14. doi: 10.1136/jnnp-2011-300952.
9. Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet*. 2012;44(10):1080–1083. doi: 10.1038/ng.2406.
10. Aminkeng F. HINT1 mutations define a novel disease entity — autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia. *Clin Genet*. 2013;83(1):31–32. doi: 10.1111/cge.12030.
11. Mertens HG, Zschocke S. [Neuromyotonia. (In German).] *Klin Wochenschr*. 1965;43(17):917–925. doi: 10.1007/BF01712058
12. Lance JW, Durke D, Pollard J. Neuromyotonia in the spinal form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Exp Neurol*. 1979;16:49–56.
13. Peeters K, Chamova T, Tournev I, Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain*. 2017;140:868–877. doi: 10.1093/brain/aww301.
14. Hahn AF, Parkes AW, Bolton CF, Stewart SA. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(3):230–235. doi: 10.1136/jnnp.54.3.230.
15. Black JT, Garcia-Mullin R, Good E, Brown S. Muscle rigidity in a newborn due to continuous peripheral nerve hyperactivity. *Arch Neurol*. 1972;27(5):413–425. doi: 10.1001/archneur.1972.00490170045007
16. Auger RG, Daube JR, Gomez MR, Lambert EH. Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness. *Ann Neurol*. 1984;15(1): 13–21. doi: 10.1002/ana.410150104.
17. Mcguire SA, Tomasovic JJ, Ackerman N. Hereditary Continuous Muscle-Fiber Activity. *Arch Neurol*. 1984;41(4):395–396. doi: 10.1001/archneur.1984.04050160057016
18. Grund G. [Zur Frage des Vorkommens erworbener Myotonie. (In German).] *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1911;42(1–2):110–127. doi: 10.1007/bf01649723.
19. Grund G. [Über genetische Beziehungen zwischen Myotonie, Muskelkrämpfen und Myokymie. (In German).] *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1938;146(1–2):3–14. doi: 10.1007/bf01762426.
20. Gamstorp I, Wohlfart G. A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiatr Scand*. 1959;34(2):181–194. doi: 10.1111/j.1600-0447.1959.tb07573.x.
21. Vasilescu C, Alexianu M, Dan A. Neuronal type of Charcot-Marie-Tooth Disease with a syndrome of continuous motor unit activity. *J Neurol Sci*. 1984;63(1):11–25. doi: 10.1016/0022-510x(84)90105-9.
22. Zimon M, Battaloglu E, Parman Y, et al. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics*. 2014;16(1):33–42. doi: 10.1007/s10048-014-0422-0.
23. Мальмберг С.А., Куренков А.Л. Аксональная моторная полиневропатия с гиперактивностью двигательных единиц // *Неврологический журнал*. — 2002. — Т. 7. — № 6 — С. 28–33. [Mal'mberg SA, Kurenkov AL. Aksonal'naya motornaya polinevropatiya s giperaktivnost'yu dvigate'lnykh edinit. *Journal of neurology*. 2002;7(6):28–33. (In Russ).]
24. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. — М.: «ИПЦ Маска»; 2006. — С. 160–166. [Nikitin SS, Kurenkov AL. Metodicheskie osnovy transkraniial'noi magnitnoi stimulyatsii v neurologii i psikiatrii. Moscow: Maska; 2006. p. 160–166. (In Russ).]
25. Barbier E, Zapata A, Oh E, et al. Supersensitivity to amphetamine in protein kinase-C interacting protein/HINT1 knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1774–1782. doi: 10.1038/sj.npp.1301301.
26. Liu Q, Puche AC, Wang JB. Distribution and expression of protein kinase C interactive protein (PKCι/HINT1) in mouse central nervous system (CNS). *Neurochem Res*. 2008;33(7):1263–1276. doi: 10.1007/s11064-007-9578-4.
27. Caetano JS, Costa C, Baets J, et al. Autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: a rare entity. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):104–107. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.028.
28. Jerath NU, Shy ME, Grider T, Gutmann L. A case of neuromyotonia and axonal motor neuropathy: a report of a HINT1 mutation in the United States. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):1110–1113. doi: 10.1002/mus.24774.
29. Rauchenzauner M, Fruhwirth M, Hecht M, et al. A novel variant in the HINT1 gene in a girl with autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: thorough neurological examination gives the clue. *Neuropediatrics*. 2016;47(2):119–122. doi: 10.1055/s-0035-1570493.
30. Boaretto F, Cacciavillani M, Mostacciolo ML, et al. Novel loss-of-function mutation of the HINT1 gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia. *Muscle Nerve*. 2015;52(4):688–689. doi: 10.1002/mus.24720.
31. Вавилов М.А., Бландинский В.Ф., Громов И.В. и др. Артродезирующие операции у детей старше 10 лет с деформациями стоп различной этиологии // *Гений ортопедии*. — 2016. — № 3 — С. 35–38. [Vavilov MA, Blandinskii VF, Gromov IV, et al. Arthrodesing surgeries in children above 10 years of age with feet deformities of various etiologies. *Genij ortopedii*. 2016;(3):35–38. (In Russ).] doi: 10.18019/1028-4427-2016-3-35-38.

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1781

А.С. Полякова^{1, 2}, М.Д. Бакрадзе^{1, 2}, В.К. Таточенко¹, Д.Д. Гадлия¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста

Контактная информация:

Полякова Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения НИИЦ здоровья детей, доцент кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: darmanyant@nczd.ru

Статья поступила: 08.06.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

С учетом колоссальной частоты инфекционных заболеваний среди детского населения перед педиатрами стоит задача не просто вылечить пациента, но сделать это в максимально короткие сроки с индивидуальным подходом к каждому ребенку. Одним из основных аспектов диагностики у лихорадящих детей является дифференцирование бактериальной инфекции от вирусной с целью назначения своевременной антибактериальной терапии одним пациентам и предупреждения полипрагмазии у других. Кроме того, немаловажный момент заключается в определении категории пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией, требующей наиболее пристального внимания. В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций с учетом клинической симптоматики и лабораторных показателей — концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка, лейкоцитов. Даны пределы значений прокальцитонина при различных нозологических формах и возможности их использования при назначении, продолжении или замене антибактериальной терапии в педиатрической практике.

Ключевые слова: прокальцитонин, С-реактивный белок, маркеры бактериального воспаления, лихорадка у детей.

(Для цитирования: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадлия Д.Д. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 334–341. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781)

ВВЕДЕНИЕ

Практически каждый ребенок хотя бы один раз в год переносит заболевание, сопровождающееся лихорадкой [1]. Именно этот симптом заставляет волноваться и родителей, и врачей, что приводит к назначению большого числа лекарственных средств — не только жаропонижающих, но и системных антибиотиков. Однако лечение лихорадки как таковой не должно быть самоцелью: необходимо выяснить причину повышения температуры и, что главное, выделить ту категорию пациен-

тов, которым показано незамедлительное лечение, хотя в большинстве случаев лихорадка обусловлена вирусной инфекцией и не требует какого-либо лечения [1].

Первичными и основными задачами врача при лихорадке являются дифференциальная диагностика между вирусной и бактериальной инфекцией и выбор тактики ведения пациента, а уже вторичными — снижение температуры тела, особенно с учетом того, что высота лихорадки, как правило, не коррелирует со степенью тяжести заболевания [1].

Anastasia S. Polyakova^{1, 2}, Maya G. Bakradze^{1, 2}, Vladimir K. Tatochenko¹, Diana D. Gadlia¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Diagnostic Value of Determining the Level of Procalcitonin in the Practice of an Infectious Disease Specialist

Considering the colossal frequency of infectious diseases among children, pediatricians face the task not only to cure the patient but also to do this as soon as possible with an individual approach to each child. One of the main aspects of diagnosis in febrile children is the differentiation of a bacterial infection from viral one in order to assign timely antibiotic therapy to one patient and to prevent excessive assignment to others. In addition, an important point is to identify the category of patients with a severe bacterial infection, which requires the most attention. The article reveals the main points of a differential diagnosis of bacterial and viral infections, considering clinical symptoms and laboratory parameters: the concentration of procalcitonin, C-reactive protein, and leukocytes. The limits of procalcitonin values for various nosological forms and the possibility of their use in terms of the appointment, continuation or replacement of antibacterial therapy in pediatric practice are described.

Key words: procalcitonin, C-reactive protein, bacterial inflammation markers, fever in children.

(For citation: Polyakova Anastasia S., Bakradze Maya D., Tatochenko Vladimir K., Gadlia Diana D. Diagnostic Value of Determining the Level of Procalcitonin in the Practice of an Infectious Disease Specialist. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 334–341. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781)

Цель настоящей статьи — обобщение опыта отделения диагностики и восстановительного лечения Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва) по дифференциальной диагностике острых бактериальных и вирусных болезней детского возраста и его сопоставление с мировыми данными по этой проблеме.

ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК МАРКЕР БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ **Нозологическая структура лихорадочных состояний у детей**

Опыт показывает, что зачастую на основании клинических признаков уже у постели больного с той или иной долей вероятности можно судить о природе заболевания. При невозможности дифференцировать сходные проявления вирусной и бактериальной инфекции требуется лабораторное или инструментальное подтверждение диагноза. Отдельная категория больных (а их около 20% [2]) — пациенты с так называемой лихорадкой без очага инфекции (ЛБОИ). О таком диагнозе можно говорить, когда кроме лихорадки не удается выявить симптомов, указывающих на какое-либо конкретное заболевание. Среди этих пациентов есть дети с вирусными болезнями (респираторными, энтеровирусными, вирусом герпеса 6-го типа), однако у 20% больных под маской ЛБОИ скрываются тяжелые бактериальные инфекции.

Тяжелые бактериальные инфекции (ТБИ) — термин, принятый инфекционистами для обозначения лихорадочных заболеваний, несвоевременное лечение которых представляет либо угрозу жизни, либо серьезные последствия для больного ребенка [2]. К этой группе относят такие патологические состояния, локализация которых при первом осмотре не определена, а именно: бактериемия, тяжелую (бактериемическую, деструктивную) пневмонию, инфекцию мочевой системы, менингит, остеомиелит. Отсутствие стандартизованного подхода к диагностике и лечению ЛБОИ затрудняет выделение группы высокого риска по развитию ТБИ. С одной стороны, это приводит к необоснованному назначению антибактериальной терапии в случае вирусной этиологии заболевания, с другой — к отказу от этиотропного лечения при ЛБОИ бактериальной этиологии. Одним из способов диагностики ТБИ является бактериологическое исследование крови, мочи и/или спинномозговой жидкости. Однако для получения результатов требуется от нескольких часов до суток, поэтому влияние этого метода на выбор стартовой лечебной тактики невелико [2].

Маркеры воспаления

Принято считать, что лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное число нейтрофилов более $10 \times 10^9/\text{л}$, или число палочкоядерных форм более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ являются признаками бактериальной инфекции [2]. Однако унифицированный подход к диагностике не оправдывает себя в полной мере. Например, частота бактериемии у детей с лихорадкой и такими показателями составляет всего лишь 15–20%, а при содержании лейкоцитов менее $15 \times 10^9/\text{л}$ — 11% [3]. В то же время ряд вирусных инфекций (например, аденовирусная) могут сопровождаться высоким, даже нейтрофильным лейкоцитозом, а для детей первых 2 лет жизни содержание лейкоцитов в пределах $15–17 \times 10^9/\text{л}$ вообще является нормой [2].

Еще один неспецифический маркер — скорость оседания эритроцитов периферической крови, которая, как

правило, повышается при наличии в сыворотке факторов воспаления, например фибриногена [4]. Именно поэтому ориентироваться на показатель скорости оседания эритроцитов довольно сложно, тем более что он повышается в поздние сроки острого заболевания [4], иногда уже при выздоровлении пациента, что раньше приводило педиатров в замешательство.

Таким образом, важно иметь возможность проведения лабораторных диагностических мероприятий, позволяющих не только с высокой долей вероятности определить наличие бактериальной инфекции, но и сделать это в максимально ранние сроки болезни. А выполнение этих тестов должно быть доступным не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

Одним из таких маркеров бактериальной инфекции на протяжении длительного времени является С-реактивный белок (СРБ) — белок острой фазы воспаления, вырабатываемый в печени. Повышение его концентрации в значительной мере помогает в диагностике бактериальной инфекции. Однако зафиксировать высокие значения СРБ можно не ранее чем через 12 ч от начала заболевания, а максимальных значений он достигает только через 48–72 ч [5, 6]. Кроме того, известно, что многие вирусные инфекции (аденовирусная, Эпштейна–Барр) также сопровождаются повышением концентрации СРБ. Следовательно, несмотря на невысокую стоимость и доступность определения этого маркера, практическому врачу при работе с острыми лихорадками пациентами требуются иные показатели, позволяющие точнее и быстрее оценить риск бактериемии и ТБИ. Это поможет существенно снизить частоту назначения системной антибактериальной терапии при отсутствии к этому показаний [6].

Таким маркером стал прокальцитонин (ПКТ) — предшественник гормона кальцитонина, впервые описанный как белок, вырабатываемый в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы, состоящий из 116 аминокислот, имеющий молекулярную массу 14,5 кДа [7]. Известно, что ПКТ регулирует метаболизм кальция и ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами [8].

Впервые определение концентрации ПКТ радиоиммунометрическим методом было использовано с целью диагностики медуллярного рака щитовидной железы и мелкоклеточной карциномы легкого [8]. Так были определены границы показателя от повышенных при онкологических заболеваниях до нормальных значений (не выше 0,05 нг/мл) у практически здоровых лиц. В 1990-х годах впервые были получены данные о резком повышении уровня ПКТ при системном воспалении, что способствовало продолжению изучения роли этого белка [8]. Полученные позднее данные о значительном увеличении концентрации ПКТ при ТБИ у пациентов после тотальной тиреоидэктомии подтвердили вывод о его выработке тканями и вне щитовидной железы [9, 10]. В 2000 г. ПКТ рассматривался уже как возможный предиктор бактериальной инфекции у пациентов с сепсисом и менингитом [9, 11]. К настоящему времени доказана корреляция уровня ПКТ с тяжестью синдрома полиорганной недостаточности [12]. В многочисленных исследованиях, преимущественно включавших пациентов с сепсисом, находившихся в отделении интенсивной терапии, продемонстрировали значительно более высокую прогностическую ценность повышения содержания ПКТ в отношении ТБИ в сравнении с концентрацией СРБ и числом лейкоцитов [13, 14]. Интересно, что такого же

повышения ПКТ в сыворотке крови почти не происходит при вирусных инфекциях, что, вероятно, связано с ингибирующим действием интерферона γ на процессы выработки ПКТ [15].

Также исследование уровня ПКТ получило широкое распространение благодаря результатам исследований, показавшим очень быстрое повышение содержания этого белка в ответ на инфекцию: уже в первые 2–6 ч от начала заболевания с достижением максимального значения в течение 24 ч [8]. Период полураспада ПКТ составляет 25–35 ч, что позволяет быстро отследить снижение уровня при улучшении состояния пациента [8]. Именно поэтому ПКТ в большей степени, нежели СРБ, может быть использован для мониторинга течения заболевания [16].

Немаловажно иметь в виду возможность повышения содержания ПКТ при травме и в послеоперационном периоде, что может быть связано с транслокацией бактерий или токсинов [17]. Так, уровень ПКТ выше 2 нг/мл отмечается примерно в 8% случаев после операций на сердце и легких и почти в каждом четвертом случае при операциях на кишечнике. Значения ПКТ, превышающие 10 нг/мл, практически не встречаются при гладком течении послеоперационного периода, но наблюдаются в 92% случаев при развитии каких-либо осложнений [17].

Лабораторные методы определения уровня ПКТ

В отделение диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей ежегодно госпитализируют около 1,5 тыс. пациентов. Среди них основную долю составляют дети с лихорадкой. При поступлении таким пациентам назначают (помимо других тестов) клинический анализ крови и, в большинстве случаев, измерение концентрации СРБ и ПКТ.

Разработчиком прокальцитонинового теста и лидера продаж в мире является компания Termo Fisher Scientific Brahms (Германия).

Полуколичественный иммунохроматографический тест с 30-минутным периодом инкубации BRAHMS PCT-Q основан на использовании моноклональных мышиных антикатакальциновых антител, конъюгированных с коллоидным золотом (метка), и поликлональных антикальцитонинных антител (плотная фаза). Диапазон измерения теста — < 0,5; 0,5–2; 2–10 и > 10 мкг/л. Преимущество метода состоит в возможности быстрого получения результатов с высокой степенью достоверности вне лаборатории, без применения дополнительной аппаратуры и участия специального медицинского персонала. В настоящее время он активно используется для диагностики и контроля эффективности лечения острых бактериальных инфекций.

Также существуют иммунолюминетрические тесты Brahms Lumitest PCT, Brahms PCT Kryptor (Termo Fisher Scientific Brahms, Германия), Vidas Biomerieux (Biomerieux, Франция) [10] для количественного определения содержания ПКТ в сыворотке крови [18]. Количественные методы измерения необходимы для мониторинга состояния и оценки эффективности лечения.

Лаборатория НМИЦ здоровья детей имеет возможность осуществлять количественное определение уровня ПКТ двумя методами. Один из них — Thermo Scientific Brahms PCT sensitive Kryptor (гомогенный иммунохимический анализ с использованием TRACE-технологии). Выполняется на приборе Kryptor — автоматическом анализаторе произвольного доступа с обеспечением высо-

кой точности и воспроизводимости между сериями анализов. Период инкубации — 19 мин.

Другой тест — Vidas Brahms PCT — ферментсвязанный флуоресцентный анализ (ELFA) для определения концентрации прокальцитонина с помощью анализаторов Vidas. Одноэтапный анализ основан на комбинации иммуноферментной реакции («сэндвич») и флуоресцентного определения продуктов реакции (иммуноферментный анализ). Период инкубации — 20 мин.

ПКТ при тяжелой бактериальной инфекции

Показано, что ПКТ является более информативным в сравнении с СРБ и числом лейкоцитов показателем для диагностики ТБИ и скрытой бактериемии [2, 3]. По результатам исследований, низкий уровень ПКТ лучше предсказывает отсутствие бактериальной инфекции, нежели высокий уровень ПКТ ее наличие. Метаанализ, проведенный С. Уо и соавт. в 2012 г. [3], показал, что для детей с ЛБОИ при диагностике ТБИ повышение концентрации ПКТ выше 0,5 нг/мл имеет достаточно высокую чувствительность (83%) и невысокую специфичность (69%). Лишь в немногих источниках можно найти данные о значимом повышении ПКТ более 2 нг/мл как предиктора ТБИ у пациентов с ЛБОИ [5, 19]. Так, было показано, что превышение этого показателя у лихорадящих детей различного возраста позволяет дифференцировать ТБИ от ее отсутствия [20].

По нашим данным, наиболее значимым предиктором бактериемии и ТБИ являются содержание ПКТ более 2 нг/мл и концентрация СРБ выше 70 мг/л. ПКТ, в отличие от СРБ, у 20% детей с острой респираторной вирусной инфекцией повышается до 0,5–2 нг/мл, но не превышает уровня 2 нг/мл [2]. Во всех случаях, сопровождавшихся уровнем ПКТ более 2 нг/мл, отмечался быстрый ответ на антибактериальную терапию, что указывало на бактериальную этиологию заболевания [2]. В работе Е. Старовойтовой также показано, что среди маркеров бактериального воспаления (СРБ, лейкоцитоз) наибольшими чувствительностью и специфичностью (85 и 92% соответственно) обладает уровень ПКТ только выше 2 нг/мл, а повышение концентрации СРБ выше 30 мг/л превосходит показатель лейкоцитоза 15×10^9 /л (чувствительность и специфичность — 76%) [21]. Именно поэтому ПКТ рассматривается нами как наиболее надежный маркер бактериального воспаления.

ПКТ при пневмонии

Аускультативная картина типичной (чаще всего пневмококковой) пневмонии весьма специфична (локальное изменение перкуторного звука и дыхания, возможное наличие мелкопузырчатых хрипов), но малочувствительна (например, в начале болезни хрипы часто отсутствуют, что может привести к гиподиагностике пневмонии). В таких случаях следует учитывать другие общие признаки, подтверждая диагноз рентгенологически. Кроме того, наличие характерных для бронхита рассеянных сухих и влажных хрипов не всегда позволяет исключить пневмонию. Для пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* (атипичная пневмония), свойственно наличие бронхитической аускультативной картины. При этом диагноз помогает поставить характерная для этой инфекции стойкая фебрильная температура тела без выраженного токсикоза, скудный катар с гиперемией конъюнктив, а также асимметрия хрипов. Часто при этом тень инфильтрата слабая и нечеткая [2].

Учитывая неоднозначность клинических признаков в разные сроки болезни, сложности экстренного выполнения рентгенологического исследования, а иногда и невозможность этиологически дифференцировать пневмококковую и атипичную пневмонии даже при наличии снимка, что принципиально для выбора лечения, большую помощь в диагностике оказывают лабораторные показатели.

Последнее исследование, начатое в 2012 г. в отделении диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей, включавшее детей с пневмонией, продемонстрировало, что в 92% случаев типичной пневмонии уровень ПКТ был $\geq 0,5$ нг/мл, в т.ч. у 4 детей с нормальными значениями лейкоцитов и концентрацией СРБ до 30 мг/л. Значение ПКТ ниже 0,5 нг/мл определялось, как правило, у пациентов, уже начавших успешно лечиться антибиотиком до госпитализации. В 85% случаев уровень СРБ превышал 60 мг/л. При атипичной пневмонии концентрация СРБ не превышала 30 мг/л в 62% случаев, а у остальных разброс данного показателя составил от 31 до 90 мг/л. Уровень ПКТ у этих пациентов не превышал 0,5 нг/мл в 100% случаев (табл. 1). Таким образом, невысокий уровень маркеров помогает в диагностике атипичной пневмонии на начальных сроках болезни, еще до появления специфических антител в сыворотке крови [22].

ПКТ при инфекции мочевых путей

Около 3% детей младшего возраста ежегодно переносят инфекцию мочевых путей. У отдельных пациентов инфекция ограничивается мочевым пузырем, однако у некоторых процесс затрагивает почки с развитием острого пиелонефрита [23]. Эти дети находятся в группе риска по развитию осложнений со стороны паренхимы почек, а также по развитию артериальной гипертензии. К сожалению, далеко не всегда возможно клинически четко дифференцировать инфекцию нижних и верхних мочевых путей, особенно на доречевом этапе развития ребенка. Высокая температура тела или явления дизурии могут сопровождать и то, и другое состояние. Ультразвуковые изменения также неспецифичны. Лишь нефросцинтиграфия с чувствительностью до 86% и специфичностью до 91% позволяет достоверно, но уже постфактум, судить о перенесенном пиелонефрите [21]. Однако, учитывая инвазивность исследования и его стоимость, оно не может быть рекомендовано в качестве рутинного метода, особенно у впервые заболевших детей. К тому же, нефросцинтиграфия не проводится в острый период течения болезни. Именно поэтому определение маркеров воспаления как диагностических кри-

териев пиелонефрита крайне востребовано и при этом достаточно изучено.

Анализ концентрации маркеров бактериального воспаления у детей с инфекцией мочевых путей в НМИЦ здоровья детей показал, что повышение содержания СРБ выше 60 мг/л значительно чаще наблюдается у детей с острым пиелонефритом в сравнении с пациентами, имеющими неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (у 85 и 34% соответственно), так же как и ПКТ выше 2 нг/мл (у 83 и 36% соответственно). Концентрация СРБ выше 60 мг/л и ПКТ выше 2 нг/мл отличались более высокой диагностической точностью для выявления поражения почек, чем лейкоцитоз выше 15×10^9 /л, который обнаруживался лишь у 1/2 больных [22]. При этом содержание СРБ менее 20 мг/л не всегда может служить критерием для исключения диагноза острого пиелонефрита [24]. Однако прогностически более значимы именно значения ПКТ [21]. Результаты собственных исследований согласуются с наблюдениями авторов, которые рассматривают высокий уровень ПКТ в качестве маркера возможного пиелонефрита, поэтому дети с инфекцией мочевых путей и уровнем ПКТ выше 2 нг/мл должны быть обследованы с целью выявления/исключения анатомических изменений почек и мочевыделительной системы [25].

ПКТ при лихорадке без очага инфекции

В нашем отделении также были проанализированы клинические и лабораторные критерии дифференцирования ЛБОИ бактериальной и вирусной этиологии. Исследование включало 78 детей с лихорадкой без видимого очага инфекции. Ретроспективно эти пациенты были разделены на 2 группы. К 1-й группе отнесены 27 детей, у которых на основании исследования уровня маркеров бактериальной инфекции была предположена бактериемия. Подтверждение этого диагноза результатами посевов крови мы получили лишь у 2 детей. Однако у всех в пользу бактериемии говорило то, что введение одной дозы антибиотика давало быстрый эффект нормализации состояния. Ко 2-й группе нами отнесен 51 ребенок с вирусными инфекциями. Бактериальная этиология заболевания исключена по результатам лабораторных тестов дальнейшего течения болезни (маркеры бактериального воспаления, бактериологические исследования и т.д.), у части пациентов — по отсутствию эффекта от антибактериальной терапии. У 35 детей была диагностирована первичная инфекция вируса герпеса 6-го типа: у 15 — подтверждена лабораторно, у 20 — по появлению внезапной экзантемы на 4–5-е сут болезни. У 15 детей с ЕСНО-инфекцией — по наличию пятнисто-папулезной

Таблица 1. Концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина у детей с пневмонией в момент госпитализации
Table 1. The concentration of C-reactive protein and procalcitonin in children with pneumonia at the moment of hospitalization

Нозологическая форма	С-реактивный белок, мг/л		
	< 30	30–60	> 60
Типичная пневмония (n = 34)	1 (3%)	4 (12%)	29 (85%)
Атипичная пневмония (n = 26)	16 (62%)	6 (23%)	4 (15%)
Нозологическая форма	Прокальцитонин, нг/мл		
	< 0,5	0,5–2	> 2
Типичная пневмония (n = 25)	2 (8%)	5 (20%)	18 (72%)
Атипичная пневмония (n = 17)	17 (100%)	0	0

сыпи, на 3–4-е сут заболевания вирус выявлен методом иммуноферментного анализа.

По результатам исследования лейкоцитоз более 15×10^9 /л обнаружен у 89% детей с бактериемией, при этом число лейкоцитов превышало 20×10^9 /л в 67% случаев. У 3 детей с бактериемией в ранние сроки заболевания число лейкоцитов находилось в пределах нормы. У всех пациентов с ЛБОИ вирусной этиологии число лейкоцитов было ниже 15×10^9 /л.

У 26% детей с бактериемией концентрация СРБ была выше 30 мг/л, у 63% — выше 60 мг/л, в т. ч. у 3 пациентов с нормальным числом лейкоцитов. Почти в половине случаев (44%) бактериемии содержание ПКТ превышало 2 нг/мл. Однако у 28% детей этот показатель был ниже 0,5 нг/мл при положительных значениях других маркеров бактериальной инфекции, на которые мы и ориентировались при постановке диагноза до получения результатов бактериологического исследования крови в совокупности с неспецифическими признаками.

В группе детей с ЛБОИ вирусной этиологии во всех случаях концентрация СРБ была ниже 30 мг/л, ПКТ — ниже 0,5 нг/мл [22]. Представленные данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости лейкоцитоза, СРБ и, в большей степени, ПКТ при ЛБОИ. В то же время ряд исследователей указывают на то, что уровни ПКТ, СРБ, лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов имеют равную диагностическую ценность в определении риска развития бактериемии и ТБИ у детей с ЛБОИ [26].

ПКТ при остром тонзиллите

Ранее в литературе описывалось, что острый тонзиллит вирусной (в частности, аденовирусной) этиологии может сопровождаться повышением уровня маркеров бактериальной инфекции в сыворотке крови [27]. Однако результаты исследований, выполненных в НМИЦ здоровья детей, одними из первых продемонстрировали (и в течение 7 лет неоднократно подтверждали) [2], что у детей с острым тонзиллитом ни уровень лейкоцитов, ни СРБ, ни ПКТ не позволяют достоверно судить о вирусной или бактериальной этиологии заболевания. Несмотря на то, что у большинства детей с острым тонзиллитом уровень ПКТ был низким, его умеренное повышение отмечалось при всех формах острого тонзиллита, а при инфекционном мононуклеозе и бактериальном тонзиллите превышение концентрации 2 нг/мл зафиксировано в 14 и 18% случаев соответственно (табл. 2) [28].

Мы не обнаружили высокой корреляции между повышением содержания СРБ и бактериальной этиологией острого тонзиллита. По сравнению с вирусными тонзиллитами бактериальный чаще дает выраженное повышение СРБ, однако чувствительность этого теста невелика (41%) при несколько большей специфичности (72%). Значимое различие получено лишь при сравнении бактериальных тонзиллитов и тонзиллитов, вызванных

вирусом Эпштейна–Барр, с уровнем СРБ ниже 30 мг/л, который был характерен для инфекционного мононуклеоза ($p = 0,001$). Исходя из этого, практическое значение может иметь лишь показатель прогностичности отрицательного результата, равный 80%, при показателе прогностичности положительного результата лишь 31%.

При бактериальных тонзиллитах чувствительность показателя ПКТ более 2 нг/мл составила 18%, тогда как специфичность — 93% [28]. Позднее появились и другие литературные данные о низкой информативности ПКТ в дифференциальной диагностике острого тонзиллита [29].

Таким образом, единственным значимым (чувствительность и специфичность приближаются к 100%) методом дифференциальной диагностики острого тонзиллита является бактериологическое исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки с обнаружением β -гемолитического стрептококка группы А или, как альтернатива, проведение экспресс-теста на его наличие [28]. Учет клинических признаков степени тяжести заболевания (уровень лихорадки, наличие плача, глазного контакта, отказа от еды и жидкости) у детей с острым тонзиллитом также не помогает в этиологической диагностике, и симптоматику заболевания нельзя использовать в качестве замены бактериологическому исследованию [22].

ПКТ при гастроэнтеритах

В дифференциальной диагностике острых гастроэнтеритов трудности возникают в связи с тем, что гематологические показатели (число лейкоцитов, нейтрофилов), а также концентрация СРБ не имеют достаточной ценности для суждения об этиологии различных форм заболеваний этой группы [30, 31]. По нашим данным, и острые вирусные, и бактериальные гастроэнтериты в начале болезни нередко сопровождались высоким уровнем этих показателей, что само по себе не являлось признаком бактериальной инфекции, а следовательно, не могло определять показаний для назначения антибактериальной терапии [32].

В последнем издании европейских клинических рекомендаций по острым гастроэнтеритам указано, что наличие таких симптомов, как лихорадка выше 40°C , боль в животе, стул с примесью крови и слизи, позволяет заподозрить течение бактериального гастроэнтерита, а рвота в сочетании с катаральными явлениями — вирусного [33].

Клиническая симптоматика бактериального гастроэнтерита в совокупности с высоким уровнем лейкоцитов в кале позволяет уверенно судить о наличии бактериальной инфекции (чувствительность 74%, специфичность 94%) [34]. На практике, основываясь только на клинической симптоматике и микроскопии кала, дифференцировать бактериальные и вирусные гастроэнтериты удается не всегда. Тем более что с учетом значительно более

Таблица 2. Доля детей с острым тонзиллитом разной этиологии, у которых обнаружены высокие уровни маркеров бактериального воспаления

Table 2. The proportion of children with acute tonsillitis of different etiology, who have high levels of bacterial inflammation markers

Маркер	Бактериальный тонзиллит (n = 38), %	Вирусный тонзиллит (n = 90), %	Инфекционный мононуклеоз (n = 53), %
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9$ /л	24	22	19
С-реактивный белок > 60 г/л	41	32	23
Прокальцитонин > 2 нг/мл	18	0	14

высокой частоты вирусных форм заболевания, высокой стоимости, длительности выполнения, а также невозможности выделить бактерионосителей с вирусным гастроэнтеритом рутинное бактериологическое исследование кала не рекомендуется [35]. Таким образом, необходимы более значимые предикторы для выделения тех форм острых гастроэнтеритов, которые требуют назначения системного антибиотика.

Диагностическая ценность ПКТ у детей с острыми гастроэнтеритами изучалась в ряде исследований. Так, например, по данным V. Ismaili-Jaha и соавт. [30], у детей в возрасте до 5 лет с вирусным гастроэнтеритом среднее значение ПКТ составило $0,13 \pm 0,5$ нг/мл, максимальное — $2,30$ нг/мл; при бактериальных диареях значительно выше — $5,30 \pm 4,9$ и $18,0$ нг/мл соответственно. Таким образом, авторы делают вывод, что определение содержания ПКТ позволяет своевременно дифференцировать бактериальные и вирусные гастроэнтериты.

ПКТ при менингите

Бактериальный менингит — тяжелое заболевание, требующее своевременной диагностики для быстрого назначения адекватного лечения. Неправильно выбранное лечение чревато развитием серьезных неврологических осложнений вплоть до летального исхода. Клинически, особенно в начале заболевания, далеко не всегда удается дифференцировать вирусный и бактериальный менингит, поскольку и в том, и в другом случае присутствуют лихорадка, часто в сочетании со рвотой, менингеальные знаки и стойкий красный дермографизм [16]. До сих пор «золотым стандартом» диагностики остается люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости, а также дополнительным анализом концентрации СРБ и числа лейкоцитов. Однако эти гематологические показатели не имеют высокой специфичности, что в некоторых случаях приводит к необоснованному назначению антибиотиков и длительной госпитализации пациентов с вирусным менингитом.

Учитывая скорость повышения содержания ПКТ (на 2–8 ч раньше, чем изменение концентрации СРБ [8]), его роль в дифференциальной диагностике менингитов в начале заболевания более значима. Диагностическая ценность ПКТ при этой нозологии изучалась в большом числе исследований, результаты которых отличаются по таким параметрам, как чувствительность (88–100%) и специфичность (66–100%). Высокая диагностическая ценность определения ПКТ со средней чувствительностью 96% и специфичностью 89% для уровня ПКТ > 2 нг/мл была показана в 8 исследованиях, в которые были включены 616 детей с различными формами менингитов. В 6 исследованиях продемонстрировано превосходство определения ПКТ над СРБ. Результаты метаанализа свидетельствуют, что уровень сывороточного ПКТ — наиболее значимый маркер в быстрой дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных менингитов у детей (чувствительность 96%, специфичность 89%) в отличие от СРБ (70 и 83% соответственно) [36]. Также показана целесообразность ежедневного определения ПКТ в первые 3 сут лечения и далее каждые 48 ч для оценки эффективности терапии бактериального менингита [37].

Сопоставление с общеклиническими проявлениями

В практической деятельности невозможно ориентироваться только на уровень ПКТ, поскольку этот маркер

бактериального воспаления представляет собой лишь дополнительный критерий, помогающий отличить вирусную инфекцию от бактериальной у лихорадящего ребенка. Окончательное решение о диагнозе в каждом конкретном случае должно основываться на совокупности данных анамнеза, клинических симптомов и лабораторных показателей [38].

В отделении диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей у пациентов с острыми лихорадочными состояниями мы оценивали наличие следующих признаков тяжести заболевания: снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от еды и жидкости, сонливость, безутешность плача. Было показано, что чаще эти симптомы встречаются при ТБИ (пневмония, пиелонефрит, бактериемия), чем у детей с вирусными болезнями (респираторными, энтеровирусными, вирусом герпеса 6-го типа). При ЛБОИ снижение активности, отказ от еды и жидкости имеют наибольшую диагностическую ценность в дифференцировании бактериальных (бактериемия) и вирусных инфекций [22]. Данный факт во многих случаях позволяет уже при первом контакте с больным обоснованно назначать стартовую антибактериальную терапию и дифференцированно подходить к проведению дополнительных исследований. Исключение составляют острые тонзиллиты, при которых этиологический диагноз может основываться только на результатах бактериологического исследования или экспресс-теста на наличие β-гемолитического стрептококка группы А [22].

ПКТ как маркер отмены антибактериальной терапии

Избыточное назначение антибиотиков широкого спектра действия, помимо нежелательных последствий для самого пациента, удлинения времени госпитализации и повышения стоимости лечения, приводит к глобальному росту резистентности бактериальной флоры [2]. Именно поэтому специалисты всего мира ищут не только подходы к более быстрому и точному определению этиологического фактора для минимизации необоснованного назначения системных антибактериальных препаратов, но и алгоритмы ведения пациентов с бактериальной инфекцией, позволяющие сократить длительность курса антибактериального лечения без повышения риска развития осложнений или рецидива болезни. В настоящее время ожидаются результаты одной из наиболее масштабных работ по этому поводу с участием 1816 пациентов [39].

Опубликованы результаты исследования, в котором участвовали 1359 пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфекцией нижних дыхательных путей [40]. Изучалась возможность назначения и отмены системной антибактериальной терапии в зависимости от концентрации ПКТ в сравнении со стандартным лечением. В обеих группах число осложнений и неблагоприятных исходов было одинаковым, однако в группе с регулярным контролем ПКТ длительность лечения антибиотиком и развитие нежелательных явлений, связанных с его назначением, оказались ниже (5,7 против 8,7 сут и 19,8 против 28,1% соответственно). Использование такого подхода в ведении пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей позволит сократить назначение системных антибиотиков без повышения риска рецидива болезни или летального исхода и будет способствовать снижению распространенности антибиотикорезистентности бактериальной флоры [40].

В другом исследовании также была показана возможность значительного снижения длительности курса антибактериальной терапии у нехирургических больных с предполагаемой бактериальной инфекцией при регулярном измерении ПКТ в сравнении с группой контроля [41].

Стратегия назначения и длительности лечения антибиотиком в зависимости от уровня ПКТ положительно зарекомендовала себя и у детей. Наиболее достоверные результаты были получены при уровне ПКТ ниже 0,5 нг/мл для небактериального воспаления, а выше 2 нг/мл — для бактериального сепсиса [42].

Однако у крайне тяжелых пациентов с сепсисом в отделениях интенсивной терапии ежедневное измерение ПКТ и попытка моментального терапевтического реагирования не имела значимого преимущества в сравнении со стандартной тактикой ведения [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПКТ показывает себя значимым маркером серьезной бактериальной инфекции. Используется для выделения инвазивной бактериальной инфекции, для назначения и оценки эффективности антибактериальной терапии. Применение теста по определению содержания ПКТ поможет снизить частоту неоправданных назначений и длительность проводимой антибиотикотерапии без повышения частоты развития нежелательных явлений. В отделении диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей наравне с клиническим анализом крови у лихорадящих детей обычно оценивают концентрацию СРБ и ПКТ. Частота повышения этих показателей при разных формах острой патологии различается, и интерпретировать их уровень однозначно удается далеко не всегда. Концентрация ПКТ наряду с клинической симптоматикой обычно рассматривается как приоритетный ход в решении вопроса о назначении системного антибиотика. Относительно длительности курса антибио-

тика мы ориентируемся на международные согласительные документы, касающиеся той или иной нозологии. Тем не менее именно ПКТ помогает в обосновании необходимости назначения второго антибиотика или в переходе с парентерального введения на пероральный прием. Такие подходы к ведению лихорадочных состояний позволяют максимально быстро выделить пациентов с высоким риском развития ТБИ для оказания им своевременной помощи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «Термо Фишер Сайентифик».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Thermo Fisher Scientific.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. С. Полякова, М. Д. Бакрадзе, В. К. Таточенко сотрудничают с компаниями ASTELLAS, ООО «Джонсон & Джонсон», GlaxoSmithKline.

Д. Д. Гадлия подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Anastasia S. Polyakova, Maya D. Bakradze, Vladimir K. Tatchenko collaborate with ASTELLAS, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline.

Diana D. Gadlia confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

А. С. Полякова <http://orcid.org/0000-0003-4655-3375>

М. Д. Бакрадзе <http://orcid.org/0000-0001-6474-6766>

В. К. Таточенко <http://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2003. 310 p.
2. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. — М.: Педиатръ; 2017. — 320 с. [Baranov AA, Tatchenko VK, Bakradze MD. Likhoriadyashchii rebenok. Protokoly diagnostiki i lecheniya. Moscow: Pediatr"; 2017. 320 p. (In Russ).]
3. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2012;60(5):591–600. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.05.027.
4. Jurado RL. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):548–549. doi: 10.1086/322605.
5. Kaur K, Mahajan R, Tanwar A. A novel marker procalcitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting. *Int J Appl Basic Med Res.* 2013;3(2):77–83. doi: 10.4103/2229-516X.117051.
6. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):21. doi: 10.1186/2110-5820-3-21.
7. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett.* 1984;167(1):93–97. doi: 10.1016/0014-5793(84)80839-X.
8. Criticare.chat.ru [интернет]. Зубарев А. Прокальцитонин — новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор) // *Интенсивная терапия.* [Zubarev A. Prokal'tsitonin — novyi marker dlya diagnostiki tyazheloi infektsii (obzor). *Intensive Care Journal.* (In Russ).] [доступ от 01.07.2017]. Доступ по ссылке <http://criticare.chat.ru/004.html>.
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–518. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-N.
10. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605–1608. doi: 10.1210/jcem.79.6.7989463.
11. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med.* 2000;26(Suppl 2):S146–S147. doi: 10.1007/BF02900727.
12. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore.* 2001;30(5):528–531.
13. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(3):363–368. doi: 10.1515/CCLM.1999.060.
14. Oberhoffer M, Russwurm S, Bredle D, et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med.* 2000;26(Suppl 2):S170–174. doi: 10.1007/BF02900732.

15. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578–5584. doi: 10.1210/en.2003-0854.
16. Dubos F, Korezowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(12):1157–1163. doi: 10.1001/archpedi.162.12.1157.
17. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680–684. doi: 10.1007/s001340050644.
18. Meisner M. *PCT, procalcitonin — a new, innovative infection parameter*. Berlin: Brahms Diagnostica; 1996. pp. 3–41.
19. Manzano S, Bailey B, Gervais A, et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011;96(5):440–446. doi: 10.1136/adc.2010.203760.
20. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med*. 2014;21(2):171–179. doi: 10.1111/acem.12316.
21. Старовойтова Е.В. *Значение уровня прокальцитонина в крови при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2007. [Starovoitova EV. *Znachenie urovnya prokal'tsitonina v krovi pri differentsial'noi diagnostike bakterial'nykh i virusnykh infektsii u lihoradyashchikh detei*. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ).]
22. Гадлия Д.Д. *Клинико-лабораторная диагностика тяжелых бактериальных инфекций у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2017. — 24 с. [Gadliya DD. *Kliniko-laboratornaya diagnostika tyazhelykh bakterial'nykh infektsii u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 24 p. (In Russ).]
23. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD009185. doi: 10.1002/14651858.CD009185.pub2.
24. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection? *Arch Dis Child*. 2009;94(4):278–281. doi: 10.1136/adc.2007.132290.
25. Бакрадзе М.Д. *Новые лечебно-диагностические и организационные технологии ведения детей с острыми лихорадочными заболеваниями*: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2009. — 365 с. [Bakradze MD. *Novye lechebno-diagnosticheskie i organizatsionnye tekhnologii vedeniya detei s ostrymi lihoradochnymi zabollevaniami*. [dissertation] Moscow; 2009. 365 p. (In Russ).]
26. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239–1244. doi: 10.1097/INF.0b013e318266a9aa.
27. Domingues O, Rojo P, de las Heras S, et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):733–734. doi: 10.1097/01.inf.0000172942.96436.2d.
28. Дарманян А.С. *Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2010. [Darmanyan AS. *Sovershenstvovanie metodov diagnostiki i lecheniya ostrykh tonsillitov u detei*. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ).]
29. Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis*. 2014;46(5):376–383. doi: 10.3109/00365548.2014.885656.
30. Ismaili-Jaha V, Shala M, Azemi M, et al. Procalcitonin is an important but not conclusive marker of bacterial etiology of acute diarrhea in children younger than 5 years. Original paper. *Mater Sociomed*. 2014;26(2):76–79.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis — diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years*. NICE Clinical Guideline. London, UK: RCOG Press; 2009.
32. Дарманян А.С. *Лечение кишечных инфекций у детей // Фарматека*. — 2012. — № S3. — С. 34–38. [Darmanyan AS. *Lechenie kishechnykh infektsii u detei*. *Farmateka*. 2012;(S3):34–38. (In Russ).]
33. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
34. Liu LJ, Yang YJ, Kuo PH, et al. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(8):559–561. doi: 10.1007/s10096-005-1373-z.
35. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(Suppl 2):S81–S122. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16.
36. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, et al. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(8):749–764. doi: 10.1177/0009922815606414.
37. Baraff LJ, Oslund S, Prather M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics*. 1993;92(1):140–143.
38. Aabenhus R, Jensen JU. Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet? *Prim Care Respir J*. 2011;20(4):360–367. doi: 10.4104/pcrj.2011.00064.
39. Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, et al. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients — calculated sample size: 1816 patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:178. doi: 10.1186/1471-2334-13-178.
40. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059–1066. doi: 10.1001/jama.2009.1297.
41. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463–474. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
42. Pierce R, Bigham MT, Guliano JS Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):292–298. doi: 10.1097/MOP.0000000000000092.
43. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048–2058. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821e8791.8.

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru



Сохраним здоровье детей –



сохраним Россию!

Союз
педиатров
России



Мероприятия, аккредитованные Союзом педиатров России

Конференция	Дата	Организаторы	Место проведения	Ответственное лицо и контакты
«Актуальные проблемы педиатрии»	24–25 марта 2017 г.	Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия) ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 Национальный центр медицины» ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Управление здравоохранения г. Якутска при МЗ РС (Я) Региональное отделение СПР в Республике Саха (Якутия)	Якутск, Сергеляхское шоссе, стр. 4. Педиатрический центр, Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины	Саввина Надежда Валерьевна nadvsavvina@mail.ru Маркова Сардана Валерьевна saramark@mail.ru
«Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	30 марта 2017 г.	Департамент здравоохранения Тюменской области ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» МЗ РФ Тюменское региональное отделение СПР	Тюмень, ул. Котовского, д. 55. ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	Петрушина Антонина Дмитриевна adpet@yandex.ru +7(9088)73-35-72
«Актуальные вопросы педиатрии»	23–24 мая 2017 г.	ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерство здравоохранения Красноярского края Красноярское региональное отделение СПР Красноярский краевой клинический Центр охраны материнства и детства	Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2 «А». Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства	Таранушенко Татьяна Евгеньевна tetar@rambler.ru +7 (391) 243-74-41 +7 (9504) 00-00-19
«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	29–30 сентября 2017 г.	Министерство здравоохранения Чеченской Республики	Грозный	+7(499) 134-13-08 orgkomitet@nczd.ru
«Современные технологии диагностики и лечения социально значимых болезней у детей»	8–9 сентября 2017 г.	Региональное отделение СПР Республики Мордовия	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru +7(8342) 35-30-02
«Приоритетные направления в сохранении здоровья детей и подростков»	17 ноября 2017 г.	ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Министерство здравоохранения Саратовской области Саратовское региональное отделение СПР	Саратов	Болотова Нина Викторовна kafedranv@mail.ru +7(8452) 52-51-87 +7(8452) 52-52-27
«Актуальные вопросы аллергологии в педиатрии»	17–18 ноября 2017 г.	Министерство здравоохранения Омской области Омский государственный медицинский университет Омское региональное отделение СПР	Омск	Соботюк Николай Васильевич pedfac@omsk-osma.ru ya.sobotyuk@yandex.ru +7(3812) 23-31-55 +7(913) 607-88-15





Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

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

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НЬЮБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекены-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.



Тематические курсы: *

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

Преподаватели-тренеры:

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

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



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