



Союз
педиатров
России

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

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2019 / том 18 / № 3



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

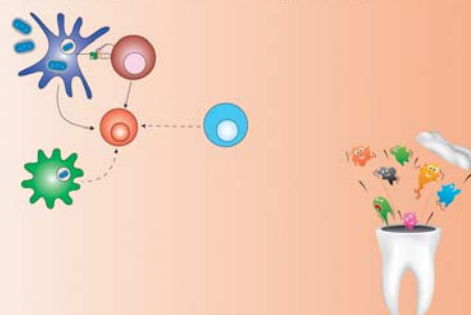
УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Издательство «ПедиатрЪ» выпустило третью книгу серии «Основы иммунологии» — учебно-методическое пособие для студентов-стоматологов «**Основы иммунологии для стоматологов**» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, М.А. Стениной.

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Под редакцией
Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, М.А. Стениной



Москва
ПедиатрЪ
2019

В первом разделе

освещаются основы общей иммунологии: структура иммунной системы и общие закономерности ее функционирования. Дана характеристика основных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, процессам дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека.

Во втором разделе

изучаются особенности ответа иммунной системы на микробиоту ротовой полости. Проведен анализ иммунопатогенеза хронических воспалительных процессов в пародонте, а также осложнений вне ротовой полости, вызываемых обитающими в ней бактериями.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27.
Вильма Саакян

Третий раздел

ознакомит читателей с проявлениями нарушений иммунной системы при первичных и вторичных иммунодефицитах, аллергических и аутоиммунных болезнях. В пособии приведен перечень вопросов для самоконтроля.

Предложенная структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Ранее выпущенные книги серии



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

Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.
(Базель, Швейцария);
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,
проф., академик РАН (Москва,
Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Выпускающий редактор

Суходчова Е.Л.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Телефон (916) 129-35-36
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1
Телефон (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
e-mail: redactorspr@spr-journal.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

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

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

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань), 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.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

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

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

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

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

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Петозлло-Мантовани М. (Фоджия,
Италия), проф.

Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

Пушков А.А. (Москва), к.б.н.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рыков М.Ю. (Москва), к.м.н., доцент

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Суهارева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария),
проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

145

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 3

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1
Телефон: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42



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 «Полиграфист и издатель», 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.В. Ших, А.А. Махова, Е.И. Алексеева
152 ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРИАДА ВИТАМИНОВ — А, С И D — ДЛЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, К.Н. Корянова
160 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ ПО ДАННЫМ ВРАЧЕБНЫХ ИЗВЕЩЕНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ ЗА 2010–2018 гг.
- Л.В. Поскотинова, О.В. Кривоногова, О.С. Заборский
167 ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МАЛЬЧИКОВ В ВОЗРАСТЕ 14–15 ЛЕТ ПРИ КРАТКОСРОЧНОМ ОБУЧЕНИИ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОСЛЕ ТРЕНИРОВКИ СКОРОСТНО-СИЛОВЫХ КАЧЕСТВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- О.В. Солонина, Т.М. Сы
175 БЕЗОПАСНОСТЬ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ ДВУХЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Е.И. Алексеева, Д.Д. Ванькова, Т.М. Дворянская, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.В. Мамутова, А.М. Чомахидзе, Н.А. Маянский, Н.Е. Ткаченко, М.В. Курдуп, Т.В. Радыгина, И.В. Зубкова
180 ИММУНИЗАЦИЯ 13-ВАЛЕНТНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ И ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКИ ТИПА В, КОНЬЮГИРОВАННОЙ СО СТОЛБНЯЧНЫМ АНАТОКСИНОМ, ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩЕГО ТОЦИЛИЗУМАБ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- Н.В. Бучинская, Е.А. Исупова, М.М. Костик
187 ГОМОЦИСТИНУРИЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
- Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Журкова, Е.Ю. Захарова, С.В. Михайлова, Г.В. Ревуненков
196 РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГУРЛЕР: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- Н.И. Брико, В.А. Коршунов, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В. Лобзин, А.А. Баранов, Н.А. Костенко, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, П.Р. Гринчик
203 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ МЛАДЕНЦЕВ 13-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНОЙ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИИ

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, Е.В. Реброва, А.Ю. Рязанова
212 ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 219 ПО ИТОГАМ РАБОТЫ XXI КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» ПРИНЯТА РЕЗОЛЮЦИЯ**
- 221 РЕЗОЛЮЦИЯ I НАЦИОНАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ ПО ВОПРОСАМ ИММУНО- И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ «ЗАЩИЩЕННОЕ ПОКОЛЕНИЕ»**

ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPSA И IPA

- 225 ДЕКЛАРАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ОБ УСЛОВИЯХ ПРЕБЫВАНИЯ ДЕТЕЙ В МЕСТАХ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ НА ГРАНИЦЕ СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ АМЕРИКИ**

РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

ТУГОПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА¹



БЕЗ
ОТЕКА



БЕЗ
ВОСПАЛЕНИЯ



БЕЗ
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I³

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

РАСШИФРУЙ КОД МПС



ТУГОПОДВИЖНОСТЬ
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
СИМПТОМЫ

ОТПРАВЬТЕ СУХИЕ ПЯТНА КРОВИ: 8-800-100-24-94

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

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

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

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

Namazova-Baranova L.S., PhD,
professor, academician of RAS
(Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., PhD, prof.
(Basel, Switzerland)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD

Publishing editor

Sukhacheva E.L.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
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

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

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

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

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

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

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

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

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

Klochko O.A. (Moscow), MD

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

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

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

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Makarova S.G. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Novik G.A. (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

Pushkov A.A. (Moscow), MD, PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

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

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

Rykov M.Yu. (Moscow), PhD, assistant
professor

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

Shen K. (Beijing, China), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-
lance 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 «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Tel. +7 (499) 737-78-04.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2019 / V. 18 / № 3

CONTENT

LITERATURE REVIEW

- Evgenia V. Shikh, Anna A. Makhova, Ekaterina I. Alekseeva
152 VITAMINS A, C AND D — ESSENTIAL TRIO FOR INFANTS

ORIGINAL ARTICLES

- Alexandr V. Matveev, Anatoly E. Krashenninikov, Elena A. Egorova, Elena I. Konyaeva, Ksenia N. Koryanova
160 ADVERSE EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PEDIATRICS: CASE SERIES ACCORDING TO THE DOCTOR REPORTS IN REPUBLIC OF CRIMEA THROUGH 2010 TO 2018
- Liliya V. Poskotinova, Olga V. Krivonogova, Oleg S. Zaborsky
167 INDICATORS OF A CARDIOVASCULAR SYSTEM AT 14–15 YEARS OLD BOYS AT SHORT-TERM BIOFEEDBACK TRAINING FOR CONTROLLING OF GENERAL HEART RATE VARIABILITY AFTER SPEED AND POWER TRAINING: EXPERIMENTAL CONTROLLED STUDY
- Oxana V. Solonina, Tatiana M. Sy
175 THE SAFETY OF 4-VALENT MENINGOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN TWO YEARS OLD CHILDREN: PROSPECTIVE COHORT STUDY IN SAKHALIN REGION

CLINICAL OBSERVATIONS

- Ekaterina I. Alekseeva, Dar'ya D. Van'kova, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Kseniya B. Isaeva, Rina V. Denisova, Anna V. Mamutova, Aleksandra M. Chomahidze, Nikolay A. Mayanskiy, Natalya E. Tkachenko, Maria V. Kurdup, Tatyana V. Radygina, Irina V. Zubkova
180 13-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE-TETANUS TOXOID CONJUGATE VACCINE IN PATIENT WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RECEIVING TOCILIZUMAB: CLINICAL CASE
- Natalia V. Buchinskaya, Eugenia A. Isupova, Mikhail M. Kostik
187 HOMOCYSTINURIA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DESCRIPTION
- Nato D. Vashakmadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Zhurkova, Ekaterina Yu. Zakharova, Svetlana V. Mikhaylova, Grigory V. Revunenkov
196 ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION RESULTS IN PATIENTS WITH HURLER SYNDROME: CLINICAL CASES

A DOCTOR'S AID

- Nikolay I. Briko, Vladimir A. Korshunov, Leyla S. Namazova-Baranova, Yuriy V. Lobzin, Alexander A. Baranov, Natalia A. Kostenko, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Polina R. Grinchik
203 ESTIMATION OF 13-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE EFFICIENCY IN INFANTS WITHIN NATIONAL IMMUNIZATION SCHEDULE

EXPERT OPINION

- Natalia B. Lazareva, Evgenia V. Shikh, Ekaterina V. Rebrova, Anastasia Yu. Ryazanova
212 POLYPHARMACY IN PEDIATRICS: MODERN CONDITIONS

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 219 ON THE BASIS OF XXI CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS» THE RESOLUTION WAS ACCEPTED**
- 221 RESOLUTION OF I NATIONAL ASSEMBLY ON PREVENTIVE IMMUNIZATION AND VACCINATION «PROTECTED GENERATION»**

MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA

- 226 DECLARATION OF THE INTERNATIONAL PEDIATRIC ASSOCIATION ON THE CONDITIONS OF CHILD DETENTION FACILITIES AT THE BORDERS OF THE UNITED STATES OF AMERICA**



МУЛЬТИ-ТАБС® БЭБИ

ЗАБОТА О ЗДОРОВЬЕ МАЛЫША С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ!



PP-MUL-RUS-0331

П N012074/01 от 31.03.2017



Содержит витамины **A** (300 мкг), **C** (35 мг) и **D₃** (10 мкг) на уровне физиологической потребности ребенка с первых дней жизни и до года



Показания к применению: профилактика недостаточности витаминов **A, C, D₃** и профилактика рахита¹



Мульти-табс® Бэби способствует улучшению нервно-психического развития детей, их нормальному физическому развитию и профилактике рахита²



Флакон с мерной пипеткой обеспечивает простоту и точность дозирования

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРИАДА ВИТАМИНОВ A, C, D₃

для детей первого года жизни

Витамины эссенциальной триады действуют синергично, дополняя и усиливая действия друг друга

Витамины **A** и **D** влияют на всасывание всех жирорастворимых витаминов³



Витамин **A** вместе с витамином **C** обеспечивает формирование антиоксидантной защиты⁴

Витамин **C** обеспечивает активность витамина **D**⁵

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мульти-табс® Бэби 2. Халецкая О.В., Давиденко Р.Х., Зубарева Н.Е., Калашникова Н.С., Соколова О.Г., Чучина О.А. Клиническая эффективность препарата Мульти-табс Бэби у детей раннего возраста // ПФ. 2005. №5. 3. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.) 2015; 01: 14-19. 4. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов мед., фармацевт. и биол. специальностей./Т.С. Морозкина, А.Г. Мойсеенок. - Мн.: ООО «Асар», 2002. - 112с.; ил. 5. Спиричев В. Б., Трихина В. В. Биохимическая характеристика эссенциальных нутриентов как научная основа для определения функциональных свойств специализированных продуктов и механизмов их действия на обменные процессы // Человек. Спорт. Медицина, 2017. Т. 17, №2. С. 5-19.



ООО «Пфайзер Инновации» 123112, Москва, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), этаж 22
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



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. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 777н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при ювениальном артрите с системным началом» [Электронный ресурс] Официальный портал Министерства здравоохранения Российской Федерации cr.rosminzdrav.ru 29.11.2018 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8396-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-777n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitar-noy-pomoschi-detyam-pri-yunosheskom-artrite-s-sistemnym-nachalom>; 2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 668н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ювениальном артрите с системным началом» [Электронный ресурс] Официальный портал Министерства здравоохранения Российской Федерации cr.rosminzdrav.ru 29.11.2018 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9018-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-7-noyabrya-2012-g-668n-ob-utverzhdenii-standarta-speciializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-detyam-pri-yunosheskom-artrite-s-sistemnym-nachalom>; 3. De Benedetti F, Brunner H, 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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТЕМРА®

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛП-003186. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **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. Гигантоклеточный артрит у взрослых пациентов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года 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 том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артритом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, 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 общего билирубина, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язвы желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипертриглицеридемия, анафилактические реакции, 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®.

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в 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). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язвы желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **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®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



RU/ACTE/1812/005

Е.В. Ших¹, А.А. Махова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Эссенциальная триада витаминов — А, С и D — для детей первого года жизни

Контактная информация:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-19-91, e-mail: chih@mail.ru

Статья поступила: 14.06.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Для становления иммунитета, гармоничного физического и нервно-психического развития, профилактики рахита целесообразной является дотация эссенциальной триады витаминов — А, С и D — в базовых дозировках в составе витаминно-минерального комплекса. Дозировка компонентов на уровне физиологической суточной потребности в базовых витаминных комплексах, предназначенных для приема в грудном возрасте, является основой безопасного сочетания саплиментации кормящей матери и фортификации продуктов питания, применяемых для прикорма детей первого года жизни. В случае необходимости, в том числе недоношенным детям, на фоне применения базового комплекса витаминов А, С и D возможна дополнительная дотация других необходимых микронутриентов, в частности витамина D до дозировки 1000 МЕ, в зависимости от вида вскармливания, приема матерью витаминно-минеральных комплексов для кормящих, сезонности, региона проживания и других факторов.

Ключевые слова: дети первого года жизни (младенцы), витамин А, витамин С, витамин D, иммунитет, физическое развитие, нервно-психическое развитие.

(Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Алексеева Е.И. Эссенциальная триада витаминов — А, С и D — для детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 152–159. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2031)

ВВЕДЕНИЕ

После рождения и в раннем детстве иммунная система ребенка быстро развивается и проходит целый ряд критических путей становления, чтобы адаптироваться к инфекционным микроорганизмам во внеутробной среде, а также для установления толерантности к многочисленным непатогенным антигенам [1]. Первый критический период продолжается в течение первых 28 сут: иммунитет носит пассивный характер и обеспечивается материнскими антителами. Важным условием формирования иммунной системы ребенка первого года жизни является адекватное обеспечение витаминами и микроэлементами в соответствии с возрастными нормами [2]. Алиментарная витаминная недостаточность является основным фактором, который приводит к недостаточной обеспеченности витами-

нами практически здоровых детей первого года жизни. Причины заключаются в ограничении употребления овощей и фруктов кормящей матерью с целью снижения аллергизации грудного ребенка и уменьшения риска возникновения колик, а также в низком содержании витаминов в грудном молоке, несвоевременном и недостаточном введении продуктов прикорма [3], недостаточном содержании витаминов в продуктах для прикорма и неправильном построении рациона. Причиной алиментарного витаминного дефицита считается также и недостаточность инсоляции [4].

Наибольшую настороженность в отношении развития гиповитаминоза у детей первого года жизни проявляют к витаминам эссенциальной триады — А, С и D [5], ответственным за формирование иммунитета именно в этот период жизни [6]. Адекватное обеспечение

Evgenia V. Shikh¹, Anna A. Makhova¹, Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Vitamins A, C and D — Essential Trio for Infants

Administration of essential vitamins A, C and D in vitamin-mineral complex in common dosage is efficient for immunity formation, harmonious physical and neuropsychic development, rickets prevention. Dosage of components at the physiological daily maintenance in basic vitamin complexes for infants is integral for nursing mother supplementation and fortification of the food used for infant weaning. If necessary, and specifically in immature infants, the basic vitamin complex (vitamins A, C and D) can be extended with other required micronutrients (vitamin D, for example, can be extended up to 1000 ME). It depends on feeding type, intake of vitamin-mineral complexes for nursing mothers, seasonal prevalence, region and many other factors.

Key words: infants, vitamin A, vitamin C, vitamin D, immunity, physical development, neuropsychic development.

(For citation: Shikh Evgenia V., Makhova Anna A., Alekseeva Ekaterina I. Vitamins A, C and D — Essential Trio for Infants. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (3): 152–159. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2031)

комплексом витаминов ребенка первого года жизни будет способствовать не только физиологическому становлению и функционированию иммунной системы [2], но и профилактике atopических заболеваний [7], в частности бронхиальной астмы и atopического дерматита, в патогенезе которых заложен окислительный стресс и распространенность которых неуклонно растет [8, 9].

Несмотря на обширные исследования, продвижение грудного вскармливания остается единственным наиболее эффективным средством в попытке обратить тенденцию роста atopии среди детей вспять, однако защитные эффекты грудного вскармливания могут варьировать вследствие индивидуальных характеристик состава грудного молока [10]. Традиционный профилактический подход к снижению atopических заболеваний у детей группы повышенного риска за счет исключения потенциально аллергенных продуктов из рациона питания матери не повлиял на распространенность atopии среди детей [7].

Высокая частота гиповитаминозов по основным витаминам, ответственным за формирование иммунитета, также может являться причиной развития atopических заболеваний [11]. Особую группу риска по развитию atopических заболеваний составляют дети, родившиеся раньше срока. По данным Госкомстата Российской Федерации, на долю детей с низкой массой тела из числа всех родившихся приходится 4,0–7,3% [12], из них с очень низкой массой тела — 0,2–0,3% [13]. Такие дети имеют высокий риск возникновения различных проблем со здоровьем, в том числе обусловленных иммунными нарушениями [14]. Лечебные дозировки витаминного комплекса с эссенциальной триадой витаминов А, С и D у недоношенных детей можно рассматривать в качестве базового дополнения к разработанным схемам ведения указанной группы пациентов [15].

ВИТАМИН А

Витамин А — один из самых важных витаминов, влияющих на здоровье детей: участвует в регулировании и стимуляции роста и дифференцировке различных клеток [16], в поддержании структурной целостности эпителиальных клеток [17]; играет важную роль в формировании легких и сетчатки [18]. В развивающихся странах программы сапплементации (дополнительного приема) витамина А позволили значительно снизить младенческую смертность, а также заболеваемость ксерофтальмией, респираторными инфекциями и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [18, 19].

Термин «витамин А» включает в себя группу соединений — ретинол, ретинальдегид и ретиноевую кислоту. Ретинол может поступать в организм непосредственно в составе продуктов питания животного происхождения или синтезироваться в организме из предшественника — бета-каротина [16].

Всасывание и распределение в организме

После перорального приема витамин А абсорбируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки в виде мицелл, способных транспортироваться через просвет кишечника, и хранится в печени в виде ретиноловых эфиров, а в крови — в форме ретинола, и переносится в органы-мишени ретинолсвязывающим белком. Абсорбция пищевых ретиноловых эфиров энтероцитами является сложным процессом и происходит путем гидролиза и комплексообразования с желчными кислотами в просвете кишечника [20]. Метаболизм витамина А

внутри энтероцитов и последующий транспорт в лимфатической системе зависит от клеточного ретинолсвязывающего белка 2-го типа [21]. После всасывания ретинол связывается с ретинолсвязывающим белком в печени и транспортируется в плазму как комплекс ретинол-ретинолсвязывающий белок, связанный в соотношении 1:1 с транстиретином. Циркулирующий ретинол доставляется к тканям-мишеням через специфический мембранный рецептор и окисляется внутри клетки до активного метаболита — ретиноевой кислоты [22].

Около 90% витамина А резервируется в печени в виде ретиноловых эфиров; глаза и легкие также являются местом депонирования витамина А [23]. В сетчатке путем окисления синтезируется активный метаболит витамина А — ретинальдегид [24] — важная составляющая зрительного пигмента родопсина, фотоизомеризация которого в ответ на свет вызывает каскад фототрансдукции — первый этап в процессе зрения [25].

Витамин А накапливается у плода начиная с III триместра беременности [18]. Запасы интенсивно расходуются в конце внутриутробной и в первые недели послеродовой жизни на пренатальное и постнатальное развитие легочной ткани [26]. Недоношенные дети в сравнении с доношенными сверстниками имеют более низкий уровень витамина А в плазме и более низкий уровень белка, связывающего ретинол [17]. Недоношенные дети наиболее подвержены риску дефицита витамина А как в связи с недостаточным сроком гестации, так и вследствие незрелости формирующегося метаболического пути, что приводит к недостаточному уровню ретинола и ретинолсвязывающего белка в плазме и быстрому истощению печеночных резервов [18].

Дефицит витамина А и бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных

Витамин А в легких внутриутробного ребенка обеспечивает дифференцировку клеток и синтез сурфактанта [26]. Дефицит витамина А на экспериментальных животных моделях продемонстрировал последовательность гистологических изменений в легких, сходных с таковыми при бронхолегочной дисплазии [27]. После восстановления адекватных уровней витамина А эти патологические изменения подвергаются обратному развитию [28]. Известно, что недостаток витамина А приводит к бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных, которым проводилась искусственная вентиляция легких [29]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о важной патогенетической роли дефицита витамина А при повреждениях легких у младенцев [16, 27, 30].

Дефицит витамина А и функция зрения

Дефицит витамина А у детей вызывает ксерофтальмию, признаки и симптомы которой включают в себя ночную слепоту, язвы роговицы и кератомалацию [16]. Микроскопические изменения конъюнктивы, сопутствующие дефициту витамина А, были выявлены у недоношенных младенцев [17]. Ретина недоношенных детей при рождении содержит в разы меньше родопсина, чем при срочных родах [31]. Низкие концентрации витамина А в плазме являются патогенетическим звеном в развитии ретинопатии недоношенных детей [32]. Патогенез ретинопатии сложен и включает в себя в том числе опосредованное свободными радикалами окислительное повреждение развивающейся сетчатки.

Витамин А за счет антиоксидантного потенциала способен напрямую влиять на данное звено патогенеза ретинопатии [18].

Витамин А и иммунитет

Витамин А рассматривается как «противоинфекционный витамин», поскольку играет ключевую роль в нормальном функционировании иммунной системы [16]. Ретиновая кислота продуцируется антигенпрезентирующими клетками — макрофагами, а также дендритными клетками слизистых оболочек и единой лимфоидной ткани слизистых оболочек. В клетках ретиновая кислота превращается в биологически активный метаболит — трансретиновую кислоту, или третиноин [23]. Третиноин связывается с ядерными рецепторами ретиновой кислоты, которые экспрессируются в лимфоидных клетках и действуют как факторы транскрипции, регулирующие клеточную дифференцировку [25]. По-видимому, при воздействии ретиновой кислоты регулируются дифференцировка, миграция и антигенпрезентирующая способность дендритных клеток [16]. Кроме того, синтез ретиновой кислоты антигенпрезентирующими клетками необходим для дифференциации наивных CD4 Т-лимфоцитов в индуцированные регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) [33]. Критически важная, обеспечивающая целостность слизистой оболочки дифференцировка Tregs происходит путем RAR α -регуляции экспрессии генов [25]. Кроме того, во время воспаления задействуется сигнальный путь третиноин/RAR α , который способствует превращению наивных CD4 Т-лимфоцитов в эффекторные Т-лимфоциты (Т-хелперы 1; Th1) и продукции провоспалительных цитокинов [34]. Адекватное обеспечение витамином А способствует становлению иммунной системы ребенка начиная с периода внутриутробного развития [35]. Следует отметить, что ретиновая кислота предотвращает развитие аутоиммунных реакций и играет ключевую роль в физиологическом функционировании иммунной системы [33].

Витамин А участвует также и в синтезе белков внеклеточного матрикса. В частности, известно, что ретиновая кислота влияет на экспрессию коллагенов, ламининов, энтактина, фибронектина, эластина и протеогликанов [16]. Следовательно, структура и макромолекулярный состав внеклеточного компартмента изменяются в результате недостаточности и/или дефицита витамина А. Поскольку на состояние клеток, дифференцировку и апоптоз, а также на механику ткани влияет внеклеточный матрикс, его модификация может привести к возникновению различных заболеваний, в основе которых лежит нарушение морфологии и функции органов и систем [17].

Дефицит витамина А можно рассматривать в качестве приобретенного иммунодефицита нутритивной этиологии [2]. Дети с умеренным дефицитом витамина А имеют более высокий риск развития респираторных и кишечных инфекций, а также более высокий риск смерти от инфекционных заболеваний по сравнению с детьми, которые потребляют достаточное количество витамина А [3]. Установлено, что дополнительный прием витамина А снижает тяжесть течения инфекционных заболеваний и риск смерти при диарее и кори в развивающихся странах, где дефицит витамина А широко распространен [18, 19]. С началом развития инфекционного процесса быстро снижается уровень ретинола, что, по-видимому, связано с увеличением синтеза рети-

нолсвязывающего белка в печени [36] — так у пациента формируется порочный круг [37].

Таким образом, витамин А является одним из эссенциальных витаминов для детей первого года жизни. Его дефицит наряду с недостаточностью белка в настоящее время в мире представляет собой одно из самых распространенных клинически значимых нарушений питания у детей [36]. Витамин А необходим для нормального развития эмбриона и поддержания гомеостаза постнатальных тканей. Ретинол оказывает важное влияние на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Эти воздействия осуществляются главным образом путем регулирования экспрессии различных белков с помощью транскрипционных и нетранскрипционных механизмов.

ВИТАМИН С

Витамин С необходим для синтеза коллагена — важного структурного компонента кровеносных сосудов, сухожилий, связок и костей, нейромедиатора норадреналина, ряда компонентов иммунной системы человека [38]. Субнормальная обеспеченность витамином С принадлежит к числу широко распространенных в России состояний и выявляется как у беременных и кормящих женщин, так и у детей первого года жизни. Согласно данным ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», среди населения России формируется круглогодичный полигиповитаминоз: недостаточная обеспеченность бета-каротином отмечается более чем у 40% детей первого года жизни, витамином С — у 70–90%, белково-витаминный дефицит наблюдается в 90% случаев [35].

Витамин С и иммунитет

Известно, что витамин С стимулирует как пролиферацию иммунокомпетентных клеток, так и функцию лейкоцитов — нейтрофилов, лимфоцитов и фагоцитов [38]. Витамин С непосредственно стимулирует клеточную подвижность, хемотаксис, фагоцитоз иммунокомпетентных клеток [39]. Благодаря депонированию аскорбиновой кислоты в высоких концентрациях нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты и лимфоциты способны противостоять окислительному повреждению [40]. В ответ на попадание в организм патогенных микроорганизмов фагоцитирующие лейкоциты выделяют неспецифические токсины — супероксидные радикалы, хлорноватистую кислоту и пероксинитрит, которые уничтожают патогенные микроорганизмы, но могут повредить и сами лейкоциты [41]. Витамин С благодаря своим антиоксидантным функциям защищает лейкоциты от окислительного аутоповреждения [40]. Фагоцитирующие лейкоциты также продуцируют и высвобождают цитокины, включая интерфероны, которые обладают противовирусной активностью. Показано, что витамин С увеличивает выработку интерферона *in vitro* [42]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что витамин С усиливает способность нейтрофилов уничтожать хемотаксические и микробные вещества и стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов [43]. Кроме того, ряд исследований показал, что дополнительный прием витамина С повышает сыровороточные уровни антител и С1q-белков комплекса у морских свинок, которые, как и люди, не способны синтезировать витамин С и, следовательно, зависят от его экзогенного поступления с пищей [44]. Широко распространено мнение, что

витамин С модулирует работу иммунной системы и, соответственно, может защитить от вирусных инфекций и, возможно, других заболеваний [45]. В метаанализе P. Vorilhon и соавт. проанализирована эффективность применения витамина С у детей для профилактики и сокращения продолжительности инфекции верхних дыхательных путей. В метаанализ включены результаты 8 рандомизированных клинических испытаний (3135 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет). Показано, что дополнительный прием витамина С не обладает профилактическим действием на развитие инфекций верхних дыхательных путей, но статистически значимо снижает их продолжительность на 1,6 сут ($p = 0,009$) [46].

Перспективы применения антиоксидантов для профилактики и терапии atopических заболеваний

В последние годы отмечается рост распространенности atopических заболеваний среди детей [11]. При этом atopические заболевания остаются наиболее распространенными хроническими заболеваниями детского возраста в промышленно развитых странах [8]. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства грудного молока основаны на эффектах таких микронутриентов, как полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеотиды, цитокины, факторы роста и антиоксиданты [10]. Основными антиоксидантными соединениями в грудном молоке, получаемыми из рациона, являются витамин С, α -токоферол и β -каротин [5]. Существует активный исследовательский интерес к изучению механизмов антиоксидантной регуляции при atopических заболеваниях. Во-первых, воспалительный процесс приводит к образованию свободных радикалов кислорода, и системы антиоксидантной защиты при этом играют важную роль в борьбе с воспалением. Во-вторых, проведены исследования, которые показывают, что низкое потребление антиоксидантов может быть связано с частотой и интенсивностью аллергических симптомов [7]. Недостаточное потребление витамина С ассоциировано с гиперреактивностью бронхов [47]. В исследовании ученых из Финляндии участвовали младенцы с высоким риском развития atopии, матери которых страдали пищевой аллергией [7]. Установлено, что матери, страдающие пищевой аллергией, потребляют меньше антиоксидантов с пищей вследствие пищевых ограничений, и, следовательно, их молоко содержит низкие концентрации витаминов-антиоксидантов. В результате исследования было установлено, что дети с atopией потребляли грудное молоко с более низкой концентрацией витамина С по сравнению с детьми, не страдающими atopией. Впервые было показано, что содержание витамина С в грудном молоке может быть ассоциировано с высоким риском развития atopии у детей группы высокого риска. Таким образом, антиоксидантный статус матери может непосредственно влиять на здоровье младенца в период грудного вскармливания, в который закладывается иммунная система ребенка [7]. При этом важно отметить, что качество грудного молока значительно различается у женщин и зависит от целого ряда факторов — пищевых ограничений [48] и предпочтений [10, 48], экономических возможностей [49], времени года [50], приема женщиной витаминно-минеральных комплексов [51].

В. Ревякиной и соавт. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 60 детей (от 3 мес

до 5 лет), страдающих atopическим дерматитом пищевой этиологии, длительностью заболевания не менее 2 лет. В исследовании определялся уровень аллерген-специфических IgE к пищевым аллергенам и проводилось изучение концентрации витаминов в плазме крови и пищевых продуктах. Исследование микронутриентного состава гипоаллергенного рациона выявило 2 тенденции: 1) соответствие содержания витаминов группы В физиологическим потребностям детей данной возрастной категории; 2) содержание витаминов-антиоксидантов в гипоаллергенном рационе (А, С, Е) не превышало 50% возрастной физиологической потребности [11], что коррелировало с показателями плазмы крови. В связи с этим перспективной представляется стратегия усиления антиоксидантного защитного потенциала грудного молока путем дотации младенцу комплекса, содержащего витамины-антиоксиданты на уровне физиологической потребности.

ВИТАМИН D

Под действием солнечного света происходит синтез витамина D в верхних слоях эпидермиса. Затем в печени и почках происходит формирование его метаболически активной формы — 1,25-дигидроксивитамина D [38, 51]. Витамин D регулирует экспрессию сотен генов посредством связывания с рецептором витамина D (vitamin D receptor, VDR) [52]. Первоначально о витамине D было представление как о ключевом витамине, участвующем в регуляции гомеостаза кальция и фосфора и поддержании минерализации костей [51]. Накопленные данные о биологической роли витамина D позволили говорить о его роли в функционировании иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем [53].

В одном литре грудного молока содержится от 10 до 80 МЕ витамина D, что соответствует 0,2–1,5 г/сут (от 8 до 60 МЕ/сут) и является недостаточным для младенца при ежедневном потреблении молока в объеме 0,75 л [54]. Группу высокого риска недостаточности витамина D составляют дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, рожденные в осенне-зимний период, ассоциируемый со сниженным режимом инсоляции [51]. Среди факторов риска дефицита витамина D у недоношенных детей следует рассматривать его дефицит у матери, длительное парентеральное питание, неоптимальное питание, лечение барбитуратами, синдромы холестаза и мальабсорбции [55]. Витамин D существенно влияет на развитие легких ребенка в период его внутриутробного развития, в том числе на синтез сурфактанта. Показано также, что низкие концентрации 25(OH)D в пуповинной крови, которые были определены непосредственно в момент родов, коррелируют с большей потребностью в респираторной поддержке, ее большей длительностью и необходимостью более высоких концентраций кислорода у недоношенных детей [26].

Механизм влияния витамина D на иммунитет

1,25-дигидроксивитамин D является сильным иммуномодулятором. Рецепторы витамина D экспрессируются многими клетками иммунной системы, в том числе Т-клетками и антигенпредставляющими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги [56]. В некоторых случаях макрофаги синтезируют 25-гидроксивитамин D3-1-гидроксилазу, которая преобразует 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D [57].

Витамин D способствует образованию противовоспалительного цитокинового профиля: регулирует активность ядерного фактора-κB (NF-κB), увеличивает продукцию интерлейкинов (interleukin, IL) 10, 4 и уменьшает — IL6, IL12, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа; подавляет экспрессию фактора некроза опухоли альфа в макрофагах и воспалительную активность Т-клеток [58]. Существует немало данных в пользу того, что 1,25-дигидроксивитамин D способствует физиологическому формированию врожденного иммунитета и препятствует развитию таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз [59].

LL-37 — важный фактор врожденного иммунитета — представляет собой антимикробный пептид, образующийся в результате расщепления кателицидина протеиназы 3, который обладает высокой антибактериальной и противовирусной активностью [60]. Установлено, что уровень экспрессии LL-37 повышается при дотации витамина D [57]. Уровень LL-37 в сыворотке коррелирует с уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке [61]. Уровень LL-37 в сыворотке повышается при дополнительном экзогенном поступлении витамина D₃ в организм [62]. Полученные данные объясняют механизм защитного эффекта дополнительного потребления витамина D против инфекции дыхательных путей, который заключается в усилении продукции антимикробного пептида LL-37. В целом ряде исследований изучалась взаимосвязь обеспеченности организма детей витамином D, его уровнем в сыворотке крови и частотой возникновения инфекции дыхательных путей [63]. Клинические исследования и метаанализы подтверждают, что адекватная обеспеченность витамином D снижает частоту инфекций дыхательных путей [64, 65].

Фармакокинетика витамина D и его дефицит

Для осуществления своих разносторонних биологических эффектов жирорастворимый витамин D должен в достаточном количестве абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта и распределяться по органам и тканям организма. Скорость всасывания витамина D наиболее высока в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки и зависит от обеспеченности витаминами A и E [66]. Желчные кислоты являются важными структурными компонентами липидных мицелл, которые способствуют всасыванию в кишечнике липидов и жирорастворимых витаминов [67]. Витамины A и D путем отрицательной обратной связи влияют на синтез желчных кислот *in vivo*, снижая экспрессию Cyp7a1. Экспрессия кишечного гормона FGF15 является неотъемлемой частью механизма регуляции Cyp7a1 с участием витамина D. Экспрессия FGF15 и SHP важна для регуляции синтеза желчных кислот с помощью витамина A [68]. Результаты этого исследования показывают неожиданную связь между потреблением жирорастворимых витаминов A и D и метаболизмом желчных кислот, который в свою очередь регулирует всасывание указанных витаминов.

При тяжелом дефиците витамина D больше всего страдают кости конечностей, которые у детей интенсивно растут [38]. При пониженной минерализации костей пластины роста (эпифизарные пластины) продолжают увеличиваться, а конечности (руки и ноги) искривляются [4]. Рахит у младенцев приводит к задержке закрытия родничка в черепе и деформации грудной клетки в резуль-

тате нагнетательного действия диафрагмы. Во всем мире регулярно диагностируются случаи рахита, даже при обогащении продуктов питания витамином D [69–71].

Оценка обеспеченности витамином D детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания и саплиментации препаратами холекальциферола проведена отечественными исследователями. Обследованы 132 ребенка в возрасте от 1 до 12 мес. Показано, что в сезоны низкой солнечной активности у 58,3% детей грудного возраста отмечается недостаточность витамина D [51]. Без медикаментозной профилактики гиповитаминоза D уровень 25(OH)D сыворотки крови у младенцев при естественном вскармливании составлял 8,7 (min-max 6,3–14,8) нг/мл, что статистически значимо ниже, чем у детей на искусственном вскармливании — 24,55 (19,0–32,0) нг/мл. Установлено, что независимо от характера вскармливания прием препаратов холекальциферола в дозе (500–1500 ME/сут) значительно повышает обеспеченность детей витамином D — с 19,8 (10,4–26,3) до 32,7 (24,5–45,7) нг/мл [51]. Низкая обеспеченность витамином D выявлена у детей на грудном вскармливании в осенне-весенний период без дополнительного приема холекальциферола [72, 73].

В 2018 г. опубликована национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации». Вышеуказанная программа содержит рекомендацию о том, что «всем доношенным новорожденным детям независимо от типа питания необходимо начинать профилактическую дотацию витамина D в дозе 400 ЕД/сут через несколько дней после рождения. Поскольку официальные препараты витамина D, зарегистрированные в РФ, содержат в 1 капле около 500 ЕД, то дотацию необходимо осуществлять в дозе 500 ЕД/сут. Лечебная доза витамина D новорожденным детям составляет 1000 ЕД/сут и рекомендуется при снижении уровня 25(OH)D в крови менее 15–20 нг/мл, особенно в сочетании с клинически значимой гипокальциемией» [74]. Вместе с тем в приложении содержится рекомендация о приеме здоровыми детьми в возрасте 1–12 мес профилактической дозировки витамина D — 1000 ME/сут.

Обращаем внимание, что, согласно установленным нормам физиологической потребности в витамине D в зависимости от возраста на территории РФ (методические рекомендации ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», утвержденные главным санитарным врачом РФ), детям первого года жизни требуется 10 мкг витамина D (или 400 ME) [75]. Витамин D имеет длительный период полувыведения, и избыточное его поступление в организм ребенка может привести к нежелательным реакциям [67]. По данным исследования «РОДНИЧОК», выполненного в различных регионах РФ с участием 1230 детей раннего возраста, у 54,4% обследованных зарегистрированы недостаточность или дефицит витамина D. При этом 45,6% детей первого года жизни имеют достаточный уровень витамина D. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, с 6 до 12 мес имеют в большинстве случаев достаточный уровень витамина D. Низкая обеспеченность выявлена у детей на грудном вскармливании без дополнительного приема холекальциферола, особенно в осенне-весенний период [72].

Приводим рекомендации ВОЗ о том, что назначение беременным женщинам добавок с витамином D не рекомендовано как средство улучшения исходов беременности и родов. Данная рекомендация заменяет собой про-

шлую рекомендацию ВОЗ (Vitamin D supplementation in pregnant women 2012) [76]. Тем не менее следует рассматривать РФ как страну с пониженным режимом инсоляции, поэтому важно контролировать витамин D у ребенка первого года жизни [4].

В первый год жизни ребенка происходят интенсивный рост тела, минерализация костной ткани, созревание всех органов и систем, в том числе иммунной [5]. Эссенциальная триада витаминов А, С, D благодаря своим комплексным разносторонним функциям, в том числе способности физиологического становления иммунной системы ребенка и профилактике atopических заболеваний за счет антиоксидантного потенциала, жизненно необходима детям первого года жизни, в том числе недоношенным.

Проведено исследование по влиянию саплиментации витаминами эссенциальной триады в составе витаминного комплекса, содержащего витамин А — 300 мкг, витамин D — 10 мкг, витамин С — 35 мг, у 42 детей в возрасте 6–18 мес [77]. У 27 детей основной группы, получавших витамины эссенциальной триады, статистически значимо уменьшалась частота клинических и лабораторных проявлений гиповитаминоза, отмечена также существенная прибавка роста. Назначение витаминов А, D и С детям групп риска нарушения роста, развития и повышенной заболеваемости оказывает разнообразное положительное влияние на организм ребенка [51, 77]. Таким образом, специально разработанный комплекс витаминов обладает высокой клинической активностью и безопасностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для становления иммунной системы, гармоничного физического и нервно-психического развития, профилактики рахита целесообразной является дотация эссенциальной триады витаминов А, С, D в базовых дозировках в составе специально разработанного комплекса витаминов для детей первого года жизни. Дозировка компонентов на уровне физиологической суточной потребности в базовых витаминных комплек-

сах, предназначенных для приема в грудном возрасте, является гарантией безопасного сочетания саплиментации кормящей матери и фортификации продуктов питания, используемых для прикорма детей первого года жизни. В случае необходимости на фоне применения базового комплекса, включающего витамины А, С, D, возможна дополнительная дотация других необходимых микронутриентов, в том числе витамина D в дозировке 1000 МЕ, в зависимости от вида вскармливания, приема матерью витаминно-минеральных комплексов для кормящих, сезонности, региона проживания и других факторов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. В. Ших, А. А. Махова сотрудничают с компанией «Пфайзер Инновации».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Evgenia V. Shikh and Anna A. Makhova — work in collaboration with Pfizer Innovations LLC.

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis companies.

ORCID

Е. В. Ших

<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

А. А. Махова

<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Е. И. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-0934-3208>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol.* 2017;39(6):605–613. doi: 10.1007/s00281-017-0653-x.
2. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17. — № 23. — С. 1564–1569. [Shcheplyagina LA, Kruglova IV. Vozrastnye osobennosti immuniteta u detej. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2009;17(23):1564–1569. (In Russ).]
3. Конь И.Я., Шилина Н.М. Витаминная недостаточность у детей // *Лечащий врач.* — 2005. — № 7. — С. 64–70. [Kon' IYa, Shilina NM. Vitaminnaya nedostatochnost' u detej. *Practitioner.* 2005;(7):64–70. (In Russ).]
4. Ших Е.В., Махова А.А., Емельяшенков Е.Е. Прием витаминно-минерального комплекса — рациональный путь восполнения дефицита поступления кальция в условиях недостаточного потребления ребенком молочных продуктов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 200–206. [Shikh EV, Makhova AA, Emelyashenkov EE. Intake of a vitamin-mineral complex is a rational way to make up a calcium deficiency in conditions of insufficient consumption of dairy products by a child. *Current Pediatrics.* 2018;17(3):200–206. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i3.1888.
5. Турти Т.В., Беляева И.А., Бокучава Е.Г., и др. Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 134–141. [Turti TV, Belyaeva IA, Bokuchava EG, et al.

The relevance of hypovitaminosis prevention in infants. *Current Pediatrics.* 2017;16(2): 134–141. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1714.

6. Лукушкина Е.Ф., Арсеньева Е.Н., Моисеева Т.Ю., и др. Эффективность Мульти-табс Бэби у детей раннего возраста // *Русский медицинский журнал.* — 2005. — Т. 13. — № 1. — С. 81–84. [Lukushkina EF, Arsen'eva EN, Moiseeva TYu, et al. Effektivnost' Mul'ti-tabs Bebi u detej rannego vozrasta. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2005;13(1):81–84. (In Russ).]

7. Hoppu U, Rinne M, Salo-Vaananen P, et al. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):123–128. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602048.

8. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2013. — Т. 82. — № 6. — С. 99–102. [Balabolkin II. Atopy and allergic diseases in children. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2013;82(6):99–102. (In Russ).]

9. Manti S, Marseglia L, D'Angelo G, et al. "Cumulative stress": the effects of maternal and neonatal oxidative stress and oxidative stress-inducible genes on programming of atopy. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8651820. doi: 10.1155/2016/8651820.

10. Erick M. Breast milk is conditionally perfect. *Med Hypotheses.* 2018;111:82–89. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.020.

11. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Оценка витаминного статуса у детей с пищевой аллергией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2018. — Т. 63. — № 4. — С. 159–160. [Revyakina VA, Kuvshinova ED. Ocenka vitaminnogo statusa u detej

- s pishchevoj allergiej. *Ros Vestn Perinatol Pediatr.* 2018;63(4):159–160. (In Russ).]
12. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Кольцова Н.С. Комплексная характеристика глубоко недоношенных детей на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных по данным сплошной выборки // *Практическая медицина.* — 2017. — № 7. — С. 119–125. [Aborin SV, Pechkurov DV, Zakharova LI, Koltsova NS. Complex evaluation of the health status of small premature infants in neonatal intensive care unit. *Practical medicine.* 2017;(7):119–125. (In Russ).]
 13. Муц Е.Ю., Ермашева М.А. Здоровье глубоко недоношенных детей на первом и втором этапах выхаживания в Калининградской области // *Смоленский медицинский альманах.* — 2016. — № 1. — С. 160–163. [Muts EYu, Ermasheva MA. Health of small premature infants at first and second stages of nursing Kaliningrad region. *Smolenskij medicinskij al'manah.* 2016;(1):160–163. (In Russ).]
 14. Korhonen P, Haataja P, Ojala R, et al. Asthma and atopic dermatitis after early-, late-, and post-term birth. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(3):269–277. doi: 10.1002/ppul.23942.
 15. Торшхоева Р., Намазова Л., Громов И., Вишнева Е., Баранник В., Алексеева А. Приём витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? *Педиатрическая фармакология.* 2007;4(2):58–61. [Torshkhoeva R., Namazova L., Gromov I., Vishneva E., Barannik V., Alekseeva A. Vitamin intake: real necessary or dangerous excess? *Pediatric pharmacology.* 2007;4(2):58–61. (In Russ).]
 16. Sommer A, Vyas KS. A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1204S–1206S. doi: 10.3945/ajcn.112.034868.
 17. Barber T, Esteban-Pretel G, Marin MP, Timoneda J. Vitamin A deficiency and alterations in the extracellular matrix. *Nutrients.* 2014;6(11):4984–5017. doi: 10.3390/nu6114984.
 18. Yang SN. Nutritional approach to the prevention of complications of prematurity with emphasis on vitamin A supplementation. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(5):331–332. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.04.005.
 19. Haidar J, Tsegaye D, Maiam DH, et al. Vitamin A supplementation on child morbidity. *East Afr Med J.* 2003;80(1):17–21. doi: 10.4314/eamj.v80i1.8660.
 20. Ross AC. Vitamin A. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, et al. (eds.) *Modern nutrition in health and disease.* 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. pp. 260–277.
 21. Tan L, Green MH, Ross AC. Vitamin A kinetics in neonatal rats vs. adult rats: comparisons from model-based compartmental analysis. *J Nutr.* 2015;145(3):403–410. doi: 10.3945/jn.114.204065.
 22. Tan L, Wray AE, Green MH, Ross AC. Compartmental modeling of whole-body vitamin A kinetics in unsupplemented and vitamin A-retinoic acid-supplemented neonatal rats. *J Lipid Res.* 2014;55(8):1738–1749. doi: 10.1194/jlr.M050518.
 23. Zhong M, Kawaguchi R, Ter-Stepanian M, et al. Vitamin A transport and the transmembrane pore in the cell-surface receptor for plasma retinol binding protein. *PLoS One.* 2013;8(11):e73838. doi: 10.1371/journal.pone.0073838.
 24. See AW, Clagett-Dame M. The temporal requirement for vitamin A in the developing eye: mechanism of action in optic fissure closure and new roles for the vitamin in regulating cell proliferation and adhesion in the embryonic retina. *Dev Biol.* 2009;325(1):94–105. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.09.030.
 25. Lefebvre P, Martin PJ, Flajollet S, et al. Transcriptional activities of retinoic acid receptors. *Vitam Horm.* 2005;70:199–264. doi: 10.1016/S0083-6729(05)70007-8.
 26. Spears K, Cheney C, Zerzan J. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1589–1594. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1589.
 27. McGowan SE, Smith J, Holmes AJ, et al. Vitamin A deficiency promotes bronchial hyperreactivity in rats by altering muscarinic M2 receptor function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282:L1031–L1039. doi: 10.1152/ajpcell.00420.2001.
 28. Wei H, Huang HM, Li TY, et al. Marginal vitamin A deficiency affects lung maturation in rats from prenatal to adult stage. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009;55:208–214. doi: 10.3177/jnsv.55.208.
 29. Meyer S, Gortner L; NeoVitaA Trial Investigators. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2014;105(3):182–188. doi: 10.1159/000357212.
 30. Laughon MM. Vitamin A shortage and risk of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):995–996. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1416.
 31. Garofoli F, Mazzucchelli I, Decembrino L, et al. Levels and effectiveness of oral retinol supplementation in VLBW preterm infants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418820484. doi: 10.1177/2058738418820484.
 32. Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2012;160(6):954–959.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.013.
 33. Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol.* 2014;192(7):2953–2958. doi: 10.4049/jimmunol.1303245.
 34. Geissmann F, Revy P, Brousse N, et al. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells. *J Exp Med.* 2003;198(4):623–634. doi: 10.1084/jem.20030390.
 35. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей // *Медицинский совет.* — 2013. — № 8. — С. 94–98. [Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Obynchnaya EG. Correction of vitamin and mineral deficiency in children. *Meditinskii sovet.* 2013;(8):94–98. (In Russ).]
 36. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD008524. doi: 10.1002/14651858.CD008524.pub3.
 37. Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007480. doi: 10.1002/14651858.CD007480.pub2.
 38. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 300 с. [Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Studenikin VM. Vitamins and minerals in the practice of a pediatrician. Moscow: Pediatr; 2016. 300 p. (In Russ).]
 39. Levy R, Shriker O, Porath A, et al. Vitamin C for the Treatment of Recurrent Furunculosis in Patients with Impaired Neutrophil Functions. *J Infect Dis.* 1996;173(6):1502–1505. doi: 10.1093/infdis/173.6.1502.
 40. Jariwalla RJ, Harakeh S. Mechanisms underlying the action of vitamin C in viral and immunodeficiency disease. In: Packer L, Fuchs J, eds. *Vitamin C in health and disease.* New York: Macel Dekker, Inc.; 1997. pp. 309–322.
 41. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M. Differentiated cells and the maintenance of tissues. *Molecular Biology of the Cell.* 3rd ed. New York: Garland Publishing, Inc.; 1994. pp. 1139–1193.
 42. Dahl H, Degre M. The effect of ascorbic acid on production of human interferon and the antiviral activity in vitro. *Acta Pathol Microbiol Scand B.* 1976;84B(5):280–284. doi: 10.1111/j.1699-0463.1976.tb01938.x.
 43. Pauling L. The immune system. How to live longer and feel better. 20th Anniversary ed. Corvallis: Oregon State University Press; 2006. pp. 105–111.
 44. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017;9(11). pii: E1211. doi: 10.3390/nu9111211.
 45. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;103(9):1251–1259. doi: 10.1017/S0007114509993229.
 46. Vorillon P, Arpajou B, Vaillant RH, et al. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):303–311. doi: 10.1007/s00228-018-2601-7.
 47. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010391. doi: 10.1002/14651858.CD010391.pub2.
 48. Mannion CA, Gray-Donald K, Johnson-Down L, Koski KG. Lactating women restricting milk are low on select nutrients. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(2):149–155. doi: 10.1080/07315724.2007.10719596.
 49. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health

consequences. *Lancet*. 2008;371:243–260. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61690-0.

50. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспечение и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку // *Вопросы практической педиатрии*. — 2007. — Т. 2. — № 6. — С. 24–31. [Vakhlova IV, Shcheplyagina LA. Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child. *Problems of practical pediatrics*. 2007;2(6):24–31. (In Russ).]

51. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста: зависимость от вида вскармливания и дозы препаратов холекальциферола // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 68–76. [Zakharova IN, Klimov LYa, Kur'yaninova VA, et al. Security with vitamin D of young children. *Ros Vestn Perinatol Pediatr*. 2016;61(6):68–76. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76.

52. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.

53. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol*. 2003;17(5):777–791. doi: 10.1210/me.2002-0363.

54. Grober U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(3):331–347. doi: 10.4161/derm.26738.

55. Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr*. 2012;3(3):353–361. doi: 10.3945/an.111.000950.

56. Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н., и др. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 134–138. [Narogan MV, Ryumina II, Krohina KN, et al. Vitamin D u novorozhdennyh i nedonoshennyh detej. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2018;6(3):134–138. (In Russ).]

57. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*. 2004;26(1):21–28. doi: 10.1002/bies.10368.

58. Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the Immune System. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):510–511.

59. Edfeldt K, Liu PT, Chun R, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(52):22593–22598. doi: 10.1073/pnas.1011624108.

60. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Invest Med*. 2011;59(6):881–886. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.

61. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011;6:25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333.

62. Kanda N, Hau CS, Tada Y, et al. Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy*. 2012;67:804–812. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02824.x.

63. He CS, Fraser WD, Tang J, et al. The effect of 14 weeks of vitamin D3 supplementation on antimicrobial peptides and proteins in athletes. *J Sports Sci*. 2016;34:67–74. doi: 10.1080/02640414.2015.103364.

64. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.

65. Shimizu Y, Ito Y, Yui K, et al. Intake of 25-hydroxyvitamin D3 reduces duration and severity of upper respiratory tract infection:

a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(4):491–500. doi: 10.1007/s12603-017-0952-x.

66. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7:3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011.

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

68. Hofmann AF. Bile acids: the good, the bad, and the ugly. *News Physiol Sci*. 1999;14:24–29. doi: 10.1152/physiologyonline.1999.14.1.24.

69. Lee YK, Schmidt DR, Cummins CL, et al. Liver receptor homolog-1 regulates bile acid homeostasis but is not essential for feedback regulation of bile acid synthesis. *Mol Endocrinol*. 2008;22(6):1345–1356. doi: 10.1210/me.2007-0565.

70. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83–106. doi: 10.1159/000443136.

71. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.

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

73. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита // *Вестник современной клинической медицины*. — 2016. — Т. 9. — № 2. — С. 61–64. [Malcev SV, Zakirova AM, Mansurova GSh. Obespechenost vitaminom D detej pervogo goda zhizni i korrekciya ego deficit. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2016;9(2):61–64. (In Russ).]

74. Союз педиатров России [и др.]. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: Национальная программа [интернет]. — М.: ПедиатрЪ, 2018. — 96 с. [Soyuz pediatrov Rossii [i dr.]. *Nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: sovremennye podhody k korrekcii: Nacional'naya programma* [Internet]. Moscow: Pediatr"; 2018. 96 p. (In Russ).] Доступно по: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>. Ссылка активна на 15.03.2019.

75. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.) [Normy fiziologicheskikh potrebnostej v energii i pishchevyh veshchestvah dlya razlichnyh grupp naseleniya Rossijskoj Federacii: Metodicheskie rekomendacii MR 2.3.1.2432-08 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008 g.) (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/2168105/>. Ссылка активна на 15.03.2019.

76. https://www.who.int/elena/titles/vitaminD_supp_pregnancy/ru/
77. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Эффективность Мульти-табс Беби у детей раннего возраста // *Русский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13. — № 1 (Мать и дитя). — С. 81–84. [Shcheplyagina LA, Moiseeva TYu, Kruglova IV. Effektivnost' Mul'ti-tabs Bebi u detej rannego vozrasta. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2005;13(1):81–84. (In Russ).]

А.В. Матвеев^{1, 2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.И. Коняева², К.Н. Корянова³¹ Национальный научный центр фармаконадзора, Москва, Российская Федерация² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского в составе Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация³ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация

Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные противовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг.

160

Контактная информация:

Егорова Елена Александровна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского в составе Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского
Адрес: 295051, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7, тел.: +7 (978) 859-48-60, e-mail: elena212007@rambler.ru

Статья поступила: 27.03.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Обоснование. Профили безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) хорошо изучены в клинических исследованиях. Вместе с тем необходим мониторинг нежелательных реакций (НР) препаратов этого класса, а также изучение структуры НР в педиатрической практике. **Цель исследования** — изучить НР у детей, связанные с применением НПВС. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ врачебных извещений о развитии НР, связываемых с применением препаратов группы N02B (согласно коду анатомо-терапевтическо-химической классификации) и M01A у пациентов в возрасте до 18 лет в лечебно-профилактических учреждениях или амбулаторно (включая самолечение). Источник данных: региональная база (Республика Крым) спонтанных сообщений о НР. Период оценки: январь 2010–декабрь 2018 гг. **Результаты.** За период исследования был зарегистрирован 201 случай развития НР. Чаще всего НР на НПВС возникали у детей первого года жизни — 87 (43,3%) случаев, а также у детей в возрасте 1–3 лет — 65 (32,3%). Развитие 126 (62,7%) случаев НР было ассоциировано с применением препаратов ибупрофена, в 53 (26,4%) — парацетамола. Степень значимости причинно-следственной связи оценивали в соответствии с методом сотрудничающего центра ВОЗ. Клинически НР в большинстве случаев манифестировали аллергическими реакциями (193 случая, 96%) в виде крапивницы, гиперемии, зуда кожного покрова. Значительно реже НР проявлялись нарушениями со стороны дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. В 57% случаев НР были несерьезными и не представляли угрозы жизни детей. **Заключение.** Развитие НР при применении НПВС в большинстве случаев связано с назначением препаратов ибупрофена и парацетамола. Основными клиническими проявлениями таких реакций на НПВС были реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Ключевые слова: нежелательные реакции, ибупрофен, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, дети, аллергические реакции немедленного типа.

(Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И., Корянова К.Н. Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные противовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 160–166. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2032)

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее распространенными клиническими симптомами у пациентов детского возраста, требующими вмешательства, являются боль [1–3] и гипертермия [4–6]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, сопровождающиеся гипертермией заболевания у детей дошкольного возраста (3–6 лет) регистрируются до 3–6 раз в год [7]. В США количество обращений за медицинской помощью при возникновении у детей лихорадки превышает 25 млн случаев в год [7]. В РФ частота обращений к врачу-педиатру с симптомами

гипертермии у детей составляет 1/3 всего количества случаев, а в осенне-зимний период достигает 90% [8].

В соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основной группой лекарственных препаратов для купирования болевого симптома и гипертермической реакции у детей являются неопиоидные анальгетики (в российской медицинской литературе часто используется термин «анальгетики-антипиретики») [9, 10]. По механизму своего действия они могут быть отнесены к представителям более обширной группы — нестероидным противовоспалительным

средствам (НПВС). По некоторым оценкам, в Российской Федерации дети получают около 30 млн курсов жаропонижающих средств в год [11]. Однако, несмотря на высокую эффективность, применение препаратов данной группы в педиатрической практике не является абсолютно безопасным и может сопровождаться развитием нежелательных реакций (НР) различной степени тяжести [12, 13].

Развитие осложнений фармакотерапии могут иметь региональные особенности, обусловленные отличиями в применении препаратов, приверженностью пациентов к лечению, генетическими факторами и особенностями функционирования системы репортирования о развитии НР, а также отличаться от данных, полученных в результате клинических исследований, строго ограниченных критериями включения и продолжительностью исследования [14, 15]. В Республике Крым с 1995 г. функционирует региональный центр фармаконадзора, а с 2010 г. используется электронная система хранения информации о развитии НР. Активность репортирования крымскими врачами находится на уровне стран с развитой системой фармаконадзора (300–500 сообщений на 1 млн населения в год) [16], при этом анализ структуры НР для НПВС в регионе ранее не проводился.

Цель исследования

Изучить развитие нежелательных реакций у детей, связанных с применением нестероидных противовоспалительных средств.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Представлено исследование серии случаев возникновения НР, зарегистрированных в региональном реестре (базе данных) по фармаконадзору.

Источник данных

Данные о развитии НР за период 1.01.2010–31.12.2018 гг. были получены из региональной электронной базы данных, сформированной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. Доступ к базе данных ограничен (имя пользователя/пароль) и был предоставлен разработчиками базы (Матвеев А.В., Коняева Е.И.) — сотрудниками регионального центра фармаконадзора (до 2014 г.), ныне сотрудниками курса клинической фармакологии кафедры внутренней медицины № 1 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (Симферополь).

База формировалась на основании данных врачебных карт-извещений о развитии НР. До марта 2014 г. использовалась форма извещения согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины № 898 от 27.12.2006, после марта 2014 г. — формы, приведенные в Приказе Минздравсоцразвития РФ № 757н от 26.08.2010 и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения РФ № 1071 от 15.02.2017. Данные о НР вносились сотрудниками регионального центра фармаконадзора.

Критерии соответствия

В исследование включали данные обо всех НР, возникших в связи с применением НПВС у детей в возрасте до 18 лет, о которых было проинформировано региональное отделение фармаконадзора.

Нежелательной реакцией считали любое неблагоприятное для жизни или здоровья событие, связанное с приемом лекарственного препарата, или отсутствие терапевтической эффективности. Решение о репортировании принималось лечащими врачами на основании подозрения

Alexandr V. Matveev^{1, 2}, Anatoly E. Krashenninikov¹, Elena A. Egorova², Elena I. Konyaeva², Ksenia N. Koryanova³

¹ National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russian Federation

² Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky affiliated to Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

³ Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, Russian Federation

Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Pediatrics: Case Series According to the Doctor Reports in Republic of Crimea through 2010 to 2018

Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs safety profile (NSAIDs) is well-studied in clinical trials. Meanwhile, the monitoring of adverse effects (AEs) of this drug class and analysis of AEs structure in pediatrics is essential. **Our aim was** to study AEs related to NSAIDs in children. **Methods.** Retrospective analysis of doctor reports about AEs associated with drugs from N02B and M01A groups (according to Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) administration in patients under 18 years old in healthcare facilities or outpatiently (self-medication included) was carried out. Data source — regional database (Republic of Crimea) of spontaneous reports about AEs. Recall period — January 2010–December 2018. **Results.** 201 AEs cases were registered during research period. Most commonly AEs on NSAIDs were reported in infants — 87 (43.3%) cases, and in children at 1–3 years old — 65 (32.3%). Development of 126 (62.7%) AEs cases were associated with administration of Ibuprofen drugs, and 53 (26.4%) cases — with Paracetamol drugs. Significance level of cause-effect relationship was estimated in compliance with WHO Collaborating Centre method. For most cases AEs have started with such hypersensitivity reactions (193 cases, 96%) as hives, hyperemia, skin itching. Much less often AEs have presented with respiratory and gastrointestinal disorders. AEs were slight and posed no threat to children in 57% of all cases. **Conclusion.** AEs development on NSAIDs administration was associated with Ibuprofen and Paracetamol drugs in most cases. Immediate hypersensitivity reactions were the main clinical manifestations of AEs on NSAIDs.

Key words: adverse effects, Ibuprofen, Paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, children, immediate hypersensitivity reactions.

(For citation: Matveev Alexandr V., Krashenninikov Anatoly E., Egorova Elena A., Konyaeva Elena I., Koryanova Ksenia N. Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Pediatrics: Case Series According to the Doctor Reports in Republic of Crimea through 2010 to 2018. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 160–166. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2032)

на наличие причинно-следственной связи между приемом лекарственных препаратов и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР. Обязанность сообщения о НР определена в законодательстве Украины [17] и РФ [18–20].

Перечень препаратов группы НПВС устанавливали в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией ВОЗ (группы N02B и M01A). Отбор сообщений о НР проводился двумя исследователями (Матвеев А. В., Егорова Е. А.) независимо друг от друга, расхождения в оценке принадлежности случая отсутствовали.

Целевые показатели исследования

В числе основных показателей исследования определяли частоту случаев НР с учетом возраста пациентов (возрастные категории, согласно [21]: 0–28 сут; 29 сут–1 год; 1 год + 1 день — 3 года; 4–7, 8–10 и 11–17 лет), пути введения (внутрь, внутривенно, внутримышечно, ректально), показаний к применению (как они указаны в соответствующей графе формы, код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10, при его наличии), сопутствующей медикаментозной терапии (наименование, форма выпуска, сила действия и режим применения препаратов, указанных в разделе формы извещения «Сопутствующая терапия»), ведущего клинического проявления НР (согласно разделу «Описание случая» формы), данных аллергологического анамнеза (указанного врачом в соответствующей графе формы: наличие или отсутствие, на какие вещества, продукты, лекарственные средства, факторы бытовой аллергии), серьезности исхода НР (см. ниже), потребности в медикаментозной коррекции НР (присутствовала или отсутствовала, какими средствами и методами проводилась) и достоверности причинно-следственной связи (см. ниже). Дополнительно изучали факторы нерационального назначения НПВС, а именно факты игнорирования возрастных противопоказаний (согласно инструкции для медицинского применения подозреваемого лекарственного препарата).

Оценка серьезности исходов НР (летальная, угрожающая жизни, приведшая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая стойкую либо выраженную нетрудоспособность или инвалидность, пороки развития или медицинское вмешательство для предотвращения развития перечисленных состояний), так же определяемого в извещении как «клинически значимое событие», проводилась в соответствии с текущим на момент сообщения законодательством [17, 19, 20]. Установленный врачом критерий серьезности не пересматривался, в случае отсутствия указаний в извещении оценка проводилась совместно двумя авторами (Матвеев А. В., Коняева Е. И.). Противоречия в оценке разрешались путем дискуссии и достижения обоюдного согласия.

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи (определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, неклассифицируемая) проводилась в соответствии с рекомендациями сотрудничающего центра по мониторингу безопасности препаратов ВОЗ [22] авторами исследования (Егорова Е. А., Крашенинников А. Е., Корянова К. Н., каждый случай — как минимум двумя исследователями) независимо друг от друга. В случае разногласий учитывалось третье мнение (Матвеева А. В. или Коняевой Е. И.).

Статистические процедуры

Расчет размера необходимой выборки не проводился, в анализ включались все имевшиеся в реестре записи, соответствующие критериям включения. Статистические методы анализа данных не использовались.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено решением Этического комитета при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Симферополь, Республика Крым), протокол № 4 от 04.04.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

В период исследования в региональной базе данных было зарегистрировано 6957 карт-извещений о НР, из них в 201 (2,9%) случае сообщалось о НР на препараты группы «анальгетики-антипиретики» (группа N02B) и НПВС (группа M01A) у детей.

Анализ частоты развития НР в различных возрастных группах показал, что более чем в 43,3% (87) случаев НР развивались у детей первого года жизни (29 сут — 1 год). В 32,3% (65) случаев развитие НР было связано с применением представителей этой группы у детей раннего детского возраста (1–3 года). Значительно реже клинические проявления НР наблюдались у детей дошкольного (4–7 лет) — 26 (12,9%) случаев, школьного (8–10 лет) — 3 (1,5%) и подросткового (11–17) возраста — 20 (10%). У новорожденных НР не зарегистрированы.

Среди путей введения преобладал прием лекарственного препарата *per os* ($n = 183$), реже препараты назначались ректально ($n = 14$), внутримышечно ($n = 3$) и внутривенно ($n = 1$). Чаще всего НР возникали при применении ибупрофена — 126 (62,7%) случаев, реже — при применении парацетамола — 53 (26,4%). Относительно редко сообщалось о возникновении НР на метамизол натрия (6 сообщений; 3%), ацетилсалициловую кислоту (4; 2%), нимесулид и кеторолак (по 2; по 1%), а также комбинации НПВС (всего 8 сообщений; 3,9%).

Показаниями к назначению детям препаратов изученных групп в 116 (57,7%) случаях были гипертермические реакции при острых респираторных инфекциях (ОРИ, код по МКБ-10 J06.9). Значительно реже прием препаратов был связан с необходимостью купирования пирогенной реакции организма при других инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей (остальные коды категории J по МКБ-10) — 30 (14,9%) случаев и острой кишечной инфекции (A04, A08, A09) — 5 (2,5%). Кроме того, среди показаний встречались зубная и головная боль, токсико-аллергический васкулит, артрит. В 36 (17,9%) случаях информация о показаниях к применению лекарственного препарата в карте-извещении не была указана.

НР в 113 (56,2%) случаях возникали при назначении подозреваемого препарата в виде монотерапии; в 46 (22,9%) случаях одновременно с подозреваемым пациентом был назначен 1, в 30 (14,9%) — 2, в 12 (6%) — ≥ 3 лекарственных средств.

Основными клиническими проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа в виде крапивницы, гиперемии, зуда кожных покровов (193; 96%). Установлено 10 (5,2%) случаев отека Квинке, в том числе у 4 детей в связи с применением ибупрофена, у 3 — парацетамола, у 1 — комбинированного препарата ибупрофена и парацетамола. По одному случаю развития отека Квинке у детей наблюдались при применении ацетилсалициловой кислоты и кеторолака (самолечение в возрасте 3 и 4 лет соответственно). У 7 пациентов отек Квинке представлял угрозу жизни и потребовал проведения неотложной терапии. Также следует отметить 1 случай развития синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) при применении ибупрофена у ребенка в возрасте 5 мес вследствие самолечения гипертермического синдрома. Значительно реже клиническими проявлениями

НР НПВС были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (4 случая), дыхательной системы и системы крови (по 1 случаю соответственно).

Зарегистрировано два случая отсутствия терапевтического эффекта, один из которых был связан с применением ибупрофена в качестве антипиретика на протяжении 1 мес у ребенка в возрасте 5 мес с острой кишечной инфекцией в условиях отсутствия соответствующей диагностики и назначения этиотропной терапии.

Изучение аллергологического анамнеза показало, что в большинстве случаев аллергологический статус пациентов с НР был неосложненным (179; 89%). Эпизоды пищевой аллергии отмечались в 9 (4,5%) случаях, лекарственной аллергии — в 9 (4,5%), бытовой аллергии — в 3 (1,5%), смешанной аллергии — в 1 (0,5%).

В большинстве случаев НР были несерьезными (115; 57,2%) и не представляли угрозы для жизни детей. Серьезные НР регистрировались реже: состояния, угрожающие жизни пациентов, были описаны в 7 (3,5%) картах-извещениях, госпитализация пациентов потребовалась в 62 (30,8%) случаях, продление сроков госпитализации — в 9 (4,5%). Стойкая или выраженная нетрудоспособность пациента (инвалидность), обусловленная развитием НР при применении НПВС, наблюдалась в 7 (3,5%) случаях. В 1 случае НР представляла собой клинически значимое событие.

Препараты, прием которых был ассоциирован с развитием НР, были отменены у 139 (69,1%) детей, в остальных случаях подозреваемый лекарственный препарат не отменяли. Коррекция НР при этом потребовалась в 194 (96,5%) случаях, в частности 163 детям были назначены антигистаминные препараты.

Причинно-следственная связь между приемом подозреваемого лекарственного средства и возникающей при этом НР в 68 (33,8%) случаях была расценена как определенная, в 114 (56,7%) — как вероятная, в 16 (8%) — как возможная, в 3 (1,6%) — как сомнительная.

Дополнительные результаты исследования

Анализ случаев нерационального назначения НПВС у пациентов детского возраста выявил 9 (4,5%) эпизодов НР, возникших в результате несоблюдения возрастных противопоказаний, указанных в инструкции по медицинскому применению (ИМП) соответствующих лекарственных препаратов (метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота, кеторолак, нимесулид). Сравнение ИМП представленных выше лекарственных препаратов показало, что возрастные ограничения в описаниях различных производителей были идентичными. Проведение анализа ИМП метамизола натрия позволило обнаружить значительные несоответствия в противопоказаниях для применения данного препарата в детской популяции (табл.). Так, 4 ИМП

Таблица. Сравнительный анализ противопоказаний, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата метамизол натрия различных владельцев регистрационных удостоверений

Table. Comparative analysis of contraindications indicated in product label of metamizole sodium of different marketing authorisation holders

Название лекарственного препарата	Владелец регистрационного удостоверения	Лекарственная форма и доза	Противопоказания по возрасту
Анальгин-Ультра	ОА «Оболенское фармацевтическое предприятие»	Таблетки, покр. пленочной оболочкой 500 мг	Детский возраст до 15 лет
Анальгин-хинин	АО «Софарма»	Таблетки, покр. плен. оболочкой 200 мг + 50 мг	Детский возраст до 12 лет
Анальгин-УБФ	ОАО «Уралбиофарм»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин- ЭкстраКап	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	Капсулы 500 мг	Детский возраст до 15 лет
Анальгин	ОАО «Татхимфарм-препараты»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин	ОАО «Биохимик»	Таблетки 500 мг	С осторожностью младенческий возраст до 3 мес
Анальгин	ОАО «Борисовский завод медпрепаратов»	Таблетки 500 мг	С осторожностью младенческий возраст до 3 мес
Анальгин	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 3 лет
Анальгин	ОАО «Ирбитский ХФЗ»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин	ОАО «Ивановская ФФ»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 15 лет
Анальгин	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин	ООО «Атолл»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 15 лет
Анальгин	ОАО «Марбиофарм»	Таблетки 500 мг	С осторожностью младенческий возраст до 3 мес
Анальгин Авексима	ОАО «Авексима»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин	ОАО «Органика»	Таблетки 500 мг	С осторожностью детям до 8 лет
Анальгин	ОАО «Дальхимфарм»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 15 лет
Анальгин	ПАО «Биосинтез»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин	ЗАО ПФК «Обновление»	Таблетки 500 мг	Детский возраст до 8 лет
Анальгин	ОАО «Тюменский ХФЗ»	Таблетки 500 мг	С осторожностью младенческий возраст до 3 мес

препарата метамизол натрия содержали рекомендацию об ограничении применения данного лекарственного средства в младенческом возрасте до 3 мес, в 6 ИПМ была представлена информация о невозможности применения метамизола натрия у детей в возрасте до 8 лет, в остальных случаях противопоказанием к применению препарата был 15-летний возраст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В Республике Крым в качестве жаропонижающих и болеутоляющих средств у детей используют препараты ибупрофена, парацетамола, кеторолака, ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, нимесулида, а также комбинированные препараты. Анализ частоты возникновения НР при применении данных лекарственных средств позволил определить, что наиболее часто развитие НР было ассоциировано с применением препаратов ибупрофена и парацетамола. При этом в ряде случаев такие назначения происходили вне требований ИМП, с нарушением возрастных ограничений (например, в случаях использования кеторолака и ацетилсалициловой кислоты). Основными клиническими проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа (сыпь, крапивница, зуд, гиперемия), значительно реже у детей наблюдались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и системы крови. Стоит отметить, что в большинстве случаев НР были несерьезными и не представляли угрозы жизни детей, однако требовали коррекции возникшего состояния в 96,5% случаев.

Ограничения исследования

Главным ограничением данной работы является ретроспективный дизайн, небольшая выборка случаев НР и региональный характер исследования, что осложняет возможность экстраполяции полученных данных на другие регионы или страну в целом. Еще одним из ограничений является использование информации, полученной путем обобщения спонтанных сообщений, что вне данных об общей экспозиции препаратов изученных групп [23] в популяции не позволяет установить частоту развития НР. Значительное влияние на полученные результаты может оказать известная проблема ошибки репортирования (underreporting) случаев развития осложнений фармакотерапии, которые были расценены врачами как не подлежащие сообщению регуляторным органам или связанные с использованием других лекарственных препаратов, не относящихся к группе НПВС. Данная проблема приводит к уменьшению числа зарегистрированных и подлежащих дальнейшему анализу НР. И, наконец, нами использовались данные форм-извещений, которые содержали ограниченный объем клинической информации. В ряде случаев это не позволяло пересмотреть врачебную оценку достоверности причинно-следственной связи и/или критерий серьезности. Запрос дополнительной клинической информации в большинстве случаев был невозможен, учитывая давность анализируемых событий.

Интерпретация результатов исследования

НПВС используют в медицине в качестве жаропонижающих средств уже более 200 лет. Многочисленные клинические контролируемые исследования подтверждают жаропонижающую, анальгетическую и противовоспалительную активность данной группы препаратов [24]. Согласно рекомендациям ВОЗ [25] и национальных кон-

сensusов [26], препаратами выбора для использования в педиатрической практике являются парацетамол и ибупрофен [27–29].

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований позволили определить, что частота развития НР при их назначении детям не превышает 8–9% от общего количества назначений [27, 28]. Исследование, проводимое К. Ким и соавт. в отделении экстренной терапии Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи на протяжении 1 года, показало, что аллергические реакции как НР наблюдаются в 72% случаев при использовании парацетамола в качестве жаропонижающего средства у пациентов детского возраста (до 14 лет) [30]. В случаях нерационального применения парацетамола в высоких дозах имели место реакции гиперчувствительности высокой степени тяжести (синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла) [30]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена, проведенного P. Little и соавт. в 2013 г. с участием 889 детей с симптомами острой респираторной инфекции, подтверждают, что наиболее частыми побочными эффектами, возникающими при применении этих препаратов, были диспептические расстройства и кожная сыпь [31, 32].

В 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США) проинформировало потребителей лекарственных препаратов о возможном риске развития тяжелых кожных аллергических реакций (токсичный эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез) при применении препаратов, содержащих парацетамол. В представленном сообщении отдельное внимание было уделено и вопросам безопасности ибупрофена, применение которого так же могло быть ассоциировано с развитием тяжелых аллергических реакций [33]. Вместе с тем анализ данных информационной базы по фармаконадзору во Франции (2002–2013 гг.), на основании которых изучали риск развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза при применении парацетамола одновременно с другими лекарственными препаратами, не выявил причинно-следственной связи между НР и применением парацетамола [34]. В результате нашего исследования в структуре развития НР была обнаружена более высокая доля аллергических реакций, чем в представленных выше работах, а доля развития желудочно-кишечных НР оказалась более низкой. Также нами не обнаружена высокая частота случаев тяжелых форм эритем — синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла.

Выявленные нами несоответствия данных, указанных в ИМП различных производителей лекарственных препаратов, требуют дальнейшего изучения, обсуждения и принятия регуляторных решений с целью повышения безопасности применения данных лекарственных средств у пациентов детского возраста.

Еще одним фактором, способствующим развитию НР, является одновременное назначение нескольких препаратов. Зависимость риска развития НР от количества назначаемых одному пациенту препаратов, а также частоты off-label назначений, была продемонстрирована в предыдущих исследованиях [29, 35, 36].

Учитывая ограниченность выбора лекарственных средств в детской практике, эффективность проводимой фармакотерапии и возможный спектр НР, соотношение

пользы и рисков при применении лекарственных препаратов, в том числе НПВС, должно регулярно переоцениваться. Такое требование отражено и в национальном законодательстве РФ, например в статье 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», который накладывает на всех субъектов обращения лекарственных средств обязанность по предоставлению сведений о НР в уполномоченные органы государственной власти и держателям регистрационных удостоверений, которые в свою очередь анализируют эти данные и в случае необходимости принимают соответствующие регуляторные решения о дальнейшей судьбе препаратов (отзыв, приостановление, внесение изменений в инструкцию и др.). Раздел 8.2 Правил надлежащей практики фармаконадзора стран Евразийского экономического союза, основные положения которых были имплементированы Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», гласит, что «Оценка соотношения «польза–риск» должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата» [37, 38]. В настоящий момент парацетамол и ибупрофен при их рациональном применении в соответствии с ИМП продолжают оставаться наиболее безопасными представителями группы НПВС [39] и могут быть рекомендованы врачами-педиатрами с целью купирования боли и гипертермических реакций [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ретроспективного анализа карт-извещений о зарегистрированных в Республике Крым за 2010–2018 гг. НР на НПВС у пациентов детского воз-

раста показали, что развитие осложнений фармакотерапии в большинстве случаев связано с назначением препаратов ибупрофена и парацетамола. Основными клиническими проявлениями НР НПВС были реакции гиперчувствительности немедленного типа. Обнаружены случаи нерационального назначения препаратов у детей с игнорированием требований официально утвержденной ИМП препарата (назначение ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, нимесулида и кеторолака).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. В. Матвеев

<https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

А. Е. Крашенинников

<https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Е. А. Егорова

<https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>

К. Н. Корянова

<https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- King S, Chambers CT, Huguet A, et al. Epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain*. 2011;152(12):2729–2738. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.016.
- Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain*. 1991;46(3):247–264. doi: 10.1016/0304-3959(91)90108-a.
- Calvo-Munoz I, Gomez-Conesa A, Sanchez-Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2013;13:14. doi: 10.1186/1471-2431-13-14.
- Whitburn S, Costelloe C, Montgomery AA, et al. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(2):123–134. doi: 10.1017/s146342361000040x.
- de Bont EG, Lepot JM, Hendrix DA, et al. Workload and management of childhood fever at general practice out-of-hours care: an observational cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(5):e007365. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007365.
- Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 3):260–266.
- Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15–781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:c1594. doi: 10.1136/bmj.c1594.
- Брызгунов И., Кизева А. Гипертермии у детей // *Врач*. — 2011. — № 8. — С. 23–27. [Bryazgunov I, Kizeva A. Hyperthermia in children. *Vrach*. 2011;(8):23–27. (In Russ).]
- World Health Organization. *Programme of acute respiratory infections. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries* [Internet]. Geneva: WHO; 1993. [Updated 2019 March 14] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58266>.
- Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой // *Лечащий врач*. — 2005. — № 1. — С. 16–20. [Tatochenko VK. Rebenok s lixoradkoj. *Practitioner*. 2005;(1):16–20. (In Russ).]
- Таточенко В.К. Использование жаропонижающих средств у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2004. — Т. 3. — № 5. — С. 70–73. [Tatochenko VK. Ispolzovanie zharoponizhayuschih sredstv u detey. *Current Pediatrics*. 2004;3(5):70–73. (In Russ).]
- Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25:1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3.
- Trippella G, Ciarcia M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *Front Pediatr*. 2019;7:217. doi: 10.3389/fped.2019.00217.
- Talbot J, Jeffrey K. Aronson stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6th Edition. Wiley-Blackwell; 2011.
- Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору*. — Киев: Морион, 2007. [Viktorov AP, Mal'cev VI, Belousov YuB. Bezopasnost` lekarstv. *Rukovodstvo po farmakonadзору*. Kiev: Morion; 2007. (In Russ).]
- Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):423–427. doi: 10.1007/s002280050314.
- Приказ Министерства здравоохранения Украины № 898 от 27.12.2006 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (редакция от 06.01.2017). [Order № 898 Ministerstva zdravookhraneniya Ukrainy «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya farmakonadzora», dated 27.12.2006. (In Russ).] Доступ по: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07?lang=ru>. Ссылка активна на 15.03.2019.
- Федеральный закон Российской Федерации № ФЗ-61 от 12 апреля 2010 «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv», dated 2010 April 12. (In Russ).] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>. Ссылка активна на 12.01.2019.

19. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». [Order № 757n Minzdravsotsrazvitiya RF «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, registratsii pobochnykh dejstvij, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsij, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsij pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya», dated 26.08.2010. (In Russ).] Доступ по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104356/. Ссылка активна на 12.01.2019.
20. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». [Order № 1071 Roszdravnadzora «Ob utverzhdenii Poryadka osushchestvleniya farmakonadzora», dated 15.02.2017. (In Russ).] Доступ по: <http://www.rozdravnadzor.ru/documents/39003>. Ссылка активна на 12.01.2019.
21. Возраст. В кн.: Малая Медицинская Энциклопедия. В 6 т. / Под ред. В.И. Покровского. Том 1: А–Грудной ребенок. — М.: Сов. энцикл., 1991. — С. 358. [Vozrast. In: Malaya Meditsinskaya Entsiklopediya. V 6 t. Ed by V.I. Pokrovskij. Vol. 1: A–Grudnoj rebenok. Moscow: Sov. entsikl.; 1991. P. 358. (In Russ).]
22. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. [Updated 2019 May 27] Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.
23. Логиновская О.А., Романов Б.К., Колбин А.С., и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре // Качественная клиническая практика. — 2017. — № 3. — С. 38–42. [Loginovskaya OA, Romanov BK, Kolbin AS, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2017;(3):38–42. (In Russ).]
24. Зайцева О.В. Применение анальгетиков-антипиретиков в педиатрии // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5. — № 2. — С. 76–81. [Zaytseva OV. Analgesics antipyretics in pediatrics. Pediatricheskaya farmakologiya. 2008;5(2):76–81. (In Russ).]
25. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. WHO/ARI/93.90. Geneva; 1993.
26. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей (подготовлены совместно с Российским обществом скорой медицинской помощи, утв. Союзом педиатров России). — М.: Союз педиатров России, 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu skoroy meditsinskoj pomoshchi pri ostroy lihoradke u detej (podgotovleny sovmestno s Rossijskim obshchestvom skoroy meditsinskoj pomoshchi, utv. Soyuz pediatrov Rossii). Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2015. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71414270/>. Ссылка активна на 12.02.2019.
27. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. / Под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе; Союз педиатров России, Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 208 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. Lihoradochnye sindromy u detei. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. Ed by A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze; Soyuz pediatrov Rossii, Nauch. tsentr zdorov'ya detej RAMN, Pervyj Moskovskij gos. med. un-t im. I.M. Sechenova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 208 p. (In Russ).]
28. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации (утверждены Союзом педиатров России; пересмотр 2018 г.). — М.: Союз педиатров России, 2018. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detej. Klinicheskie rekomendatsii (utverzhdeny Soyuz pediatrov Rossii; peresmotr 2018). Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf. Ссылка активна на 05.03.2019.
29. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике // Вопросы практической педиатрии. — 2018. — Т. 13. — № 4. — С. 18–24. [Matveev AV, Krashennnikov AE, Egorova EA. The role of «off-label» prescriptions as a factor of adverse drug reaction in pediatric practice. Problems of practical pediatrics. 2018;13(4):18–24. (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-2018-4-18-24.
30. Ким К.А., Холматов Х.Х., Ибрагимова Д.Р. Адекватность применения парацетамола в экстренной педиатрии // Вестник экстренной медицины. — 2013. — № 3. — С. 265. [Kim KA, Kholmatov KhKh, Ibragimova DR. Adekvatnost' primeneniya parasetamola v ekstremnoi pediatrii. Vestnik ekstremnoi meditsiny. 2013;(3):265. (In Russ).]
31. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:f6041. doi: 10.1136/bmj.f6041.
32. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract*. 2002;56(10):732–734.
33. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA advierte que el medicamento antipiretico y analgesico Acetaminofen (Paracetamol) puede causar reacciones poco comunes pero serias en la piel. [Updated 2019 March 14] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm364483.htm>.
34. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor MJ, et al. Is acetaminophen associated with a risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):331–338. doi: 10.1111/bcp.13445.
35. Доскин В.А., Запрудов А.М. Анализ современных проблем клинической фармакологии и фармакотерапии в педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — Т. 57. — № 3. — С. 5–11. [Doskin VA, Zaprudov AM. Analysis of the current problems of clinical pharmacology and pharmacotherapy in pediatrics. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2012;57(3):5–11. (In Russ).]
36. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine*. 2013;11(1):238. doi: 10.1186/1741-7015-11-238.
37. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». [Order № 1071 Federal service for supervision of health care «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya farmakonadzora», dated 2017 February 15. (In Russ).] Доступ по: <http://www.rozdravnadzor.ru/documents/39003/>. Ссылка активна на 05.03.2019.
38. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision № 87 of the Council of the Eurasian economic Commission «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza», dated 2016 November 3. (In Russ).] Доступ по: <http://www.eaeunion.org/>. Ссылка активна на 26.12.2018.
39. Ушкалова Е., Романова О., Илларионова Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена у детей и беременных // Врач. — 2011. — № 1. — С. 44–48. [Ushkalova E, Romanova O, Illarionova T. The efficacy and safety of paracetamol versus ibuprofen in children and pregnant women. *Vrach*. 2011;(1):44–48. (In Russ).]

Л.В. Поскотинова, О.В. Кривоногова, О.С. Заборский

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова РАН, Архангельск, Российская Федерация

Показатели сердечно-сосудистой системы у мальчиков в возрасте 14–15 лет при краткосрочном обучении с биологической обратной связью для контроля общей вариабельности сердечного ритма после тренировки скоростно-силовых качеств: экспериментальное контролируемое исследование

167

Контактная информация:

Поскотинова Лилия Владимировна, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией биоритмологии ФГБУН ФИЦКИА РАН

Адрес: 163000, Архангельск, пр-т Ломоносова, д. 249, тел.: +7 (8182) 65-29-88, e-mail: liliya200572@mail.ru

Статья поступила: 15.03.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Обоснование. Восстановление параметров сердечно-сосудистой системы после физической нагрузки с применением силы взрывного характера необходимо для профилактики развития сердечно-сосудистой патологии. Эффективность краткосрочного тренинга с биологической обратной связью (БОС-тренинг) при таких нагрузках у подростков остается неизученной. **Цель исследования** — изучить влияние БОС-тренинга по параметру общей мощности спектра общей вариабельности сердечного ритма (ВРС) на восстановление сердечно-сосудистой системы при тренировке скоростно-силовых качеств у подростков. **Методы.** В исследование включали здоровых учеников (мальчики) 8-х классов (возраст 14–15 лет) общеобразовательной школы. Включение в экспериментальную и контрольную группы контролировалось исследователями. Регистрировали (исходно, после троекратного прыжка в длину с места толчком двумя ногами, после восстановления) общую мощность спектра ВРС (total power, TP), индекс напряжения (ИН), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). В восстановительный период участники экспериментальной группы выполняли БОС-тренинг с целью повышения показателя TP (3 мин); участники группы контроля находились в состоянии покоя. **Результаты.** Исходно участники экспериментальной ($n = 17$) и контрольной ($n = 10$) групп были сопоставимы по возрасту, росту, весу, значениям TP, ИН, АД и ЧСС. В восстановительный период после БОС-тренинга у мальчиков экспериментальной группы показатель TP был выше, чем у их сверстников в группе контроля: 3,22 (1,96; 6,13) против 1,36 (1,15; 1,84) $\times 1000 \text{ мс}^2$ ($p = 0,041$). Различий в значениях ИН, АД и ЧСС между группами в восстановительном периоде не обнаружено. **Заключение.** Применение краткосрочного БОС-тренинга по параметру общей мощности спектра ВРС у мальчиков в возрасте 14–15 лет после тренировки скоростно-силовых качеств способствует сохранению вагусных влияний на ритм сердца в восстановительный период.

Ключевые слова: подростки, скоростно-силовая тренировка, физическая нагрузка, вариабельность сердечного ритма, артериальное давление, биологическая обратная связь, обучение.

(Для цитирования: Поскотинова Л.В., Кривоногова О.В., Заборский О.С. Показатели сердечно-сосудистой системы у мальчиков 14–15 лет при краткосрочном обучении с биологической обратной связью для контроля общей вариабельности сердечного ритма после тренировки скоростно-силовых качеств: экспериментальное контролируемое исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 167–174. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2033)

ОБОСНОВАНИЕ

Занятия спортом в подростковом возрасте могут быть причиной возникновения симпатикотонических реакций, аритмогенных нарушений и иных вегетативных

дисфункций, с которыми связан высокий риск сердечно-сосудистых расстройств и внезапной сердечной смерти, особенно у юношей [1]. Происходит это в силу того, что тренировка скоростно-силовых качеств требует мак-

симальной мощности мышечных усилий в минимальный промежуток времени с применением силы взрывного характера [2, 3]. При этом быстрая активизация симпатического отдела вегетативной нервной системы необходима для достижения спортивного результата на фоне резкого повышения ударного объема сердца [4, 5].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является актуальной характеристикой вегетативной регуляции сердечной деятельности, а ее показатели считаются биомаркерами сохранности механизмов саморегуляции у человека в условиях нагрузки [6]. Управление параметрами ВСР с биологической обратной связью (БОС-тренинг) как способ контроля человеком собственных физиологических параметров с помощью технических средств представляет собой метод повышения вагусных резервов вегетативной регуляции сердечного ритма [7], в том числе при коротких сессиях БОС-тренинга и даже при однократном сеансе [8]. При этом происходит активизация барорефлекторной активности, которая обеспечивает оптимальное соотношение ритмов дыхания и сердечных сокращений [7], способствуя эффективному восстановлению функций рабочих органов после физической нагрузки [9]. Формирование нового алгоритма функционирования регуляторных систем при курсовом применении БОС-тренинга, как правило, требует 10–20 ежедневных сеансов по 10–15 мин и более [10, 11]. Такое активное вмешательство в работу автономной нервной системы оправдано при БОС-тренинге с целью коррекции симптомокомплекса у больных с нарушениями функции дыхания [12], морфофункциональными поражениями сердца, например при остром

инфаркте миокарда [11], а также у лиц с выраженными психоэмоциональными расстройствами [13]. У здоровых людей любое воздействие на механизмы вегетативной регуляции сердечного ритма должно быть ситуационно оправданным, в силу чего представляется важным развивать концепцию краткосрочных сеансов БОС-тренинга. Особенно это важно для лиц подросткового возраста, среди которых высока распространенность признаков вегетативных дисфункций [14].

Физиологические эффекты кратковременных БОС-тренингов (1–3 сеанса) касаются в основном частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей электрокожной проводимости [15]. Описаны результаты применения БОС-тренингов у больных детей и подростков, а также у молодых спортсменов (16–20 лет), у которых вегетативная регуляция сердечной деятельности значительно отличается от нетренированных подростков при различной степени физической нагрузки и с разной кратностью проведения БОС-тренинга [16]. Нами ранее показаны физиологические эффекты краткосрочных сеансов БОС-тренинга с целью увеличения общей мощности ВСР у здоровых нетренированных подростков 14–17 лет в состоянии покоя, без предварительного воздействия физической нагрузки [8, 17]. Отмечено, что в возрасте 14–15 лет по сравнению с возрастной группой 16–17 лет в большей степени выражены симпатические реакции вследствие недостаточно сформированных механизмов вагусной регуляции сердечного ритма [18]. Также нами установлено, что в возрасте 14 лет нейрофизиологические эффекты БОС-тренинга по параметрам ВСР отличаются от таковых у подростков 16–17 лет [17]. Таким

Liliya V. Poskotinova, Olga V. Krivonogova, Oleg S. Zaborsky

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, RAS, Arkhangelsk, Russian Federation

Indicators of a Cardiovascular System at 14–15 Years Old Boys at Short-term Biofeedback Training for Controlling of General Heart Rate Variability After Speed and Power Training: Experimental Controlled Study

Background. Cardiovascular system recovery after physical activity with explosive exercises is essential for cardiovascular pathology prevention. The efficiency of short-term biofeedback training (BFB training) in such conditions in adolescents have not been studied earlier. **Objective.** Our aim was to study the effect of BFB training on cardiovascular rehabilitation after speed and power training in adolescents according to general heart rate variability (HRV) spectrum total power parameter. **Methods.** The research has included healthy eighth-grade students (14–15 years old boys) from regular school. Inclusion in experimental and control groups was regulated by researches. Such indicators as total power (TP) of HRV spectrum, tension index (TI), systolic and diastolic arterial blood pressure (ABP), heart rate (HR) were registered initially, after three standing long jumps with double take-off and after recovery. All members of experimental group performed BFB training in order to increase TP (3 min) during recovery period. Members of control group were resting. **Results.** Initially all members of experimental ($n = 17$) and control ($n = 10$) groups were compared on age, height, weight and TP, TI, ABP and HR indicators. The TP level in boys of experimental group was higher than in control group during recovery period after BFB training: 3.22 (1.96; 6.13) against 1.36 (1.15; 1.84) $\times 1000 \text{ ms}^2$ respectively ($p = 0.041$). There were no differences in TI, ABP and HR levels between two groups during recovery period. **Conclusion.** Implementation of short-term BFB training according to general HRV spectrum total power parameter in 14–15 years old boys after speed and power training perpetuates vagal impact on heart rate during recovery period.

Key words: adolescents, speed and power training, physical activity, heart rate variability, arterial blood pressure, biofeedback, education.

(For citation: Poskotinova Liliya V., Krivonogova Olga V., Zaborsky Oleg S. Indicators of a Cardiovascular System at 14–15 Years Old Boys at Short-term Biofeedback Training for Controlling of General Heart Rate Variability After Speed and Power Training: Experimental Controlled Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 167–174. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2033)

образом, остаются неизученными особенности реакции вегетативной нервной системы подростков 14–15 лет при краткосрочном сеансе БОС-тренинга по параметру ВСР после физической нагрузки с определенными характеристиками нервно-мышечного напряжения, а именно после тренировки скоростно-силовых качеств.

Цель исследования — изучить влияние БОС-тренинга по параметру общей мощности спектра общей variability сердечного ритма (ВСР) на восстановление сердечно-сосудистой системы при тренировке скоростно-силовых качеств у подростков.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное контролируемое (нерандомизированное) исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на базе муниципального бюджетного образовательного учреждения «Средняя школа № 20» г. Архангельска в феврале 2019 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- ученики 8-х классов общеобразовательной школы (полный возраст 14–15 лет);
- мужской пол;
- группа здоровья 1 или 2;
- основная медицинская группа для занятий физической культурой;
- подписанное информированное согласие родителя (законного представителя) и ученика на участие в исследовании и использование его результатов с научной целью.

Группы здоровья и группы для занятий физической культурой устанавливали на основании правил, регламентированных Приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н [19], по данным медицинской документации (карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего).

Критерии не включения:

- признаки острой респираторной инфекции (ринорея, кашель);
- рост и индекс массы тела выше 97-й и ниже 3-й перцентилей по шкалам Height-for-age 5–19 years и BMI-for-age 5–19 years для лиц мужского пола соответствующего возраста (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [20]).

Критерии исключения:

- острая инфекция любой локализации (в том числе верифицированная в течение 2 сут после проведения тестирования).

Процедура формирования выборки исследования и групп сравнения

На школьном собрании ученикам 8-х классов и их родителям исследователем (Поскотинова Л.В.) было сообщено о программе исследования и его научно-практической значимости. Всем потенциальным участникам было предложено заполнить и подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании. После получения такого согласия изучалась медицинская документация учеников для оценки их соответствия критериям включения и не включения. Из числа подходящих для исследования учеников ($n = 30$) составляли

списки, которые передавали классным руководителям. Последние направляли учеников на исследование в соответствии со списком в произвольной очередности.

Формирование групп БОС-тренинга после физической нагрузки и контроля происходило путем поочередного включения исследователями (Поскотинова Л.В., Кривоногова О.В.) учеников, направленных для участия в исследовании классными руководителями. Каждому участнику была объяснена цель исследования, было получено устное подтверждение того, что цель ему понятна. Поочередное включение в группы соблюдалось до № 14 в группе БОС-тренинга и № 13 в группе контроля. Предыдущие наши исследования показали, что эффект БОС-тренинга зависит от психодинамических свойств личности, в связи с чем межиндивидуальный разброс показателей ВСР при выполнении БОС-тренинга может быть довольно выраженным [21, 22]. Напротив, состояние покоя, в котором находятся участники группы контроля, предполагает менее выраженный разброс данных ВСР. Предполагая, что увеличение объема выборки для БОС-тренинга снизит влияние на результаты исследования межиндивидуального разброса показателей ВСР, было решено последних 3 участников включить в экспериментальную группу.

Процедура БОС-тренинга

С целью обеспечения равных условий психоэмоционального состояния участников перед выполнением физической нагрузки проводили обучающий БОС-тренинг с лицами как экспериментальной, так и контрольной групп. Обучение было индивидуальным. При этом участникам рекомендовали настроить дыхание (спокойное, с акцентом на более глубоком выдохе) и сохранять эмоциональный покой и мышечную релаксацию в течение выполнения сеанса БОС-тренинга. Сеанс обучения с биологической обратной связью проводили с помощью комплекса «Варикард» (Рамена, Россия) [23]. Положительное подкрепление обратной связи участники проводили путем визуального контроля на мониторе компьютера графика и численного показателя общей мощности спектра ВСР (total power, TP), который обновлялся каждые 4 сек. Участников предварительно информировали, что при успешном выполнении сеанса значения показателя должны повышаться. На этапе обучающего сеанса БОС-тренинга исследователи рекомендовали участникам корректировать частоту или глубину дыхания с целью достижения наилучшего результата. После физической нагрузки исследователи в процесс обучения с биологической обратной связью не вмешивались.

Физическая нагрузка производилась под контролем исследователя Заборского О.С. в школьном спортивном зале и включала выполнение прыжка в длину с места толчком двумя ногами, повторенного троекратно [3]. Участников исследования предварительно инструктировали о необходимости выполнения прыжка с приложением максимальных усилий для достижения максимально возможной длины прыжка. Длину прыжка регистрировали как условие выполнения теста; длина прыжка должна была составить от 170 до 215 см, что соответствовало возрастным нормативам для мальчиков 8-го класса, обучающихся по программе средней общеобразовательной школы [24]. Все участники выполнили условие по длине прыжка с первой попытки.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Изучали динамику (исходно, сразу после физической нагрузки и в восстановительный период) показателя

общей мощности спектра ВСР (ТР, мс^2), характеризующего при коротких записях ВСР (до 5 мин) степень выраженности вагусных влияний на ритм сердца [25, 26].

Дополнительные показатели исследования

Определяли индекс напряжения (ИН, усл. ед.), значения ЧСС (уд./мин), систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД, мм рт. ст.).

Методы измерения показателей исследования

Регистрация показателей сердечно-сосудистой системы (выполнено Поскотиновой Л.В. и Кривоноговой О.В.) производилась при комнатной температуре ($\sim +20^\circ\text{C}$) в положении сидя в помещении, примыкающем к спортивному залу. Показатели ВСР (ТР и ИН) определяли с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард» (Рамена, Россия), АД и ЧСС — осциллометрическим методом на аппарате A&D (A&D, Япония) без оценки воспроизводимости результатов измерений. Регистрировали электрокардиограмму с использованием I стандартного отведения с конечностей.

Регистрацию ВСР для вычисления ТР и ИН проводили исходно, сразу после физической нагрузки и в восстановительном периоде сессиями по 3 мин с регистрацией САД, ДАД и ЧСС в конце 3-й мин. Восстановительный период в экспериментальной группе включал БОС-тренинг (3 мин), в группе контроля участники находились в состоянии покоя сидя. ИН автоматически рассчитывался программой «Варикард» по формуле:

$$\text{ИН} = \text{Амо}/2 \times \text{ВР} \times \text{Мо},$$

где Амо (%) — доля кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (наиболее часто встречающееся значение) в общей выборке значений кардиоинтервалов, ВР (мс) — вариационный размах как разность максимального и минимального значений кардиоинтервалов, Мо (мс) — мода значений кардиоинтервалов. Учитывая, краткосрочность регистрации ВСР и частые случаи смещения доминирующей частоты ВСР в диапазон низких частот, обусловленного выраженным урежением дыхания (менее 9 дыхательных циклов в минуту) [26, 27] при БОС-тренинге, анализ изменений спектральных показателей ВСР не проводили.

Таким образом, этапы исследования включали предъявление инструкции по БОС-тренингу, запись показателей ВСР, САД, ДАД и ЧСС в фоне (3 мин), выполнение обучающего сеанса БОС-тренинга (3 мин), результаты которого в исследовании не учитывались, выполнение физической нагрузки, регистрацию показателей ВСР, САД, ДАД и ЧСС (3 мин) сразу после нагрузки. После этого в восстановительный период (с 4-й по 6-ю мин после нагрузки) регистрировали ВСР, САД, ДАД и ЧСС у лиц эксперименталь-

ной группы во время сеанса БОС-тренинга, а у лиц группы контроля — в состоянии покоя.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова (протокол № 1 от 15 января 2019).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Сравнение количественных переменных независимых групп проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни, зависимых групп — с помощью теста Фридмана (при трех связанных выборках) и критерия Вилкоксона (при попарных сравнениях). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В школе на момент проведения исследования в 8-классах обучалось 34 ученика мужского пола, из них подходили под критерии исследования 32 человека (2 человека не включены по причине несоответствия требуемым группам здоровья); согласились участвовать в исследовании и были включены 30 человек (2 человека не включены по причине отказа от участия в исследовании); завершили обследование 27 человек (данные 3 человек были исключены ввиду развития у детей острых респираторных заболеваний). В экспериментальную группу были включены 17 человек, в группу контроля — 10. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту — 14 (14; 15) и 14 (14; 15) лет ($p = 0,659$), росту — 165 (157; 167) и 161 (154; 168,5) см ($p = 0,815$) и индексу массы тела — 17,8 (16,5; 19,8) и 17,4 (16,4; 18,6) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p = 0,756$). Все ученики относились ко 2-й диспансерной группе наблюдения.

Основные результаты исследования

Показатели общей мощности спектра ВСР ТР у лиц экспериментальной группы и группы контроля не различались как исходно, так и после физической нагрузки (табл. 1). В восстановительный период после выполнения БОС-тренинга у лиц экспериментальной группы показатель ТР был выше, чем у лиц группы контроля. Анализ динамики показателя ТР внутри каждой группы показал, что после физической нагрузки снижение общей мощности спектра ВСР произошло в обеих группах

Таблица 1. Изменение общей мощности спектра ВСР (ТР, $\times 1000 \text{ мс}^2$) у подростков 14–15 лет экспериментальной и контрольной групп после физической нагрузки и БОС-тренинга

Table 1. Changes in total power of HRV spectrum (TR, $\times 1000 \text{ ms}^2$) in 14–15 years old adolescents from experimental and control groups after physical activity and BFB training

Группа	Исходно	После нагрузки	Восстановительный период (БОС-тренинг)	p^*
Экспериментальная	3,60 (1,72; 4,54)	1,27 (0,64; 2,47)	3,22 (1,96; 6,13)	0,005
Контрольная	3,70 (3,30; 5,48)	1,60 (0,91; 2,18)	1,36 (1,15; 1,84)	0,022
p^{**}	0,100	0,090	0,041	-

Примечание. * — статистическую значимость различий между зависимыми выборками оценивали с использованием теста Фридмана,

** — различия между независимыми выборками определяли с применением критерия Манна–Уитни.

Note. * — statistical significance of differences between dependent groups were estimated with use of Friedman's test, ** — distinction between independent groups were estimated with use of Mann–Whitney test.

($p = 0,014/0,043$). Однако в восстановительном периоде повышение общей мощности спектра ВСР ($p = 0,009$) отмечено только при проведении БОС-тренинга. В группе контроля в этом периоде (состояние покоя) показатель ТР продолжал снижаться ($p = 0,043$).

Дополнительные результаты исследования

Фоновые показатели сердечно-сосудистой системы экспериментальной группы и группы контроля статистически не различались (табл. 2). После физической нагрузки произошло повышение САД как в экспериментальной ($p = 0,001$), так и в контрольной ($p = 0,017$) группе. В восстановительном периоде уровень САД в сравниваемых группах соразмерно снижался ($p < 0,001/0,011$). ИН после физической нагрузки имел тенденцию к повышению как в экспериментальной группе, так и в группе контроля ($0,051/0,079$). В восстановительный период при БОС-тренинге ИН снижался ($p = 0,016$), а в группе контроля повышался по сравнению с периодом после физической нагрузки ($p = 0,897$) более выражено в сравнении с фоновым значением ($p = 0,043$). Статистически значимых различий в динамике показателей ДАД и ЧСС не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено более выраженное увеличение общей мощности спектра ВСР после физической нагрузки у подростков в возрасте 14–15 лет, выполнивших краткосрочный БОС-тренинг, в сравнении со сверстниками, находившимися после нагрузки в состоянии покоя. В восстановительный период после нагрузки и проведения сеанса БОС-тренинга у лиц экспериментальной группы

на фоне увеличения ТР произошло значимое снижение индекса напряжения, в то время как у лиц группы контроля индекс напряжения повысился на фоне снижения общей мощности спектра ВСР.

Ограничения исследования

Направленность изменений показателей ВСР как при однократном, так и курсовом БОС-тренинге была аналогична заявленным представленным результатам (а именно повышение ТР и снижение ИН) и наблюдалась нами на протяжении более 10 лет при обследовании около 800 человек, в том числе более 500 школьников 14–17 лет [28]. Однако данные эффекты были зафиксированы у лиц в состоянии покоя, без фактора выполнения физической нагрузки. В последующем для экстраполяции результатов данного исследования на генеральную совокупность планируется расширить выборку с участием школьников 8-х классов других школ с расчетом необходимого числа лиц для репрезентативной выборки.

Валидность примененного метода БОС-тренинга можно подтвердить тем, что доказан эффект данного метода по сравнению с группой контроля (без БОС-тренинга) при проведении курса из 10 сеансов БОС-тренинга как у подростков [29], так и у взрослых лиц [30]. При этом в течение курса эффект был воспроизводим, а в конце 10-го сеанса тренинга у подростков сохранялось не только повышение общей мощности спектра ВСР, но и наблюдались характерные изменения биоэлектрической активности головного мозга в отличие от группы контроля [29]. Кроме того, увеличение показателя ТР с помощью БОС-тренинга при курсовом применении способствует оптимизации психоэмоционального состояния [30].

Таблица 2. Показатели сердечно-сосудистой системы у подростков 14–15 лет экспериментальной и контрольной групп после физической нагрузки и БОС-тренинга

Table 2. Indicators of a cardiovascular system at 14–15 years old adolescents of experimental and control groups after physical activity and BFB training

Группа	Исходно	После нагрузки	Восстановительный период (БОС-тренинг)	p^*
ИН, усл. ед.				
Экспериментальная	119 (48; 181)	242 (137; 644)	115 (72; 201)	0,049
Контрольная	62 (51; 105)	166 (125; 365)	208 (172; 251)	0,074
p^{**}	0,433	0,458	0,106	
САД, мм рт. ст.				
Экспериментальная	122 (120; 129)	144 (128; 151)	122 (113; 127)	0,001
Контрольная	123 (118; 129)	149 (133; 156)	122 (116; 132)	0,005
p^{**}	0,123	0,443	0,538	
ДАД, мм рт. ст.				
Экспериментальная	74 (69; 80)	82 (79; 84)	81 (77; 82)	0,055
Контрольная	73 (69; 77)	81 (70; 83,5)	77 (70; 80)	0,606
p^{**}	0,426	0,518	0,096	
ЧСС, уд/мин				
Экспериментальная	80 (67; 87)	81, (70; 96)	85 (76; 101)	0,255
Контрольная	70 (64; 75)	79,0 (53; 95)	83 (68; 91)	0,687
p^{**}	0,567	0,424	0,515	

Примечание. * — статистическую значимость различий между зависимыми выборками оценивали с использованием теста Фридмана, ** — различия между независимыми выборками определяли с применением критерия Манна–Уитни. ИН — индекс напряжения;

САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. * — statistical significance of differences between dependent groups were estimated with use of Friedman's test, ** — distinction between independent groups were estimated with use of Mann–Whitney test. ИН — tension index; САД/ДАД — systolic and diastolic arterial blood pressure; ЧСС — heart rate.

На полученные результаты мог повлиять фактор результативности выполнения прыжка при физической нагрузке (длина прыжка). Для преодоления большего расстояния при прыжке (высокая результативность), возможно, требуется большее напряжение симпатической активности, чем при прыжке на меньшее расстояние (средняя результативность). Рассмотрение данного фактора не входило в задачи представленного исследования и нуждается в отдельном изучении.

Интерпретация результатов исследования

Результаты показали, что увеличение показателя общей мощности спектра ВСР с помощью БОС-тренинга сразу после физической нагрузки скоростно-силового характера способствует снижению симпатической активности у лиц экспериментальной группы. Данный эффект БОС-тренинга при краткосрочном его проведении по использованной методике аналогичен таковому при курсовом БОС-тренинге [29], в том числе с управляемым параметром по ИН [31]. Сохранение симпатической активности и даже некоторое нарастание ее в восстановительный период после выполнения нагрузки у лиц группы контроля свидетельствует об активизации центральных механизмов сердечно-сосудистой регуляции, что нередко выявляется у молодых людей мужского пола. Так, по данным литературы, у юношей 18–19 лет после нагрузки на велоэргометре на пределе физических возможностей на 6-й мин восстановительного периода происходит снижение общей спектральной мощности ВСР и усиление сверхнизкочастотной активности ВСР [32]. По данным настоящего исследования, даже испытание кратковременной нагрузки скоростно-силового характера вызывает аналогичные вышеуказанным изменениям вариабельности сердечного ритма у мальчиков-подростков в виде отсроченного повышения индекса напряжения регуляторных систем и снижения общей мощности спектра ВСР (значимо ниже, чем у лиц, проводивших БОС-тренинг) на том же временном этапе восстановительного периода (к концу 6-й мин после нагрузки).

Результаты исследования продемонстрировали, что проведение даже кратковременного сеанса БОС-тренинга в восстановительный этап (с 4-й по 6-ю мин) после физической нагрузки в виде тренировки скоростно-силовых качеств оказалось более эффективным в плане возврата вегетативных показателей к исходным значениям в сравнении с пребыванием в состоянии покоя. Подростковый период является важным этапом в становлении баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной регуляции сердечного ритма. Нарастание мощности вагусных влияний на ритм сердца происходит на возрастном этапе завершения полового созревания — в 16–17 лет, в то время как в 14–15 лет наблюдается относительный дефицит функции вагусных механизмов [18]. Кроме того, в период 14–15 лет недостаточно сформированы фронто-таламические, лимбические и лобно-базальные регуляторные системы головного мозга, ответственные за эффективность произвольной регуляции деятельности. Такое неоптимальное состояние лобно-базальных структур снижает эффективность управляющих функций, таких как подавление ошибочных действий и удержание внимания [33]. Следовательно, имеются затруднения, обусловленные спецификой данного возраста, при сознательном управлении своими физиологическими параметрами в процессе саморегуляции. Это может отразиться также и на отсроченности механизмов восстановления вегетативной регуляции сердечного ритма после выполнения физических нагрузок. Поэтому восстановительному этапу после физической нагрузки уделяется большое внимание,

когда рекомендовано использовать различные дыхательные методики для более выраженной активизации вагусных механизмов и контроля хронотропной функции сердца у подростков [34]. Так, для обучающихся в школах, особенно для детей с признаками вегетативных дисфункций, важно выполнение силовых упражнений в сочетании с дыхательными упражнениями, что способствует нормализации у них вегетативного тонуса [35]. Использование дыхания через дополнительное мертвое пространство у молодых спортсменов способствует оптимизации биохимических показателей, более быстрому восстановлению регуляторных систем [36]. Также предлагается совмещать методику велоэргометрии в сочетании с прерывными удлиняющимися задержками дыхания, что моделирует временное состояние гипоксии [37]. Такой методологический подход способствует определению функциональных резервов сердечно-сосудистой системы у спортсменов, занимающихся различными видами спорта.

Признана эффективность БОС-тренинга с целью увеличения общей вариабельности ВСР у спортсменов, занимающихся различными видами спорта, при котором улучшаются не только сердечно-сосудистые, но и психофизиологические показатели [9]. Однако у спортсменов ввиду их профессиональной деятельности хорошо сформированы кортико-висцеральные нейрональные связи, позволяющие им сравнительно быстро осваивать техники саморегуляции, даже без помощи технических средств. Поэтому экстраполяция результатов эффективности БОС-тренинга даже у молодых спортсменов аналогичного возраста на лиц, не занимающихся регулярными интенсивными физическими нагрузками, представляется не всегда корректной [38]. Необходимо дальнейшее совершенствование технологий применения краткосрочных сеансов БОС-тренинга для контроля общей ВСР в сжатые временные сроки, так как время нагрузки в школьной программе по различным предметам строго регламентировано и не всегда есть возможность реализовать длительные курсы БОС-тренинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков в возрасте 14–15 лет краткосрочный сеанс БОС-тренинга для контроля общей вариабельности сердечного ритма после физической нагрузки в виде тренировки скоростно-силовых качеств способствует более выраженному снижению активности симпатического отдела вегетативной регуляции сердечного ритма в восстановительный период после нагрузки в сравнении с группой контроля. Результаты настоящего исследования показали, что обучение даже кратковременному сеансу БОС-тренинга с целью увеличения общей ВСР позволяет подростку запомнить индивидуальный алгоритм психоэмоциональной настройки и оптимального соотношения темпа и глубины дыхания, чтобы применять данный алгоритм в дальнейшей своей программе обучения для оптимизации сердечной деятельности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по программе фундаментальных НИР ФГБУН ФИЦКИА РАН, номер государственной регистрации 115050610141 (<https://rosrid.ru/nioktr/3tpeW00KDdB815JH8w2cLb00>).

FINANCING SOURCE

The research has performed under fundamental research scientific works program of FCIARctic of Russian Academy of Sciences, state registration number 115050610141 (<https://rosrid.ru/nioktr/3tpeW00KDdB815JH8w2cLb00>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность директору МБОУ СШ № 20 г. Архангельска Ю.С. Лозиняк, преподавателям МБОУ

СШ № 20 А.В. Сметаниной, А.В. Ворошилову за организационную помощь в проведении исследований.

ORCID

Л.В. Поскотинова

<https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

О.В. Кривоногова

<https://orcid.org/0000-0002-7267-8836>

О.С. Заборский

<https://orcid.org/0000-0002-9066-1333>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров Л.М. Спорт и внезапная смерть у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 1. — С. 40–46. [Makarov LM. Sport and sudden death in children. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2017;62(1):40–46. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-40-46.
2. Захарьева Н.Н. Индивидуально-типологические особенности адаптации юных спортсменов к физическим нагрузкам в скоростно-силовых видах легкой атлетики // *Теория и практика физической культуры*. — 2010. — № 2. — С. 25–28. [Zakhar'yeva NN. Individual'no-tipologicheskiye osobennosti adaptatsii yunych sport-smenov k fizicheskim nagruzkam v skorostno-silovyykh vidakh atletiki. *Teor Prak Fiz Kult*. 2010;(2):25–28. (In Russ).]
3. Муртазина А.И., Воробьева И.В., Залялиева О.В. и др. *Методические рекомендации к сдаче норматива ГТО: прыжок в длину с места и с разбега*. — Казань: Казанский федеральный ун-т, 2017. — 60 с. [Murtazina AI, Vorob'yeva IV, Zalyaliyeva OV, et al. *Metodicheskiye rekomendatsii k sdache normativa GTO: pryzhok v dlinu s mesta i s razbega*. Kazan': Kazanskiy federal'nyy un-t; 2017. 60 p. (In Russ).] Доступно по: https://dspace.kpfu.ru/xmlui/bitstream/handle/net/117131/F_METODICHKA_ALSU.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ссылка активна на 13.03.2019.
4. Зинурова Н.Г., Быков Е.В., Коломиец О.И. Особенности регуляции инотропной функции при адаптации к физическим нагрузкам различной направленности // *Научно-спортивный вестник Урала и Сибири*. — 2015. — № 4. — С. 7–13. [Zinurova NG, Bykov YeV, Kolomiyets OI. Peculiarities of regulation of inotropic function during adaptation to physical loads of different orientation. *Nauchno-sportivnyy vestnik Urala i Sibiri*. 2015;(4):7–13. (In Russ).]
5. Ибрагимов И.Ф., Фомина Е.Ф., Хабибуллин А.Б. Изменение насосной функции сердца в восстановительном периоде после выполнения Гарвардского степ-теста у мальчиков экспериментальной группы (регулярно занимающихся греко-римской борьбой) и у мальчиков контрольной группы (не занимающихся спортом) // *Успехи современной науки*. — 2017. — № 7. — С. 184–188. [Ibragimov IF, Fomina YeF, Khabibullin AB. Izmeneniye nasosnoy funktsii serdtsa v vosstanovitel'nom periode posle vypolneniya Garvardskogo step-testa u mal'chikov eksperimental'noy gruppy (regulyarno zanimayushchikhsya greko-rimskoy bor'boy) i u mal'chikov kontrol'noy gruppy (ne zanimayushchikhsya sportom). *Uspekhi sovremennoy nauki*. 2017;(7):184–188. (In Russ).]
6. Holzman JB, Bridgett DJ. Heart rate variability indices as biomarkers of top-down self-regulatory mechanisms: a meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt A):233–255. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.032.
7. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol*. 2014;5:756. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00756.
8. Demin DB, Poskotinova LV. Changes in the spectral characteristics of the electroencephalogram during biocontrol of heart rate variability parameters in healthy subjects. *Neurosci Behavior Physiol*. 2018;48(8):913–916. doi: 10.1007/s11055-018-0649-6.
9. Jimenez MS, Molina Mora JA. Effect of heart rate variability biofeedback on sport performance, a systematic review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2017;42(3):235–245. doi: 10.1007/s10484-017-9364-2.
10. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Шайхин А.М., Коршуков И.В. Оценка эффективности биоуправления по параметрам сердечного ритма // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2013. — № 3. — С. 21–24. [Koychubekov BK, Sorokina MA, Shaykhin AM, Korshukov IV. Biofeedback by parameters of heart rate efficiency evaluation. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013;(3):21–24. (In Russ).]
11. Ярмош И.В., Болдуева С.А., Суворов Н.Б. Влияние кардиореспираторного тренинга на вариабельность сердечного ритма и психологическое состояние у пациентов с острым инфарктом миокарда // *Медицинский академический журнал*. — 2011. — Т. 11. — № 3. — С. 85–92. [Yarmosh IV, Bolduyeva SA, Suvorov NB. Influence of cardiorespiratory training on heart rate variability and psychological condition in patients with acute myocardial infarction. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2011;11(3):85–92. (In Russ).]
12. Taghizadeh N, Eslaminejad A, Raoufy MR. Protective effect of heart rate variability biofeedback on stress-induced lung function impairment in asthma. *Respirator Physiolog Neurobiol*. 2019;262:49–56. doi: 10.1016/j.resp.2019.01.011.
13. Lin IM, Fan SY, Yen CF, et al. Heart rate variability biofeedback increased autonomic activation and improved symptoms of depression and insomnia among patients with major depression disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(2):222–232. doi: 10.9758/cpn.2019.17.2.222.
14. Чутко Л.С., Корнишина Т.Л., Сурушкина С.Ю., и др. Синдром вегетативных дисфункций у детей и подростков // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — № 1. — С. 43–49. [Chutko LS, Kornishina TL, Surushkina SYu, et al. Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(1):43–49. (In Russ)] doi: 10.17116/jnevro20181181143-49.
15. Poskotinova LV, Demin DB, Krivonogova EV. Short-term HRV biofeedback: perspectives in environmental physiology and medicine. *Int J Biomed*. 2017;7(1):24–27. doi: 10.21103/Article7(1)_RA3.
16. Deschodt-Arsac V, Lalanne R, Spiluttini B, et al. Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. *Plos One*. 2018;13(7):e0201388. doi: 10.1371/journal.pone.0201388.
17. Поскотинова Л.В., Демин Д.Б., Кривоногова Е.В. Возрастные особенности изменений биоэлектрической активности головного мозга при биоуправлении параметрами ритма сердца у подростков Приполярье региона // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — № 5–1. — С. 180–184. [Poskotinova LV, Demin DB, Krivonogova YeV. Age features of a brain bioelectric activity during HRV biofeedback session in adolescents of Subpolar region. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2012;(5–1):180–184. (In Russ).]
18. Демин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В. Возрастные особенности функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у подростков различных арктических территорий // *Экология человека*. — 2015. — № 7. — С. 27–32. [Demin DB, Poskotinova LV, Krivonogova EV. Age features of cardiovascular system functional parameters in adolescents living in different arctic areas. *Human Ecology*. 2015;(7):27–32. (In Russ).]
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [Электронный ресурс]. [Order № 514n Ministry Of Health Russia «O Poryadke provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh», date 2017 August 10. (In Russ) Доступно по: <http://base.garant.ru/71748018>. Ссылка активна на 13.03.2019.

20. The WHO child growth standards [Electronic source]. 2007. [cited 2019 March 13] Available from: <https://www.who.int/childgrowth/standards/en>.
21. Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В., Демин Д.Б. Индивидуально-типологические варианты реактивности ЭЭГ-колебаний при биоуправлении параметрами ритма сердца у подростков и молодых лиц на Севере // *Журнал высшей нервной деятельности*. — 2015. — Т. 65. — № 2. — С. 203–211. [Krivonogova YeV, Poskotinova LV, Demin DB. Individual types reactivity of EEG oscillations in effective heart rhythm biofeedback parameters in adolescents and young people in the North. *Zh Vyssh Nerv Deiat Pavlov*. 2015;65(2):203–211. (In Russ.)] doi: 10.7868/S0044467715020069.
22. Патент РФ на изобретение RU № 2477619. Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В. Способ прогнозирования эффективности биоуправления параметрами сердца с учетом психодинамических свойств личности. [Patent RUS № 2477619. Method for prediction of biological control effectiveness of heart rate parameters with taking into account psychodynamic personalities. (In Russ.)] Доступно по: <http://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=bfa9f22148bc1c3c56c87b65ca4ddf35>. Ссылка активна на 19.06.2019.
23. Патент РФ на изобретение RU № 2317771. Поскотинова Л.В., Семенов Ю.Н. Способ коррекции вегетативных дисбалансов с помощью комплекса для обработки кардиоинтервалограмм и анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард 2.51», работающего под управлением компьютерной программы ISCIM 6.1 (BUILD 2.8), с использованием биологической обратной связи. [Patent RUS № 2317771. Poskotinova LV, Semenov YuN. Method for correcting vegetative misbalance states with Varicard complex for processing cardiointervalograms and analyzing cardiac rhythm variability, operating under computer software program with biofeedback. (In Russ.)] Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/2a/b4/c7/68fcfa35c6e1/RU2317771C2.pdf>. Ссылка активна на 13.03.2019.
24. Лях В.И., Зданевич А.А. Комплексная программа физического воспитания учащихся. 1–11 классы. — М.: Просвещение, 2012. — 128 с. [Lyakh VI, Zdanovich AA. *Kompleksnaya programma fizicheskogo vospitaniya uchashchikhsya*. 1–11 klassy. M.: Prosveshcheniye; 2012. 128 p. (In Russ.)]
25. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // *Вестник аритмологии*. — 2002. — № 24. — С. 65–87. [Bayevsky RM, Ivanov GG, Chyreykin LV, et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (chast' 1). *Vestnik aritmologii*. 2002;(24):65–87. (In Russ.)]
26. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
27. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму). — Иваново: ООО «Нейрософт», 2017. — 516 с. [Mikhaylov VM. *Variabel'nost' ritma serdtsa (novyy vzglyad na staruyu paradigmu)*. Ivanovo: OOO «Neurosoft»; 2017. 516 p. (In Russ.)]
28. Поскотинова Л.В. Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях европейского Севера России. — Екатеринбург: УрО РАН, 2010. — С. 150–167. [Poskotinova LV. *Vegetativnaya regulyatsiya ritma serdtsa i endokrinnyy status molodezhi v usloviyakh yevropeyskogo Severa Rossii*. Yekaterinburg: UrO RAN; 2010. pp. 150–167. (In Russ.)]
29. Demin D, Poskotinova L, Grjibovsky AM, Varakina Z. Neurophysiological effects of heart rate variability biofeedback training in adolescents: a Russian study. *Int J Epidemiol*. 2015;44 (4 Suppl. 1):216. doi: 10.1093/ije/dyv096.365.
30. Поскотинова Л.В., Овсянкина М.А., Кривоногова Е.В., Мельникова А.В. Соотношение психологических и вегетативных показателей в процессе курса биоуправления параметрами вариабельности сердечного ритма у педагогов // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2015. — Т. 17. — № 9. — С. 1–4. [Poskotinova LV, Ovsyankina MA, Krivonogova YeV, Mel'nikova AV. Sootnosheniye
- psikhologicheskikh i vegetativnykh pokazateley v protsesse kursa bioupravleniya parametrami variabel'nosti serdechnogo ritma u pedagogov. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke»*. 2015;17(9):1–4. (In Russ.)]
31. Демин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В. Контроль ЭЭГ-реакций в течение сеансов адаптивного биоуправления вегетативными параметрами у школьников // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 2. — С. 135–138. [Demin DB, Poskotinova LV, Krivonogova YeV. The control of electroencephalography characteristics at schoolchildren during biofeedback by vegetative parameters. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011;90(2):135–138. (In Russ.)]
32. Классина С.Я., Фудин Н.А. Состояние центральной и вегетативной нервной системы человека в восстановительный период после отказа от интенсивной физической нагрузки // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2015. — Т. 22. — № 3. — С. 122–126. [Klassina SYa, Fudin NA. The condition of central and autonomic nervous systems in the recovery period after the refusal of intensive physical load. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;22(3):122–126. (In Russ.)] doi: 10.12737/13313.
33. Мачинская Р.И., Захарова М.Н., Корнев А.А., Ломакин Д.И. Влияние функционального состояния регуляторных систем мозга на эффективность произвольного контроля когнитивных функций и поведения у подростков 14–15 лет. / Когнитивные исследования на современном этапе: Мат. Всероссийской конференции с международным участием по когнитивной науке. — Архангельск, 2018. — С. 193–196. [Machinskaya RI, Zakharova MN, Kornev AA, Lomakin DI. *Vliyaniye funktsional'nogo sostoyaniya regulyatornykh sistem mozga na effektivnost' proizvol'nogo kontrolya kognitivnykh funktsiy i povedeniya u podrostkov 14–15 let*. Kognitivnyye issledovaniya na sovremennom etape: Mat. Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem po kognitivnoy nauke. Arkhangel'sk; 2018. pp. 193–196. (In Russ.)]
34. Рахимов М.И. Особенности хронотропной реакции детей и подростков на физическую нагрузку // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 2–16. — С. 3536–3538. [Rakhimov MI. The peculiarities of chronotropic heart reaction among children and adolescents after doing physical activity. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015;(2–16):3536–3538. (In Russ.)]
35. Титов С.В. Применение комплекса силовых упражнений для повышения физического и функционального состояния учащихся с вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу // *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. — 2013. — №6. — С. 154–159. [Titov SV. Application of the complex of power exercises for improving the physical and functional state of the students with vascular dystonia of the hypotonic type. *Uchenyye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2013;(6):154–159. (In Russ.)] doi: 10.5930/issn.1994-4683.2013.06.100.p154-159.
36. Барабанкина Е.Ю. Влияние гипоксических и гиперкапнических воздействий на восстановительные процессы у бегунов на средние дистанции // *Современные проблемы науки и образования*. — 2013. — № 1. — С. 251. [Barabankina YeYu. Influence hypoxemic and the giperkapnicheskikh of impacts on recovery processes at runners on average distances. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;1:251. (In Russ.)]
37. Вагин Ю.Е., Зеленкова И.Е., Фудин Н.А. Функциональные изменения у спортсменов при увеличивающихся прерывных задержках дыхания в ходе физической нагрузки // *Наука и спорт: современные тенденции*. — 2018. — Т. 20. — № 3. — С. 6–11. [Vagin YuYe, Zelenkova IYe, Fudin NA. Functional alterations in athletes with increased interrupted breath-holdings during physical efforts. *Nauka i sport: sovremennyye tendentsii*. 2018;20(3):6–11. (In Russ.)]
38. Макаров Л.М., Федина Н.Н., Комолятова В.Н., и др. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных атлетов при пробе с дозированной физической нагрузкой // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 2. — С. 102–105. [Makarov LM, Fedina NN, Komolyatova VN, et al. Regulatory parameters of blood pressure in young elite athletes during the test at exercise stress davleniya u yunyh Regulatory parameters of blood pressure in young elite athletes during the test at exercise stress. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(2):102–105. (In Russ.)]

Безопасность четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины у детей двухлетнего возраста: проспективное когортное исследование в Сахалинской области

Контактная информация:

Солонина Оксана Викторовна, врач-инфекционист Южно-Сахалинской детской городской поликлиники

Адрес: 693023, Южно-Сахалинск, ул. Емельянова, д. 2, тел.: +7 (424) 251-04-01, e-mail: oksana64-64@mail.ru

Статья поступила: 30.12.2018 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Обоснование. Переносимость российскими детьми рутинной иммунизации вакциной к менингококкам серогрупп А, С, W, Y ранее не изучалась. **Цель исследования** — изучить безопасность применения поливалентной конъюгированной менингококковой вакцины у детей двухлетнего возраста в условиях реальной клинической практики. **Методы.** С апреля 2018 г. на территории Сахалинской области осуществлялась вакцинация детей в возрасте 2 лет против менингококковой инфекции. В исследование включали всех детей, получивших однократно конъюгированную четырехвалентную вакцину к менингококкам серогрупп А, С, W, Y в период с апреля по ноябрь 2018 г. Безопасность вакцинации в общей группе оценивали по обращаемости к участковым педиатрам в связи с общими и местными нежелательными явлениями на введение вакцины в течение 1 мес после вакцинации. Изучение безопасности вакцинации путем опроса родителей выполнено для детей, привитых в период с сентября по октябрь 2018 г. **Результаты.** В период исследования было вакцинировано 1250 детей. В течение 1 мес после вакцинации участковыми педиатрами было зафиксировано 11 (0,9%) обращений по причине нежелательных реакций, все — легкой степени: инфильтраты в месте введения вакцины (у 4), повышение температуры до 38°C (у 7). Опрос 100 родителей показал, что хотя бы одно побочное явление в течение 4 нед после вакцинации наблюдалось у 23 детей, из них местные реакции (уплотнение, покраснение в месте инъекции) — у 14, общие реакции (непродолжительное повышение температуры до 38,7°C) — у 9. Нежелательные явления не потребовали врачебного вмешательства. **Заключение.** После иммунизации детей двухлетнего возраста конъюгированной четырехвалентной вакциной к менингококкам серогрупп А, С, W, Y нежелательные реакции отмечены менее чем в 1% случаев по обращаемости к участковым педиатрам, и в каждом четвертом — по результату опроса родителей. **Ключевые слова:** менингококковая инфекция, вакцинация, конъюгированная менингококковая вакцина, дети, рутинная иммунизация, безопасность, нежелательные явления.

(Для цитирования: Солонина О.В., Сы Т.М. Безопасность четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины у детей двухлетнего возраста: проспективное когортное исследование в Сахалинской области. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2034)

ОБОСНОВАНИЕ

Менингококковая инфекция является инфекционным заболеванием с острым началом, быстрым развитием симптомов и тяжелым течением, часто приводящим к летальному исходу. Инвазивные формы менингококковой инфекции требуют срочной госпитализации в отделение интенсивной терапии [1]. Однако даже в случае своевременной госпитализации и проведения всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий риск летального исхода сохраняется. В России, например, летальность при инвазивной менингококковой инфекции достигает 18% [2]. Почти у 30% пациентов, выживших после инвазивной менингококковой инфекции, отмечаются тяжелые инвалидизирующие осложнения [3]. Наиболее восприимчивыми

к менингококковой инфекции являются дети в возрасте до 5 лет, у которых показатель заболеваемости может в десятки раз превышать таковой у взрослых [2]. В Сахалинской области заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции в 2017 г. увеличилась вдвое по сравнению с предыдущим годом и составила 0,82 на 100 тыс. населения, что на 75% превышает среднероссийский показатель (0,47 на 100 тыс. населения). При этом все случаи инфекции были зафиксированы у детей в возрасте до 14 лет [4].

Вакцинация является эффективным методом профилактики менингококковой инфекции. В большинстве стран мира вакцинация детей от менингококковой инфекции включена в национальные программы

иммунизации [5]. В ходе клинического исследования в России и Индии были продемонстрированы иммуногенность и безопасность четырехвалентной конъюгированной вакцины при ее двукратном введении детям в возрасте от 9 до 17 мес жизни [6]. До настоящего времени исследования широкого внедрения вакцинации от менингококковой инфекции в России не проводились, а иммунопрофилактика осуществляется главным образом в эпидемиологических очагах либо по желанию родителей.

Цель исследования — изучить безопасность применения поливалентной конъюгированной менингококковой вакцины у детей двухлетнего возраста в условиях реальной клинической практики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В связи с неблагоприятной эпидемической ситуацией на территории Сахалинской области с апреля 2018 г. осуществлялась вакцинация против менингококковой инфекции детей двухлетнего возраста. Параллельно с этим нами проведено проспективное когортное исследование безопасности вакцинации. Включение в исследование продолжалось до 31 октября 2018 г.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе детской городской поликлиники № 2 г. Южно-Сахалинска.

Критерии соответствия

В исследование включали всех детей в возрасте 2 лет (от 24 до 36 мес), прикрепленных к детской поликлинике, вакцинированных однократно поливалентной конъюги-

рованной менингококковой вакциной в период исследования (с апреля по октябрь 2018 г.).

Вакцинация

Для вакцинации детей использовали вакцину конъюгированную четырехвалентную к менингококкам серогрупп А, С, W, Y (Санофи Пастер, США). Вакцинация детей осуществлялась в прививочном кабинете детской поликлиники при отсутствии временных или постоянных противопоказаний к применению вакцинного препарата. В соответствии с инструкцией к препарату вакцина вводилась однократно в дозе 0,5 мл в дельтовидную мышцу. Допускалось совместное применение менингококковой вакцины с другими вакцинами, назначенными лечащим врачом, при их введении в другое плечо, но не более двух вакцин одновременно.

Оценка безопасности вакцинации

Безопасность вакцинации в общей группе оценивали по обращаемости к участковым педиатрам в связи с общими и местными нежелательными побочными реакциями (НПР) на введение вакцины в течение 1 мес после вакцинации. НПР считали любые нарушения в состоянии здоровья, которые могли иметь связь с вакцинацией. Все родители были инструктированы сообщать о любых проявлениях в поствакцинальном периоде. Данные о зарегистрированных НПР в течение всего периода исследования (май-октябрь 2018 г.) участковые педиатры сообщали исследователю (О. В. Солонина).

В зависимости от выраженности НПР относили к легким, средней степени выраженности или тяжелым. К легким местным НПР относились инфильтраты и покраснения в месте инъекции диаметром не более 5 см,

Oxana V. Solonina¹, Tatiana M. Sy²

¹ Yuzhno-Sakhalinsk Children's Outpatients Clinic, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation

² Regional Children's Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation

The Safety of 4-valent Meningococcal Conjugate Vaccine in Two Years Old Children: Prospective Cohort Study in Sakhalin Region

Background. Acceptability of routine immunization with vaccine to meningococcus serogroups A, C, W, Y in Russian children have not been studied earlier. **Objective.** The aim of the study was to understand the safety of polyvalent meningococcal conjugate vaccine administration in two years old children in actual clinical practice. **Methods.** The vaccination of two years old children against meningococcal disease has been performing in Sakhalin region since April 2018. All children who received single 4-valent meningococcal conjugate vaccine to A, C, W, Y serogroups in the period from April to November 2018 were included into the research. The vaccine safety in general group was estimated by local pediatricians visiting due to general and local adverse effects on vaccine injection in one month period. Safety study for children vaccinated in the period from September to October 2018 was carried out by questioning parents. **Results.** 1250 children were vaccinated during this research. Local paediatricians has recorded 11 (0.9%) appointments due to adverse effects within 1 month after vaccination. All of them were mild: infiltrates in the vaccine injection site (4 cases), high temperature up to 38°C (7 cases). Survey of 100 parents has shown that at least one adverse effect in 4 weeks period was noted only in 23 children: local reactions (induration, redness at the injection site) in 14 cases, general reactions (temperature increase up to 38.7°C) in 9 cases. No adverse effects needed medical intervention. **Conclusion.** Adverse effects were recorded in less than 1% of all cases according to local paediatricians appointments and in every 4th case according to parents questioning among all two years old children who undergone immunization with 4-valent meningococcal conjugate vaccine to A, C, W, Y serogroups.

Key words: meningococcal disease, vaccination, meningococcal conjugate vaccine, children, routine immunization, safety, adverse effects.

(For citation: Solonina Oxana V., Sy Tatiana M. The Safety of 4-valent Meningococcal Conjugate Vaccine in Two Years Old Children: Prospective Cohort Study in Sakhalin Region. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2034)

сохраняющиеся не более 7 сут после введения вакцины. Среднетяжелой местной реакцией считалось появление инфильтрата диаметром более 5 см, но в пределах 10 см, с повышением местной температуры, проходящее самостоятельно. Тяжелые местные реакции — холодные абсцессы в месте введения, инфильтраты более 10 см в диаметре, требующие хирургического вмешательства. К легким общим НПР относились кратковременное повышение температуры тела (выше 37,3°C, но не более 38°C), ощущение слабости, нарушение сна, головная боль, расстройство стула, проходящие самостоятельно. К среднетяжелым общим НПР относились любые состояния, требующие госпитализации ребенка, к тяжелым — анафилаксия или любое другое жизнеугрожающее состояние, развившееся в ответ на введение вакцины.

Детальное изучение безопасности вакцинации выполнено путем опроса первых 100 родителей детей, вакцинированных в период с сентября 2018 г., согласившихся фиксировать в формализованном опроснике НПР в течение 4 нед после вакцинации. В опросниках были предварительно перечислены наиболее распространенные общие (повышение температуры тела > 37,3°C, рвота, необычный плач, сонливость, потеря аппетита, раздражительность) и местные НПР (уплотнение, покраснение, припухлость). О неожиданных проявлениях (не указанных в опроснике) в поствакцинальном периоде родители должны были сообщать участковому педиатру. В случае выявления НПР дети осматривались врачом в течение суток после возникновения события с целью оценки предполагаемой связи с вакцинацией.

Анамнестическая характеристика вакцинированных

Для изучения соматического и вакцинального статуса анализировали медицинскую документацию (форма 112) первых 300 детей, вакцинированных в период с мая 2018 г. Изучали анамнез жизни детей, наличие сопутствующей патологии (аллергоанамнез, фоновые заболевания, прививочный календарь). Результаты обследования этой группы экстраполировали на общую выборку вакцинированных в период исследования.

Этическая экспертиза

У родителей получали устное согласие на участие детей в исследовании. Согласия Этического комитета на проведение исследования получено не было, протокол исследования в Этический комитет не подавался. Вакцинация осуществлялась в связи с реализацией региональной программы защиты детей от менингококковой инфекции, в которую включали всех детей, достигших двухлетнего возраста.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не определяли. Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического значения (стандартное отклонение).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 1250 вакцинированных детей (девочек 53,5%), средний возраст 27 мес (2 года 3 мес). У 300 детей, случайно выбранных из 1250, были проанализированы амбулаторные карты (наличие фоновых и сопутствующих заболеваний). Так, 42 (14%) ребенка имели фоновые заболевания: у 12 (4%) диагностирован атопический дерматит, у 16 (5%) — различные неврологические нарушения, у 5 (2%) — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (у 4 детей — дисбактериоз). Недоношенными (гестационный возраст при рождении 28–32 нед) были 9 (3%) вакцинированных. У 27 (9%) детей отсутствовали ≥ 1 обязательных по возрасту профилактических прививок в связи с медицинскими противопоказаниями. В анамнезе у 8 (3%) детей имелись указания на лекарственную аллергию к антибиотикам (цефотаксим, флемоксин, азитромицин). Указания на непереносимость вакцин отсутствовали.

Основные результаты исследования

В общей группе вакцинированных зарегистрировано 11 (0,9%) обращений за медицинской помощью по поводу НПР, при этом среди всех зарегистрированных обращений выявлялись только реакции легкой степени. У 4 детей были зарегистрированы местные проявления (инфильтраты размером не более 1,5 см), послужившие поводом для обращения к лечащему врачу. У 2 детей из 4 отмечалась умеренная болезненность инфильтратов при пальпации. Местные реакции прошли самостоятельно на 2–3-и сут. Повышение температуры от 37,4 до 38°C было у 7 детей. Температура повышалась в течение 24 ч после инъекции, прошла самостоятельно через 2 ч у 3 детей; 4 ребенка получили однократно дозу жаропонижающего средства (ибупрофен).

Одновременно с поливалентной конъюгированной менингококковой вакциной в соответствии с индивидуальным графиком прививок были вакцинированы 308 (24%) детей, из них 43 против краснухи, 160 против гриппа, 17 против вируса гепатита А, 35 против полиомиелита (инактивированная полиомиелитная вакцина у 15, оральная полиомиелитная у 20 детей), против пневмококковой инфекции (конъюгированная вакцина) — 15 детей и одновременно с АКДС — 38. Из 11 детей, обратившихся по поводу НПР, 6 были одновременно привиты против гриппа, у всех отмечалась общая НПР в виде кратковременного повышения температуры тела.

Согласно опросу родителей (группа была сопоставима по полу и возрасту с 1150 детьми, родители которых не участвовали в опросе), в течение 4 нед после вакцинации хотя бы одна НПР была зафиксирована у 25 детей, из них у 14 — местные (уплотнение у 9, покраснение у 2, припухлость у 3), у 11 — общие НПР (в 9 случаях повышение температуры тела выше 37,3°C, но не более 38,8; у 1 ребенка развилась респираторная инфекция, у 1 ребенка — назофарингит). Большинство НПР (23 из 25) были ожидаемыми, все проходили самостоятельно и не требовали дополнительной терапии. Общие реакции в виде лихорадки

у 7 из 9 детей возникли после одновременного применения менингококковой и трехвалентной инактивированной противогриппозной вакцины.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В общей выборке детей отмечалась низкая (менее 1%) частота обращений в связи с НПР в поствакцинальном периоде. В связи с этим можно констатировать хорошую переносимость конъюгированной менингококковой вакцины, в т.ч. и ввиду отсутствия среднетяжелых или тяжелых проявлений. Следует, однако, учитывать, что при опросе родителей было обнаружено, что доля вакцинированных детей с НПР была заметно выше. Тем не менее все зарегистрированные НПР были легкими и проходили, как правило, самостоятельно.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования, прежде всего, являются отсутствие группы сравнения и наблюдательный дизайн исследования. Также следует учитывать, что в исследование были включены дети, не имевшие противопоказаний к вакцинации. По данным регионального отделения Росстата, в Южно-Сахалинске в 2018 г. проживало 1476 детей в возрасте 2 лет, т.е. невакцированными оставались чуть более 15% детей данной возрастной группы. Причины неполного охвата вакцинацией в настоящем исследовании не изучались. Не исключено, что часть детей могла быть вакцинирована после стабилизации состояния по соматическому заболеванию или в условиях стационара под наблюдением врача. Тем не менее однозначно судить о профиле безопасности конъюгированной менингококковой вакцины у этой категории целевой популяции невозможно.

Поскольку исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, не все родители детей общей выборки вакцинированных ($n = 1250$) получили опросник для фиксации НПР. Данный факт мог предопределить относительно небольшую в сравнении с данными регистрационных исследований конъюгированной менингококковой вакцины [7–9] частоту НПР, отмеченных в общей выборке исследования. Вместе с тем опрошенные родители ($n = 100$) могли неправильно интерпретировать НПР, в частности некоторые местные или слабовыраженные общие реакции не расценивать как повод обращения к врачу, что также могло занижить наблюдаемую частоту НПР.

Следует учитывать, что при оценке соматического статуса использовали сведения, полученные из амбулаторных карт. По этой причине (отсутствие достоверных сведений в медицинской документации) не исключено, что представлены неточные данные о распределении вакцинированных детей по состоянию здоровья (только 14% с указанием на различные заболевания и патологические состояния).

Интерпретация результатов исследования

Хорошая переносимость четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины у детей с различны-

ми отклонениями в состоянии здоровья уже отмечалась ранее [8, 10, 11]. При этом частота НПР, зарегистрированная в настоящем исследовании, не превышала данные регистрационных и постмаркетинговых исследований [12, 13]. В случае развития общих НПР у детей при одновременном введении менингококковой и противогриппозной вакцин не представлялось возможным дифференцировать вклад каждой из вакцин в развитие данного побочного эффекта. При этом большая частота НПР у детей, получивших одновременно две вакцины, позволяет предположить ведущую роль в развитии данного НПР противогриппозной вакцины [10, 11]. Традиционно высокие показатели НПР, получаемые в ходе регистрационных исследований вакцины, связаны прежде всего с локальными и слабовыраженными общими реакциями на введение иммунобиологического препарата [12, 13]. Так, по данным проведенного нами опроса, родители значительно чаще отмечали побочные реакции, характерные для течения поствакцинального периода. При этом необходимо отметить, что данные НПР проходили самостоятельно и не служили поводом для обращения к врачу у подавляющего большинства родителей, не попавших в группу углубленного изучения профиля безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализирована переносимость четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины у детей в возрасте 2 лет. Частота НПР варьировала от $< 1\%$ (по данным обращаемости к участковым педиатрам) до 25% (по результатам опроса родителей). При этом все НПР носили легкий характер и, как правило, проходили самостоятельно.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Публикация статьи осуществлена при поддержке компании «Санофи Пастер».

FINANCING SOURCE

Article is published with support of Sanofi Pasteur.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Авторы также подтвердили, что сотрудники компании «Санофи Пастер» не имели отношения к планированию, проведению и анализу результатов настоящего исследования.

CONFLICT OF INTERESTS

Oxana V. Solonina and **Tatiana M. Sy** confirmed the absence of a reportable conflict of interests. The contributors have also confirmed that Sanofi Pasteur employees were irrelevant to planning, carrying out and outcomes analysis of this research.

ORCID

О. В. Солонина

<https://orcid.org/0000-0002-6568-9588>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика). Методические рекомендации. / Под редакцией Ю.В. Лобзина. — СПб., 2009. — 60 с. [Meningokokkovaya infektsiya u detej (epidemiologiya, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika). Metodicheskie rekomendatsii. Ed by Yu.V. Lobzin. St. Petersburg; 2009. 60 p. (In Russ).]
2. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2017 год». — М.: Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, 2018. [Informatsionno-analiticheskij obzor "Meningokokkovaya infektsiya i gnojnye bakterial'nye meningity v Rossijskoj Federatsii, 2017 god". Moscow: Rossijskij referens-tsentr po monitoringu za bakterial'nymi meningitami TsNII epidemiologii Rosпотребнадзора RF; 2018. (In Russ).]
3. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 5:S103–S112. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.006.
4. Государственный доклад от 14 августа 2018 г. «О состоянии санитарно-эпидемического благополучия населения в Сахалинской области в 2017 году». — Южно-Сахалинск, 2018. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sakhalinskoj oblasti v 2017 godu», dated 2018 August 14. Yuzhno-Sakhalinsk, 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://65.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/doklad/>. Ссылка активна на 25.03.2019.
5. Фельдблюм И.В., Новгородова С.Д., Гореликова Е.В. Эпидемиология и новые возможности специфической профилактики менингококковой инфекции в условиях реального времени // *Поликлиника*. — 2018. — № 2. — С. 24–27. [Feldblyum IV, Novgorodova SD, Gorelikova EV. Epidemiology and new opportunities for real-time specific prevention of meningococcal infection. *Poliklinika*. 2018;(2):24–27. (In Russ).]
6. Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ, et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 17 months. *Indian Pediatrics.* 2018;55(12):1050–1055. doi: 10.1007/s13312-018-1440-z.
7. Фридман И.В., Харит С.М. Профилактика менингококковой инфекции // *Медицинский совет*. — 2017. — № 4. — С. 16–18. [Fridman IV, Kharit SM. Prevention of meningococcal infection. *Meditsinskij sovet*. 2017;(4):16–18. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-16-18.
8. Намазова-Баранова Л.С., Новикова Д.А., Федосеенко М.В., и др. Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А,С,Y,W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 156–162. [Namazova-Baranova LS, Novikova DA, Fedoseenko MV, et al. Safety of combination of a tetravalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y, W-135 with other vaccine preparations: a prospective study of a series of cases among healthy children and children with various health abnormalities. *Current Pediatrics*. 2017;16(2):156–162. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717.
9. Ртищев А.Ю., Шамшева О.В. Оценка безопасности вакцинации против менингококковой инфекции в период эпидемического подъема заболеваемости в городе Москве. / Материалы III Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет»; 8–10 декабря; Москва. — М.: Ассоциация педиатров-инфекционистов, 2004. [Rtishchev AYU, Shamsheva OV. Otsenka bezopasnosti vaktsinatsii protiv meningokokkovoj infektsii v period epidemicheskogo pod'ema zaboлеваемости в городе Москве. / Материалы III Конгресса педиатров-инфекционистов России «Aktual'nye voprosy infektsionnoj patologii u detej. Infektsiya i immunitet»; dated 2004 Dec 8–10. Moscow: Assotsiatsiya pediatrov-infektsionistov; 2004. (In Russ).]
10. Намазова Л.С., Костинов М.П., Волкова О.Н., и др. Профилактика гриппа, ОРВИ, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей: пособие для врачей. — М., 2006. — 43 с. [Namazova LS, Kostinov MP, Volkova ON, et al. *Profilaktika grippa, ORVI, pnevmokokkovoj, meningokokkovoj i Hib-infektsii chasto boleyushchikh detej: posobie dlya vrachej*. Moscow; 2006. 43 p. (In Russ).]
11. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 4-е изд. / Под ред. М.П. Костинова. — М.: Медицина для всех, 2013. — 432 с. [Vaktsinatsiya detej s narushennym sostoyaniem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej. 4th ed. Ed by M.P. Kostinov. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2013. 432 p. (In Russ).]
12. Pina LM, Bassily E, Machmer A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1173–1183. doi: 10.1097/INF.0b013e318268dfe4.
13. Sanofi Pasteur. Menactra, Meningococcal (Groups A,C,Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine Solution for Intramuscular Injection. Highlights of prescribing information. [revised April 2018] Initial U.S. Approval: 2005. Available from: https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc_id=12580&image_type=product_pdf.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Д.Д. Ванькова¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹,
А.В. Мамутова¹, А.М. Чомахидзе¹, Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹, М.В. Курдуп¹,
Т.В. Радыгина¹, И.В. Зубкова¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Иммунизация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и вакциной против гемофильной палочки типа b, конъюгированной со столбнячным анатоксином, пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающего тоцилизумаб: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Ванькова Дарья Дмитриевна, аспирант ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: DD1201@mail.ru

Статья поступила: 24.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Обоснование. Охват вакцинацией пациентов с ревматическими заболеваниями остается крайне низким. При этом инфекции являются основной причиной смерти таких пациентов. У взрослых пациентов с ревматоидным артритом смертность от респираторных инфекций в 2–5 раз выше, чем в популяции. Одними из частых инфекционных осложнений на фоне лечения тоцилизумабом — препаратом первого выбора для лечения больных с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) — являются пневмония и острый синусит, течение которых отличаются скудной клинической картиной, нормальные значения лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, С-реактивный белок) при выраженных изменениях в легких и придаточных пазухах носа по данным компьютерной томографии. Развитие инфекционного осложнения, в свою очередь, может вызвать обострение основного заболевания самостоятельно или вследствие временной отмены иммуноподавляющей терапии. **Описание клинического случая.** Представлен опыт иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) и вакциной против гемофильной палочки типа b, конъюгированной со столбнячным анатоксином, мальчика 1,5 лет с сЮИА, получающего терапию моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом. В результате вакцинации отмечено повышение уровня антител против пневмококка и гемофильной палочки более чем в 2 раза. При этом вакцинация не оказала негативного влияния на течение основного заболевания: уровни предикторов обострения основного заболевания — белка S100 и высокочувствительного С-реактивного белка — значимо не увеличились в сравнении с довакцинальным периодом. **Заключение.** Показана эффективность и безопасность иммунизации ПКВ13 и вакциной против гемофильной палочки типа b, конъюгированной со столбнячным анатоксином, ребенка с сЮИА на фоне терапии тоцилизумабом. **Ключевые слова:** дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, вакцина против гемофильной палочки типа b, конъюгированная со столбнячным анатоксином, тоцилизумаб, системный ювенильный идиопатический артрит.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Ванькова Д. Д., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Чомахидзе А. М., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е., Курдуп М. В., Радыгина Т. В., Зубкова И. В. Иммунизация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и вакциной против гемофильной палочки, конъюгированной со столбнячным анатоксином, пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающего тоцилизумаб: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 180–186. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2035)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — группа болезней со сложным иммуноагрессивным механизмом развития и непрерывно прогрессирующим течением [1]. Наиболее тяжело протекает системный вариант заболе-

вания (сЮИА), который отличается широким спектром внесуставных проявлений — сыпью, лихорадкой, лимфаденопатией, гепато- и/или спленомегалией [1, 2]. Большинство пациентов с сЮИА длительное время получают различные режимы иммуноподавляющей тера-

пии, в том числе генно-инженерные биологические препараты, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений [3]. При присоединении инфекции терапию основного заболевания, как правило, отменяют [3, 4], что угрожает обострением основного заболевания [5]. Известно, что пневмония и сепсис, обусловленные чаще всего пневмококком и гемофильной палочкой, являются ведущими причинами смерти среди пациентов с ревматоидным артритом [6, 7].

Для профилактики этих инфекций Всемирная организация здравоохранения рекомендует включить пневмококковые и гемофильные вакцины в программы рутинной иммунизации детей [8]. Во многих странах применение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) и вакцин против гемофильной инфекции в планах Национальной программы иммунизации существенно сократило число случаев осложнений инфекционных заболеваний, вызванных этими микроорганизмами [7, 9]. В России вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций не является обязательной для детей, страдающих ревматоидным артритом. Вместе с тем были показаны эффективность и безопасность иммунизации таких пациентов против пневмококка [10]. Тем не менее остается неизвестным, является ли вакцинация с применением ПКВ эффективной и безопасной у детей с сЮИА, получающих генно-инженерные биологические препараты. Исследований эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной палочки пациентов с сЮИА в России не проводили.

Цель описания клинического случая — представление данных по эффективности и безопасности вакцина-

ции против пневмококковой и гемофильной инфекций типа b ребенка с сЮИА, получающего лечение моноклональными антителами к рецептору интерлейкина 6 тоцилизумабом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Я., русский, 1 год, проживает в сельской местности Тюменской области. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с гестозом, острой респираторной инфекцией (ОРИ) в I триместре; роды на 40-й нед путем кесарева сечения (слабость родовой деятельности). Перенесенные ребенком заболевания: ОРИ в возрасте 9 мес, лечение — антибактериальная терапия (азитромицин); в 1 год 3 мес — повышение температуры (37,7°C), лечение — симптоматическое. Аллергоанамнез: с 3 мес сыпь на шерсть животных. Наследственность по ревматическим заболеваниям неотягощена.

Анамнез заболевания

Заболел остро в возрасте 11 мес с повышения температуры тела до 39°C. Осмотрен педиатром по месту жительства, назначены интерферон альфа-2b и ибупрофен без эффекта — ребенок продолжал лихорадить. Через 3 сут на коже появилась распространенная сыпь по типу крапивницы, мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция. Аллергическая реакция неясного генеза. Анемия легкой степени». При обследовании

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Dar'ya D. Van'kova¹, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Aleksandra M. Chomahidze¹, Nikolay A. Mayanskiy¹, Natalya E. Tkachenko¹, Maria V. Kurdup¹, Tatyana V. Radygina¹, Irina V. Zubkova¹

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

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

13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Haemophilus Influenzae-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Tocilizumab: Clinical Case

Background. Vaccination coverage in patients with rheumatic diseases remains extremely low. Moreover, infections are the leading cause of death in such patients. Respiratory infections mortality is 2–5 times higher in adults with rheumatoid arthritis than in overall population. The most frequent infectious complications in patients receiving Tocilizumab (first-line drug for treatment of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)) are pneumonia and acute sinusitis. Their clinical course differs: slight clinical presentation, reference ranges of laboratory tests of disease activity (ESR, C-reactive protein), significant changes in lungs and paranasal sinuses according to the computer tomography. Infectious complications development can cause aggravation of prior disease itself or due to temporary immunosuppressive therapy cessation. **Clinical Case Description.** The experience of immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine in the 1,5 years old boy with SJIA receiving interleukin-6 receptor monoclonal antibody Tocilizumab is presented. The result of such vaccination was increase of pneumococcal and haemophilus influenzae antibodies levels by more than two times. Meanwhile vaccination had no negative impact on the prior disease course: the levels of predictors of prior disease aggravation such as protein S100 and highly sensitive C-reactive protein did not increase significantly in comparison with the period before vaccination.

Conclusion. The efficiency and safety of immunization with PCV13 and haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine in the child with SJIA receiving Tocilizumab is presented.

Key words: children, pneumococcal disease, vaccination, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine, Tocilizumab, systemic juvenile idiopathic arthritis.

(**For citation:** Alekseeva Ekaterina I., Van'kova Dar'ya D., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Chomahidze Aleksandra M., Mayanskiy Nikolay A., Tkachenko Natalya E., Kurdup Maria V., Radygina Tatyana V., Zubkova Irina V. 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Haemophilus Influenzae-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Tocilizumab: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 180–186. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2035)

в клиническом анализе крови лейкоциты $17,4 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные 73%, палочкоядерные 3%, тромбоциты $460 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 108 г/л. Назначены амоксициллин в дозе 125 мг 3 раза/сут, супрастин по 0,1 мл внутримышечно, азитромицин по 100 мг 1 раз/сут № 3. На фоне лечения сохранялись субфебрильная температура тела, сыпь. Через 10 сут после госпитализации ребенок был выписан домой. Но уже на следующий день вновь отмечено повышение температуры тела до 38°C , усиление степени выраженности сыпи. Через двое суток амбулаторно был осмотрен отоларингологом, поставлен диагноз «Двусторонний средний отит». Назначены антибактериальная терапия (цефуроксим), антигистаминные препараты. Через 1 нед состояние с ухудшением: подъем температуры тела до 40°C , распространение сыпи по всему телу. Спустя еще 5 сут госпитализирован в областную клиническую больницу г. Тюмени. При обследовании: лейкоцитоз ($28,5 \times 10^9$), гемоглобин 98 г/л (при обследовании в динамике снижение до 82 г/л), С-реактивный белок (СРБ) в норме, ферритин > 1352 нг/мл. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, по магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологии не выявлено. Выполнена пункция костного мозга (исключены гемобластозы). Лечение по месту жительства после выписки из стационара: антибактериальная терапия, вводился дексаметазон. На фоне терапии дексаметазоном температура тела нормализовалась, сыпь исчезла. Направлен в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей (Москва) для дообследования и назначения терапии.

Физикальная диагностика

При поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в возрасте 1 года состояние оценено как среднетяжелое. Температура тела ребенка в норме. При поступлении отмечались признаки острого ларинготрахеита, ринита без повышения температуры тела. При осмотре: бледность кожи, распространенная пятнисто-папулезная летучая сыпь (рис. 1), припухлость и умеренное ограничение движений в коленных и локтевых суставах. Утренней скованности, ригидности позвоночника и энтезопатий не было.

Рис. 1. Пациент Я., 1 год: при поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей отмечаются бледность кожи, распространенная пятнисто-папулезная летучая сыпь

Fig. 1. Patient Ya., 1 year: at hospitalization in rheumatology department of NMRCCH there was skin pallor, generalized maculopapular transient rash



Предварительный диагноз

Учитывая данные анамнеза заболевания и лабораторные показатели, поставлен предварительный диагноз: «Юношеский артрит с системным началом».

Динамика и исходы

Для уточнения диагноза в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей проведено лабораторно-инструментальное обследование.

Клинический анализ крови при поступлении: лейкоциты $11,34 \times 10^9/\text{л}$ (норма 12–15), гемоглобин 98 г/л (норма 110–135), эритроциты $4,21 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма 3,8–4,6), тромбоциты $531 \times 10^9/\text{л}$ (норма 150–580), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 26 мм/ч (норма до 10).

Биохимический анализ крови: ревматоидный фактор < 20 МЕд/мл (норма < 20), СРБ 1,99 г/л (норма < 5), ферритин 189,6 нг/мл (норма 12–80).

Иммунологическое обследование: антинулеарные антитела, антитела (IgG) к двуспиральной ДНК, антитела (IgG и IgM) к кардиолипину, общие IgA, G и M, С3- и С4-компоненты комплемента — в пределах референсных значений.

Серологическое исследование: антитела к *Salmonella typhimurium/enteritidis*, *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*, *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, антитела к лямблиям, токсоплазмам, аскаридам, вирусам Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу и вирусам герпеса 1, 2, 6-го типов не обнаружены.

Молекулярно-генетическое обследование: HLA-B27 антиген не обнаружен, мутаций, связанных с CAPS-/TRAPS-синдромами, MEFV (периодической болезнью), не выявлено. Абсолютное и относительное количество В- и Т-лимфоцитов, а также их соотношение — в пределах референсных значений.

По данным инструментальных обследований (приведены в порядке их выполнения в стационаре) исключены воспалительные изменения в легких, онкопатология, серозиты:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки умеренной гепатоспленомегалии;
- УЗИ почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено;
- эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; данных за врожденный порок сердца нет;
- пункция костного мозга: костный мозг богат клеточными элементами, полиморфный;
- электрокардиография: высоковольтажный зубец R в левых грудных отведениях; синдром ранней реполяризации миокарда желудочков; нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков — умеренные, возможно, тахизависимые;
- МРТ всего тела: картина синовита локтевых и коленных суставов с умеренным неравномерным утолщением синовиальной оболочки; данных за наличие дополнительных образований в головном и спинном мозге, органах грудной и брюшной полостей, забрюшинном пространстве, позвоночнике не получено;
- КТ грудной клетки: убедительных данных за острый патологический процесс не получено.

Осмотр ЛОР-врачом: признаков острой ЛОР-патологии нет.

Осмотр офтальмологом: признаков увеита нет.

Учитывая наличие активного суставного синдрома неустановленной причины длительностью более

6 нед, развившегося в возрасте до 16 лет, при исключении другой причины патологии суставов, наличие системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь), повышение лабораторных показателей активности, был выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом, активность 2-й степени, функциональный класс 2».

Учитывая форму заболевания, непрерывно рецидивирующее течение, прогрессирующую инвалидизацию ребенка, на 44-е сут госпитализации в НМИЦ здоровья детей инициирована терапия моноклональным антителом к рецептору интерлейкина 6 тоцилизумабом в дозировке 12 мг/кг массы тела на введение. На фоне терапии тоцилизумабом состояние ребенка улучшилось: сыпь, лихорадка и суставной синдром были купированы, показатели лабораторной активности заболевания нормализовались (концентрация гемоглобина повысилась с 98 до 110 г/л, СОЭ снизилась с 26 до 15 мм/ч). Однако на следующий день после введения препарата как нежелательная реакция отмечалась нейтропения до $800 \times 10^9/\text{л}$ (норма > 1500). Пациенту вводили филграстим (10 мкг/кг) с положительным эффектом. Через 2 нед от начала терапии тоцилизумабом дозировка препарата была снижена до 8 мг/кг — нежелательных побочных реакций не наблюдалось. По месту жительства тоцилизумаб вводился регулярно, при этом однократно отмечена нейтропения $700 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем вводился филграстим. Обострений суставного синдрома в течение последующих 6 мес не отмечалось, показатели лабораторной активности заболевания оставались в пределах нормы.

В возрасте 1 года 6 мес ребенок повторно госпитализирован в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в соответствии с утвержденным протоколом «Персонализированная иммунизация детей с юношеским артритом против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b (Hib-инфекции) в условиях лечения иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами на основе анализа вакцинального ответа, динамики показателей активности и предикторов обострения заболевания» для участия в клинической апробации вакцины против пневмококковой и гемофильной инфекций типа b с целью предупреждения осложненного течения инфекций.

При поступлении в отделение активных жалоб не было, состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Температура $36,6^\circ\text{C}$. Положение в постели активное. Вес 11 кг, рост 80 см, площадь поверхности тела 0,49. Состояние питания удовлетворительное. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, чистые от патологических высыпаний. Слизистые оболочки чистые. Зев, миндалины: небные дужки не гиперемированы, миндалины 2-го размера, рыхлые, без наложений. Подкожная клетчатка выражена достаточно, распределена равномерно. *Лимфатическая система*: периферические лимфатические узлы не увеличены. *Костная система*: выраженных деформаций нет. *Мышцы, суставы*: мышечный тонус удовлетворительный. Островоспалительных изменений в суставах нет. Движения в суставах свободные, безболезненные. Утренней скованности, энтезопатий, ригидности позвоночника нет. *Органы дыхания*: носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое; в легких дыхание пузрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. *Органы кровообращения*: область сердца не изменена, границы сердца не расширены, тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. *Органы пищеварения*: аппетит сохранен,

живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. *Мочеполовая система*: мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурических явлений нет. *Нервная система*: менингеальной и общемозговой симптоматики нет.

С целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, а также возможности проведения вакцинации в отделении выполнено *лабораторно-инструментальное обследование*. Показатели лабораторной активности заболевания (уровень лейкоцитов, СОЭ, тромбоцитов, гемоглобина, ферритина, СРБ) в пределах нормы. Микробиологическое исследование мазка из зева — найдена нормальная флора. УЗИ органов брюшной полости — признаки умеренной гепатоспленомегалии, реактивных изменений поджелудочной железы. УЗИ почек — патологии не выявлено. Эхокардиографическое исследование — полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Данных за врожденный порок сердца нет. КТ органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Осмотр офтальмологом: умеренные признаки ухудшения венозного оттока обоих глаз, признаки увеита не обнаружены. Осмотр ЛОР-врачом: острой ЛОР-патологии не выявлено.

На 2-е сут госпитализации ребенок был вакцинирован 13-валентной конъюгированной ПКВ и вакциной против гемофильной палочки, конъюгированной со столбнячным анатоксином. В раннем поствакцинальном периоде отмечался кратковременный отек мягких тканей в месте инъекции. После вакцинации как нежелательная реакция у ребенка наблюдались признаки ОРИ с явлениями ларинготрахеита, что потребовало антибактериальной терапии (амоксиклав + клавулановая кислота по 40 мг/кг в сутки в течение 5 сут) с положительным эффектом.

За время наблюдения в ревматологическом отделении признаков обострения заболевания не отмечалось: температура тела оставалась нормальной, высыпаний на коже не было, суставной синдром оставался стабильным; при лабораторном обследовании в динамике показатели лабораторной активности заболевания находились в пределах нормы (табл. 1).

Для оценки эффективности вакцинации проводилось исследование динамики уровня антител против пневмококка и гемофильной палочки до и через 3 нед после вакцинации. Для оценки безопасности вакцинации измеряли уровни высокочувствительного СРБ и белка S100 (MR), являющихся предикторами обострения основного заболевания (табл. 2).

При оценке заболеваемости до и после вакцинации отмечено снижение частоты эпизодов ОРИ. В частности, было известно, что в период с февраля 2019 по июнь 2019 г. ребенок не болел ОРИ, поэтому не было необходимости в антибактериальной терапии. Введения тоцилизумаба ребенок не пропускал, и, со слов мамы, обострений основного заболевания не отмечалось.

Прогноз

Учитывая ранее начало терапии, хороший ответ на лечение основного заболевания, снижение общего числа инфекционных событий после вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций, прогноз для жизни благоприятный.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей активности заболевания до и после вакцинации ПКВ13 и вакциной против гемофильной палочки, конъюгированной со столбнячным анатоксином
Table 1. The dynamic of laboratory tests of disease activity before and after immunization with PCV13 and haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine

Показатели	До вакцинации 18.01.2019	После вакцинации 26.01.2019
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,2	6,85
Гемоглобин, г/л	126	121
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	426	197
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2	5
С-реактивный белок, г/л	< 1,0	< 1,0
Ферритин, нг/мл	21,25	42,85

Таблица 2. Оценка лабораторных показателей эффективности и безопасности вакцинации: до и через 3 нед после вакцинации
Table 2. The estimation of immunization efficiency and safety laboratory data before and three months after immunization

Показатели	До вакцинации	После вакцинации (через 3 нед)
Белок S100, мкг/мл	0,776	1,82
Высококчувствительный С-реактивный белок, мг/л	< 0,4	< 0,4
Антитела против пневмококка, Ед/мл	56,8	259
Антитела против гемофильной палочки, мкг/мл	0,182	4,25

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

Мнение пациента

Со слов мамы, вакцинация от пневмококковой и гемофильной инфекций благоприятно повлияла на состояние здоровья ребенка: число эпизодов ОРИ уменьшилось, частота применения антибактериальных средств также снизилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

сЮИА является наиболее тяжелой формой ювенильного ревматоидного артрита [11]. В настоящее время сЮИА рассматривают как аутовоспалительное, а не аутоиммунное заболевание [12, 13]. В основе патогенеза заболевания лежат активация механизмов врожденного иммунитета и гиперпродукция макрофагами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (interleukin, IL) 1, 6, 18, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Последнее индуцирует возникновение системных клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, серозит, артрит, лимфаденопатия) и в конечном итоге развитие жизнеугрожающего осложнения — гемофагоцитарного синдрома [12, 14].

Высокую эффективность в терапии системных проявлений сЮИА и в качестве монотерапии показали ингибиторы IL6 (тоцилизумаб) и IL1 (канакинумаб) [15–17], одобренные к применению у детей старше 2 лет [15–17]. Наиболее заметным преимуществом тоцилизумаба является его эффективность в качестве монотерапии сЮИА [18]. Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору IL6. Препарат селективно связывает как мембранные, так и растворимые формы рецептора [19, 20]. Тоцилизумаб подавляет функцию нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов, остеокластов, а также дифференцировку В-клеток [20, 21]. Ожидается, что тоцилизумаб увеличивает риск инфекционных событий с развитием вторичного иммунодефицитного состояния [21, 22], поэтому профилактика инфекционных осложнений на фоне терапии тоцилизумабом должна быть одной из приоритетных задач для специалистов, занимающихся лечением таких пациентов [23, 24].

Ребенок Я. поступил в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей спустя 1 мес от начала заболевания. Учитывая наличие длительной фебрильной лихорадки, распространенной пятнисто-папулезной, сыпи, артрита, артралгий, а также лабораторных признаков высокой активности заболевания (гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение СОЭ, СРБ) при отсутствии дру-

Рис. 2. Пациент Я.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 2. Patient Ya.: disease progression, key events and prognosis



гих причин (исключены гемобластозы, онкопатология, аутовоспалительные синдромы), ребенку был поставлен диагноз «M08.2 Системный ювенильный идиопатический артрит (по классификации ILAR)». Учитывая форму заболевания, по жизненным показаниям, для предотвращения прогрессирования заболевания, развития деструктивных изменений суставов, а также жизнеугрожающего осложнения — синдрома активации макрофагов, ребенку была инициирована терапия тоцилизумабом. На фоне терапии состояние ребенка улучшилось: купировались лихорадка и суставной синдром, исчезла сыпь, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания. При анализе случаев инфекций было выяснено, что до начала заболевания в течение года ребенок перенес 3 эпизода ОРИ, два из них потребовали антибактериальной терапии. Учитывая возраст пациента, форму заболевания, необходимость длительной иммуноподавляющей терапии, высокий риск развития осложненных форм инфекционных заболеваний, ребенка решено было привить от пневмококковой и гемофильной инфекций. Основанием для принятия решения о вакцинации пациента явились данные исследований, которые подтверждают высокую эффективность и безопасность иммунизации против пневмококка.

В Японии 190 пациентов с ревматоидным артритом были вакцинированы ПКВ23 [25]. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие тоцилизумаб ($n = 50$), тоцилизумаб + метотрексат ($n = 54$), метотрексат ($n = 62$), и контрольную группу ревматоидного артрита ($n = 24$). Оценивали концентрации IgG и функциональную активность антител (опсофагоцитарный ответ) к серотипам пневмококка 6В и 23F, а также активность антител до и через 4–6 нед после вакцинации. Показано, что частота положительного ответа в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, была сопоставима с таковой в контрольной группе ревматоидного артрита для каждого серотипа. Метотрексат в комбинации с тоцилизумабом оказывал негативное влияние на эффективность вакцины по сравнению с группой, получавшей только тоцилизумаб: для серотипа 6В — отношение шансов 0,45 (95% доверительный интервал 0,25–0,82), для серотипа 23F — 0,56 (0,31–1,04); индекс опсонизации (показатель функциональной активности антител) для серотипа 23F — 0,54 (0,29–0,99). Многофакторный анализ подтвердил, что тоцилизумаб не связан с неадекватным иммунным ответом на серотипы пневмококка, входящие в состав вакцины [25].

У пациента Я. вакцинация против пневмококка и гемофильной инфекции показала свою высокую эффективность при оценке лабораторных показателей, а именно повышение уровня антител против этих инфекций в 2 и более раза. При этом не отмечалось негативного воздействия вакцинации на течение основного заболевания: наблюдение за состоянием ребенка в отделении не показало признаков обострения и/или ухудшения общего состояния, лабораторные показатели активности заболевания оставались нормальными. Местная реакция в виде кратковременного отека мягких тканей в месте инъекции ПКВ13 не отличалась от таковой в популяции здоровых сверстников [25]. За время наблюдения в отделении ребенок перенес 1 эпизод ОРИ с признаками ларинготрахеита, возникший на 5-е сут после вакцинации и потребовавший назначения антибактериального препарата. Через 21 сут были оценены пока-

затели-предикторы обострения ревматоидного артрита — высокочувствительный СРБ и белок S100 [24, 25]: их повышения по сравнению с довакцинальным периодом не отмечено.

За прошедшие 6 мес с момента вакцинации эпизодов ОРИ у ребенка не было, соответственно, тоцилизумаб вводился регулярно, что обеспечило непрерывное лечение основного заболевания без его обострений. Таким образом, вакцинация нашего пациента подтвердила результаты многолетних исследований, указывающих на эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка и гемофильной палочки пациентов с ювенильным ревматоидным артритом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и безопасность вакцинации против гемофильной и пневмококковой инфекций пациента с сЮИА, получающего биологическую терапию тоцилизумабом. Через 21 сут после вакцинации титр антител против этих инфекций был увеличен более чем в 2 раза, при этом повышения уровня предикторов обострения заболевания не отмечалось. При наблюдении за ребенком после вакцинации в отделении ревматологии признаков обострения основного заболевания не выявлено. Анализ частоты эпизодов ОРИ в течение 6 мес показал их снижение с 3 до 0, частоты применения антибактериальных средств — с 2 до 0.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От мамы пациента получено письменное информированное добровольное согласие (от 01.06.2019) на публикацию результатов обследования и лечения ребенка, а также фотографий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis companies.

Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving research grants from Roche, Pfizer companies.

Rina V. Denisova — receiving research grants from Roche, Centocor, Novartis companies.

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

ORCID

Е. И. Алексеева

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. / Под общей ред. Баранова А.А. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenilnyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 78–94. [Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current pediatrics*. 2015;14(1):78–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
3. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
4. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):21–42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x.
5. 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.
6. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2221–2228. doi: 10.3899/jrheum.150166.
7. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция [интернет]. — ВОЗ; 2014. [Immunization, vaccines and biologicals. *Pneumococcal disease* [Internet]. WHO; 2014. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/>. Ссылка активна на 21.03.2019.
8. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol*. 2001;28(12):2737–2743.
9. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849–1857. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43<1849::aid-anr22>3.0.co;2-f.
10. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 493–501. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Denisova RV, et al. Immunization with a pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a prospective study. *Current pediatrics*. 2017;16(6):493–501. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
12. Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом» [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii "Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom" [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/58>. Ссылка активна на 12.04.2019.
13. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis»; 18–20 of September, 2013, St. Petersburg). *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
14. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
15. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493–500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479.
16. Roszkiewicz J, Orczyk K, Smolewska E. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis — single-centre experience. *Reumatologia*. 2018;56(5):279–284. doi: 10.5114/reum.2018.79497.
17. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;8:125–135. doi: 10.2147/AHMT.S109495.
18. Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use Actemra safely and effectively. See full prescribing information for Actemra [cited 2019 June]. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf.
19. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87 doi: 10.2174/157339711794474620.
20. Henrickson SE, Ruffner MA, Kwan M. Unintended immunological consequences of biologic therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):46. doi: 10.1007/s11882-016-0624-7.
21. Burke RA, White ND. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *PSAP*; 2014. Chronic Illnesses II. Available from: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p14b2_m1ch.pdf.
22. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(11):66. doi: 10.1007/s11926-015-0542-z.
23. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–549. doi: 10.1093/rheumatology/kew370.
24. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):417–422. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
25. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.

Н.В. Бучинская^{1, 2}, Е.А. Исупова¹, М.М. Костик^{1, 3}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гомоцистинурия: литературный обзор и описание клинического случая

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

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

Статья поступила: 08.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Гомоцистинурия — редкое аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, связанное с нарушением метаболизма метионина вследствие дефицита печеночного фермента цистатион-β-синтетазы (CBS), которое в свою очередь обуславливает повышенную концентрацию гомоцистеина и его метаболитов в крови и моче. Основными клиническими проявлениями гомоцистинурии являются миопия, эктопия хрусталиков, задержка психомоторного развития, трудности в обучении, умственная отсталость, психические заболевания, проблемы с поведением, судороги, симптомы поражения экстрапирамидной системы, скелетные аномалии (высокий рост), длинные конечности — долихостеномелия и арахнодактилия (марфаноидный фенотип), килевидная грудная клетка, вальгусная деформация нижних конечностей, сколиоз, остеопороз, тромбозмболические осложнения. Диагностика гомоцистинурии основывается на клинической симптоматике и лабораторных изменениях — повышении уровней метионина и гомоцистеина в плазме крови. Возможны пренатальная и ДНК-диагностика (выявление вариантов в гене CBS). Выявление гомоцистинурии дает основание к обследованию ближайших родственников. Терапия пациентов с гомоцистинурией помимо диетотерапии включает применение пиридоксина, фолиевой кислоты, бетаина. Используется посиндромная сопутствующая терапия. В статье приводится описание пациента с тяжелой витамин В₆-независимой формой гомоцистинурии.

Ключевые слова: дети, гомоцистинурия, цистатион-β-синтетаза, остеопороз, тромбозмболия, эктопия хрусталиков, генетические варианты, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Бучинская Н.В., Исупова Е.А., Костик М.М. Гомоцистинурия: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 187–195. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2036)

ГОМОЦИСТИНУРИЯ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Эпидемиология

Гомоцистинурия (OMIM: 236200; МКБ-10: E72.1) — редкое аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, связанное с нарушением метаболизма метионина вследствие дефицита печеночного фермента цистатион-

β-синтетазы (cystathionine-β-synthase, CBS), что приводит к повышению концентрации гомоцистеина и его метаболитов в крови и моче [1–4].

Ген, кодирующий CBS, расположен на плече хромосомы 21q22.3, содержит 23 экзона [5]. К развитию классической формы заболевания приводят генетиче-

Natalia V. Buchinskaya^{1, 2}, Eugenia A. Isupova¹, Mikhail M. Kostik^{1, 3}¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Diagnostic (Medical Genetic) Center, Saint Petersburg, Russian Federation³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Homocystinuria: Literature Review and Clinical Case Description

Homocystinuria is rare autosomal-recessive monogenic disorder associated with disturbance of methionine metabolism due to liver enzyme cystathionine-β-synthetase (CBS) deficit. That in turn causes elevated concentration of homocystine and its metabolites in blood and urine. The main clinical manifestations of homocystinuria are: myopia, ectopia lentis, psychomotor retardation, learning difficulties, mental retardation, mental illnesses, behaviour problems, paroxysms, extrapyramidal symptoms, skeletal anomalies (body height), long limbs — dolichostenomelia and arachnodactylia (Marfan Phenotype), pectus carinatum, valgus lower limbs, scoliosis, osteoporosis, thromboembolic disorders. Diagnostics of homocystinuria is based on clinical findings and laboratory changes (increase of methionine and homocysteine levels in serum). There is prenatal and DNA-diagnostics (genetic variants in CBS gene). Revealing of homocystinuria demands examination of first-degree relatives. Therapy of patients with homocystinuria includes not only diet therapy but also pyridoxine, folic acid, betaine administration. Syndromic concomitant therapy is also used. The description of the patient with severe B₆-resistant form of homocystinuria is given in this article.

Key words: children, homocystinuria, cystathionine-β-synthetase, osteoporosis, thrombembolia, ectopia lentis, genetic variants, diagnostics, treatment.

(For citation: Buchinskaya Natalia V., Isupova Eugenia A., Kostik Mikhail M. Homocystinuria: Literature Review and Clinical Case Description. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (3): 187–195. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2036)

ские варианты в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [4]. Для некоторых распространенных вариантов гена, особенно в гомозиготном состоянии, описана корреляция между фенотипом и генотипом [5, 6]. В Европе одним из самых распространенных вариантов гена *CBS* является с.833T>C (p.Ile278Thr), для которого характерны частые тромбозмболические осложнения [7, 8]. Коренные жители Испании, Португалии и Аргентины чаще всего являются носителями варианта p.Thr191Met, имеют разную тяжесть заболевания и часто невосприимчивы к терапии пиридоксином [8]. В России наиболее частым генетическим вариантом гомоцистинурии является изменение сайта сплайсинга IVSII-2A>C, приводящее к пиридоксинрезистентной форме заболевания [9].

Частота встречаемости гомоцистинурии в мире неравномерна: в среднем составляет 1:344 000 новорожденных [10] и, по данным разных стран, где выполняются программы неонатального скрининга по выявлению этого заболевания, колеблется от 58 000 до 1 000 000 [11, 12]. Так, в Ирландии, где неонатальный скрининг проводится уже более 25 лет, гомоцистинурия обнаруживается с частотой 1:65 000 новорожденных [10], а наибольшая распространенность зафиксирована в Катаре — 1:1800, где высока доля близкородственных браков и существенную роль играет эффект основателя [13].

Биохимические изменения

К гомоцистинурии относят заболевания, проводящие к появлению избытка гомоцистеина в плазме крови. Избыток гомоцистеина может быть вызван четырьмя различными дефектами в цикле обмена метионина. Под классической гомоцистинурией понимают нарушение транссульфирования гомоцистеина на пути его превращения в цистеин, приводящее к повышению уровней гомо-

цистеина и метионина в крови. Это может быть связано с низкой активностью фермента цистатион-β-синтетазы с возможным формированием В₆-зависимой формы гомоцистинурии или низкой активностью цистатион-γ-лиазы с формированием В₆-резистентной формы [4]. Возможны нарушения в процессе реметилирования метионина, приводящие к избытку гомоцистеина в крови, но без повышения уровня метионина вследствие низкой активности фермента 5-метилтетрагидрофлат-гомоцистеинметилтрансферазы (бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы), что мешает превращению гомоцистеина в метионин, а также дефекта фермента 5,10-метилентетрагидрофлат-редуктазы, превращающего 5,10-метилентетрагидрофлат в 5-метилтетрагидрофлат (рис. 1) [4, 6].

Патогенез

Патофизиология дефицита цистатион- β -синтазы изучена недостаточно. Известно, что накопление гомоцистеина приводит к увеличению концентрации S-аденозилгомоцистеина и, следовательно, запуску реметилирования с увеличением концентрации конечного продукта — метионина — в плазме крови [6]. Повышенные концентрации гомоцистеина модифицируют сульфгидрильные группы коллагеновых белков, в том числе и эластина, что в свою очередь приводит к дислокации (подвывиху) хрусталиков и скелетным аномалиям [6], нарушению функционирования внутриклеточных сигнальных систем, эндоплазматического ретикулума и развитию эндотелиальной дисфункции [14]. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромболиза обуславливают тромбоземболии и другие сосудистые осложнения [14]. Избыток метионина совместно с дефицитом цистатиона и цистеина приводят к запуску апоптоза, процессов окисления и повреждению структуры фибриллина, ус-

Рис. 1. Метаболизм гомоцистеина в организме человека
Fig. 1. Homocysteine metabolism



губляя признаки дисплазии соединительной ткани [6]. Гиперметионинемия может вызывать поражение белого вещества головного мозга, обнаруживаемое при магнитно-резонансной томографии в виде лейкоэнцефалопатии и/или обратимой демиелинизации (миелинопатии) [15].

Клиническая картина

При классической форме гомоцистинурии дебют заболевания происходит чаще в 1–2-й декадах жизни (до 20 лет жизни) [6].

Гомоцистинурия — это мультисистемное заболевание. Частые симптомы: миопия, эктопия хрусталиков, задержка психомоторного развития, трудности в обучении и умственная отсталость, психические заболевания, скелетные аномалии, напоминающие синдром Марфана, остеопороз, тромбозомболические осложнения [5].

Выделяют 2 формы заболевания — классическую и мягкую. Классическая подразделяется на более легкую пиридоксин(B_6)-зависимую и пиридоксинрезистентную. Мягкая форма гомоцистинурии характеризуется только повышением уровня гомоцистеина в плазме крови и тромботическими осложнениями [16].

Поражение глаз характеризуется в первую очередь эктопией хрусталиков и прогрессирующей миопией, начинается в детском возрасте и более характерно для пиридоксинрезистентных форм гомоцистинурии [6]. Кроме того, возможны микрокистозная периферическая дегенерация сетчатки, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва, окклюзия артерий сетчатки, кератоконус [17].

Скелетные изменения: высокий рост, длинные конечности — долихостеномелия и арахнодактилия (марфановидный хабитус), остеопороз, деформации, такие как килевидная грудная клетка, вальгусная деформация нижних конечностей и сколиоз [6].

Поражение центральной нервной системы: для пиридоксинрезистентных форм гомоцистинурии наиболее характерны задержка развития, трудности в обучении, снижение интеллекта, судороги, психические заболевания и проблемы с поведением, симптомы поражения экстрапирамидной системы.

Поражение сердечно-сосудистой системы возникает в результате тромбозомболических осложнений — основной причины ранней инвалидизации и смерти при гомоцистинурии [6]. Более характерны венозные, чем артериальные, тромбозы [6]. Около 50% сосудистых осложнений — это тромбоз глубоких вен (25% из них приводят к тромбозомболии легочной артерии), до 32% осложнений приходится на инсульты, 11% — на тромбоз периферических вен, 4% — на инфаркт миокарда [16]. В основе тромботических осложнений лежит повышенный уровень гомоцистеина (> 50 мкмоль/л при норме 4,9–15) [18]. Часто симптомы тромботических осложнений при гомоцистинурии проявляются в дебюте инфаркта или инсульта. В литературе описан случай тромбоза венозного синуса головного мозга с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у мальчика 7 лет [18]. Кроме того, существуют легкие формы пиридоксинчувствительной гомоцистинурии с поздним началом и настолько хорошим ответом на минимальные дозы пиридоксина (2 мг/сут), получаемого с поливитаминами

и с пищей, что уровень гомоцистеина у таких пациентов остается в пределах нормальных значений. В таких случаях для выявления гомоцистинурии пользуются биохимическими методами с определением дополнительных биохимических маркеров (метионина, цистатина и цистеина в плазме крови), при этом как минимум за 2 нед до исследования из рациона пациента исключаются все пиридоксинсодержащие препараты и пищевые добавки [6, 7, 19].

Диагностика

При всем многообразии клинических симптомов и наличии характерного симптомокомплекса гомоцистинурия часто остается нераспознанной. Диагностика гомоцистинурии основана на клинической симптоматике и лабораторных изменениях. Возможно проведение пренатальной и ДНК-диагностики (выявление патогенных генетических вариантов в гене CBS).

Биохимический скрининг проводится для определения концентрации метионина и гомоцистеина в плазме крови. Диагностически значимым является повышение общего гомоцистеина > 100 мкмоль/л [6]. Повышение плазменных концентраций метионина происходит только при классической форме гомоцистинурии (дефекты ферментов цистатион- β -синтетазы и цистатион- γ -лиазы) [6]. При дефиците цистатион- β -синтетазы может наблюдаться снижение конечных продуктов (цистатина и цистеина) в плазме крови [6]. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови отмечается при почечной недостаточности [6], дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты (алиментарные или наследственные нарушения обмена витамина B_{12} или нарушения реметилирования) [6], приеме антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат и других препаратов) [6]. Для подтверждения дефицита цистатион- β -синтетазы определяется ее активность в культуре фибробластов или плазме крови или проводится поиск патологических генетических вариантов в гене CBS методом секвенирования по Сэнгеру [6].

При выявлении пациента с гомоцистинурией скрининговое биохимическое обследование (определение гомоцистеина в сыворотке крови) проводится у всех членов его семьи независимо от их возраста и состояния здоровья (семейный скрининг) [6]. В исключительных случаях возможно проведение молекулярно-генетического обследования или определение активности фермента цистатион- β -синтетазы [6].

Лечение

В случае ранней диагностики гомоцистинурии (до проявления основных симптомов) целью терапии является предотвращение осложнений заболевания (эктопии хрусталиков, остеопороза и тромбозомболических осложнений), обеспечение нормального психомоторного и интеллектуального развития ребенка, высокого качества жизни [20]. При диагностике заболевания в зрелом возрасте на первый план выходит предотвращение тромбозомболических осложнений, хотя даже в данной группе пациентов сообщается о возможности коррекции поведения и уровня интеллектуального развития [6].

Терапевтические подходы заключаются в назначении витамина B_6 (пиридоксин), бетаина и/или диетической коррекции и лечении симптомов. Основная

цель терапии — снижение уровня общего гомоцистеина в плазме крови. Также важным является поддержание нормального питания пациента, уровня метионина крови и других незаменимых аминокислот, содержащихся в высокобелковых продуктах (фенилаланин, триптофан, валин). Для пиридоксинчувствительных форм гомоцистинурии хорошим ответом на терапию является поддержание плазменных концентраций общего гомоцистеина < 50 мкмоль/л, для пиридоксинрезистентных форм — не выше 100–120 мкмоль/л [6].

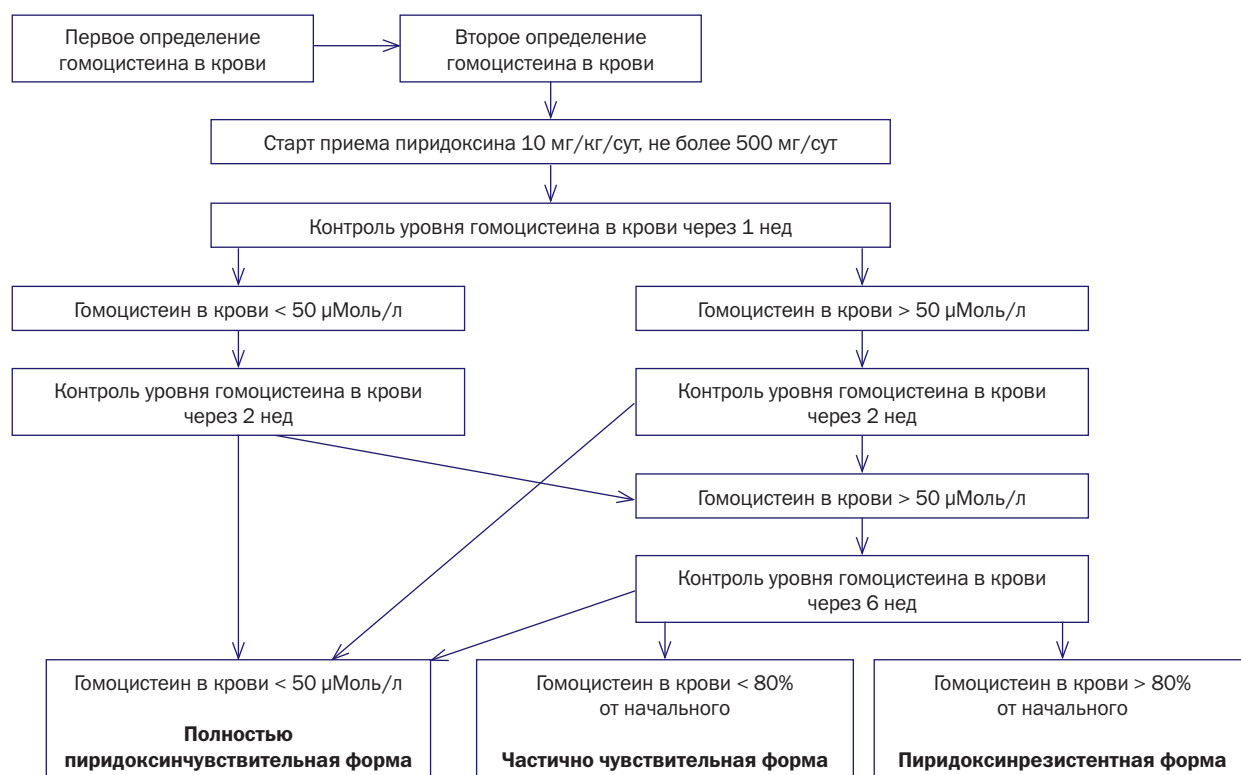
Дополнительной мерой снижения концентрации гомоцистеина и метионина в крови является ограничение поступления этих аминокислот с пищей (низкобелковая диета) [6]. При этом необходимо помнить, что чрезмерное ограничение поступления метионина с пищей и снижение концентрации метионина плазмы ниже нормального уровня может вызывать задержку роста и психомоторного развития у детей [6].

Определение чувствительности к терапии пиридоксином. Для выявления чувствительности к терапии пиридоксином, согласно рекомендациям европейских стран, у пациентов старше 1 мес рекомендован прием пиридоксина в дозе 10 мг/кг в сутки, но не более 500 мг/сут в течение 6 нед [6]. Определение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови проводится дважды до начала лечения (без четких указаний на период между двумя заборами крови при стартовой диагностике) и дважды во время приема пиридоксина (через 1 и 6 нед от начала терапии пиридоксином). Проба проводится на фоне обычного питания. Перед началом пробы у пациента определяют плазменные концентрации

витамина B_{12} и фолиевой кислоты. При обнаружении их дефицита (уровень B_{12} в крови < 100 нг/мл, фолиевой кислоты — < 3 нг/мл) проводится коррекция согласно клиническим рекомендациям [21, 22]. Витамин B_{12} вводится внутримышечно: детям в возрасте до 1 года — по 5 мг/кг в сутки, от 1 года до подросткового возраста — по 100–200 мкг/сут, подросткам — по 200–400 мкг/сут. Курс лечения составляет 4 нед с последующей поддерживающей терапией в тех же дозах, но в первые 2 мес препарат следует вводить 1 раз/нед, далее в течение 6 мес — 2 раза/мес. Фолиевая кислота используется перорально: у детей в возрасте до 1 года — в дозировке 0,25–0,5 мг/кг в сутки, в более старшем возрасте — по 2–5 мг/сут в течение 1 мес [21, 22]. Следует учитывать, что дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты может ухудшить ответ пациента на терапию пиридоксином [6]. По этой причине некоторым пациентам может потребоваться несколько недель для достижения состояния полной чувствительности к пиридоксину [6, 20].

Если на фоне приема пиридоксина концентрация гомоцистеина снижается < 50 мкмоль/л, то форма гомоцистинурии в данном случае считается пиридоксинчувствительной, и иной терапии пациенту не требуется. Если концентрация гомоцистеина снижается более чем на 20%, но остается > 50 мкмоль/л, гомоцистинурия считается частично чувствительной: в данном случае кроме пиридоксина назначаются прием бетаина и/или соблюдение диеты. Если концентрация общего гомоцистеина снижается менее чем на 20% на фоне приема пиридоксина, то данная форма называется пиридоксинрезистентной [6]. Кратко данный алгоритм представлен на рис. 2.

Рис. 2. Алгоритм определения чувствительности к терапии пиридоксином
Fig. 2. Algorithm of estimation of pyridoxin therapy sensitivity



Дети с гомоцистинурией, выявленные в период новорожденности путем неонатального скрининга, редко отвечают на терапию пиридоксином: для данной группы доза витамина В₆ составляет 100 мг/кг, длительность проведения пробы сокращается до 2 нед [6]. По данным клинических рекомендаций, разработанных в Великобритании, исходно назначается 50 мг пиридоксина в сочетании с 5 мг фолиевой кислоты ежедневно. При неэффективности или частичной эффективности такого лечения (т.е. при сохранении уровня гомоцистеина в крови > 50 мкмоль/л) подключают диетотерапию [23].

В России рекомендуется проводить более короткий тест на определение чувствительности к пиридоксину. Перед исследованием определяется концентрация гомоцистеина и метионина в крови. Пациенту дают 100 мг пиридоксина, через 24 ч определяют концентрацию метаболитов (гомоцистеин и метионин), при их снижении более чем на 30% от исходного уровня проба считается положительной (пиридоксинчувствительная форма гомоцистинурии). Если снижение концентрации метаболитов менее 30%, то тест продолжают. Дают 200 мг пиридоксина и через 24 ч определяют концентрацию гомоцистеина и метионина в крови. Тактика аналогичная. Третий шаг — 500 мг пиридоксина (у детей до 1 года — 300 мг пиридоксина) и определение метаболитов. Снижение концентрации гомоцистеина и метионина после третьей дозы пиридоксина менее чем на 30% от исходного уровня позволяет сделать заключение о пиридоксинрезистентной форме гомоцистинурии [4].

Основным побочным эффектом терапии высокими дозами пиридоксина является периферическая нейропатия. Побочное действие развивается в случае получения пациентом доз витамина В₆, превышающих 900 мг/сут, в течение длительного времени. Использование доз пиридоксина, не превышающих 500 мг/сут, позволяет избежать развития нейропатии [20].

Диета. Диетотерапия используется пожизненно при частично чувствительных или резистентных к терапии пиридоксином формах гомоцистинурии [6]. Для пациентов с пиридоксинрезистентной формой рекомендована диета с очень низким содержанием белка с проведением коррекции специальными аминокислотными смесями, не содержащими метионина [6]. Диетические рекомендации аналогичны разработанным рекомендациям для фенилкетонурии [6]. Дотация метионина (натурального белка) рассчитывается для каждого пациента индивидуально и зависит от уровня метионина и общего гомоцистеина крови.

Для детей до 1 года рекомендовано смешанное (грудное молоко + безметиониновая лечебная смесь) или полностью искусственное вскармливание (обычная смесь + безметиониновая смесь) [6]. В случае грудного вскармливания специальная смесь должна составлять 50% потребляемого объема грудного молока, и предлагается ребенку перед каждым кормлением для снижения потребления грудного молока. Согласно рекомендациям, разработанным в Великобритании, стартовая доза метионина составляет 90–120 мг/кг в сутки (30 мг/кг в сутки для детей весом менее 3 кг). В дальнейшем доза метионинсодержащих продуктов титруется по уровню общего

гомоцистеина и метионина в плазме крови индивидуально, при этом ребенок должен получать белок по 3 г/кг в день за счет грудного молока или стандартной молочной смеси. Рекомендуется поддерживать уровень общего гомоцистеина в крови в пределах 60–100 мкмоль/л [24]. Прикормы вводятся в обычное время, используются низкобелковые натуральные продукты или продукты промышленного производства. Для детей старшего возраста и взрослых назначаются диета с ограничением содержания метионина или низкобелковые натуральные продукты.

Для коррекции дефицита цистеина, особенно у детей, для поддержания нормального роста и развития используют специальные безметиониновые смеси, обогащенные цистеином. Такая коррекция также является актуальной у пациентов с выраженным дефицитом активности цистатион-β-синтетазы, когда эндогенный цистеин практически не образуется [6].

Бетаин. Использование бетаина рекомендовано в ситуациях, когда невозможно достигнуть снижения уровня гомоцистеина другими способами. Бетаин является донором метильных групп в превращении гомоцистеина в метионин при дефиците цистатион-β-синтетазы (см. рис. 1). Ответ на терапию бетаином variabelен, соответственно, дозировка препарата подбирается индивидуально. Для детей стартовой предлагается считать дозировку 100 мг/кг в сутки в два приема, для взрослых — 6 г/сут в два приема [6]. Бетаин переносится хорошо, побочные эффекты развиваются редко. Чаще всего пациентов беспокоит запах рыбы, появляющийся при приеме высоких доз препарата. Описаны неврологические осложнения терапии бетаином, что, по некоторым данным, связано с повышением уровня метионина [6, 14]. Обычно концентрация метионина на фоне терапии бетаином не превышает 1500 мкмоль/л: в таких ситуациях побочные эффекты не развиваются. При превышении этого порога возможно развитие осложнений, наиболее частым из которых является отек головного мозга [25]. Согласно Европейским рекомендациям (2017), при терапии бетаином уровень метионина необходимо контролировать и не допускать превышения 1000 мкмоль/л [6].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент К., мужского пола, в возрасте 14 лет 3 мес поступил в 3-е педиатрическое отделение СПбГПМУ (Санкт-Петербург) для обследования в связи с подозрением на метаболическое заболевание скелета. При поступлении жалоб активно не предъявлял.

Анамнез жизни. Известно, что мальчик от первой беременности из дихориальной двойни, от первых срочных родов, первый из двойни (сестра-близнец здорова). Масса тела при рождении 3750 г, длина тела — 50 см. Из особенностей: болеет редко, в возрасте 6 лет — травматический перелом левого предплечья.

Анамнез болезни. С 7 лет у мальчика отмечались тяжелая прогрессирующая миопия, деформация грудной клетки, нарушение осанки (диспластический сколиоз 2-й степени, идиопатический остеопороз). В возрасте 13 лет перенес острый бактериальный остеомиелит, гнойный артрит правого голеностопного

сустава (оперативное лечение — остеотомия правой пяточной и таранной костей). В 14 лет консультирован ортопедом, хирургом, эндокринологом; по данным лучевых исследований заподозрено метаболическое заболевание скелета. При проведении денситометрии дефицит костной плотности в поясничном отделе позвоночника составил 16%, в программе «все тело» — 40%. Медикаментозную терапию не получал. На догоспитальном этапе исключены мукополисахаридоз 1-го типа, болезнь Гоше, Фабри и Помпе.

При поступлении в отделение состояние удовлетворительное. Рост 158 см, вес 56 кг. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани: телосложение диспропорциональное, кифосколиоз, килевидная деформация грудной клетки, долихостеномелия, арахнодактилия. Все группы суставов без воспалительных изменений. Обращает на себя внимание тугоподвижность коленных, голеностопных, лучезапястных, тазобедренных суставов и мелких суставов кистей рук. Движения в суставах безболезненные. Левая нижняя конечность на 1,5 см длиннее правой. Кожные покровы с элементами фурункулеза разной стадии развития (рубцы, пигментация, корочки, гнойное отделяемое). Обнаружены аускультативные симптомы в легких (жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, обилие сухих и влажных, в том числе крепитирующих, хрипов) при отсутствии лихорад-

ки, кашля и одышки. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум неопределенного тембра по левому краю грудины и на основании сердца; диастолический шум во 2-м межреберье слева от грудины; артериальное давление 120/73, частота сердечных сокращений 80 уд./мин. Объективно признаков гепатоспленомегалии не выявлено.

Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический анализ крови: анемия легкой степени, увеличение СОЭ до 24 мм/ч.

Биохимический анализ крови: увеличение общей активности креатинфосфокиназы до 502 Ед/л (в динамике снижение до 89 Ед/л при норме 30–200) и ее МВ-фракции до 16,5 нг/мл (в динамике 4,0 нг/мл при норме 0–3,4); тропонин I без изменений (0,2 нг/мл при норме 0–1). С-реактивный белок повышен (15,8 мг/л при норме 0–5,8) в первом анализе с дальнейшей нормализацией (5,4 мг/л). Снижение содержания триглицеридов (0,25 ммоль/л при норме 0,4–1,7), повышение уровня про-BNP до 217 пг/мл (норма 0–100). В коагулограмме снижение концентрации фибриногена до 1,84 г/л (далее 2,29 г/л при норме 2–4).

По данным ультразвукового исследования патологии суставов не выявлено; в брюшной полости — признаки деформации желчного пузыря.

По данным доплерографии сосудов конечностей: признаки полного тромбоза головчатой вены справа, признаки фиксированного флеботромбоза плечевой вены справа с краевой реканализацией. **При доплерографии сосудов головы и шеи** определялись косвенные признаки окклюзии левой внутренней сонной артерии в дистальной трети экстракраниального сегмента.

По данным эхокардиографии с доплеровским анализом отмечаются гипертрофия миокарда левого желудочка с гиперкинетическим типом сокращения, признаки диастолической дисфункции I типа; регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени, на легочном клапане — 1-й степени, на аортальном клапане — 1–2-й степени. Проплапс митрального клапана 0–1-й степени, регургитация 1-й степени.

Электрокардиограмма без существенных изменений.

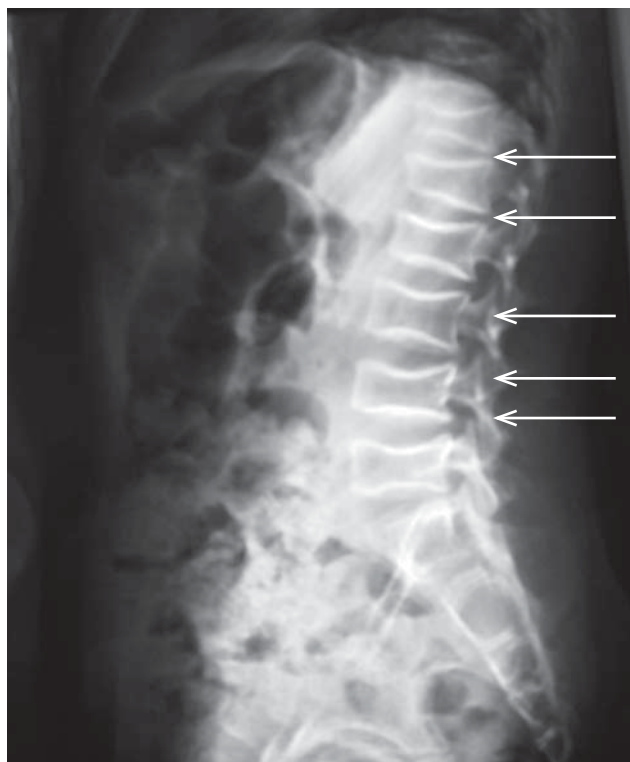
При холтеровском мониторингировании зарегистрированы днем синусовая тахикардия от умеренной до выраженной (максимальная частота 156 уд./мин), единичные суправентрикулярные экстрасистолы, нарушение процессов реполяризации на фоне синусовой тахикардии.

Электроэнцефалограмма: возрастной ритм деформирован, нерегулярное региональное замедление частот тета- и дельта-ритма в затылочной области правого полушария. Эпилептиформных нарушений нет.

Выполнена рентгенограмма органов грудной полости в прямой и левой боковой проекциях в связи с аускультативной картиной в легких: легочный рисунок усилен в нижних отделах за счет перибронхиальных и периваскулярных изменений, слева в S6–10 легочный рисунок нечеткий за счет выраженных интерстициальных изменений, корни легких реактивные. Скелетные особенности: килевидная деформация грудной клетки, остеопороз, снижение высоты тел грудных позвонков (рис. 3).

Рис. 3. Пациент К. с гомоцистинурией: рентгенограмма позвоночника (боковая проекция) от 19.10. 2018

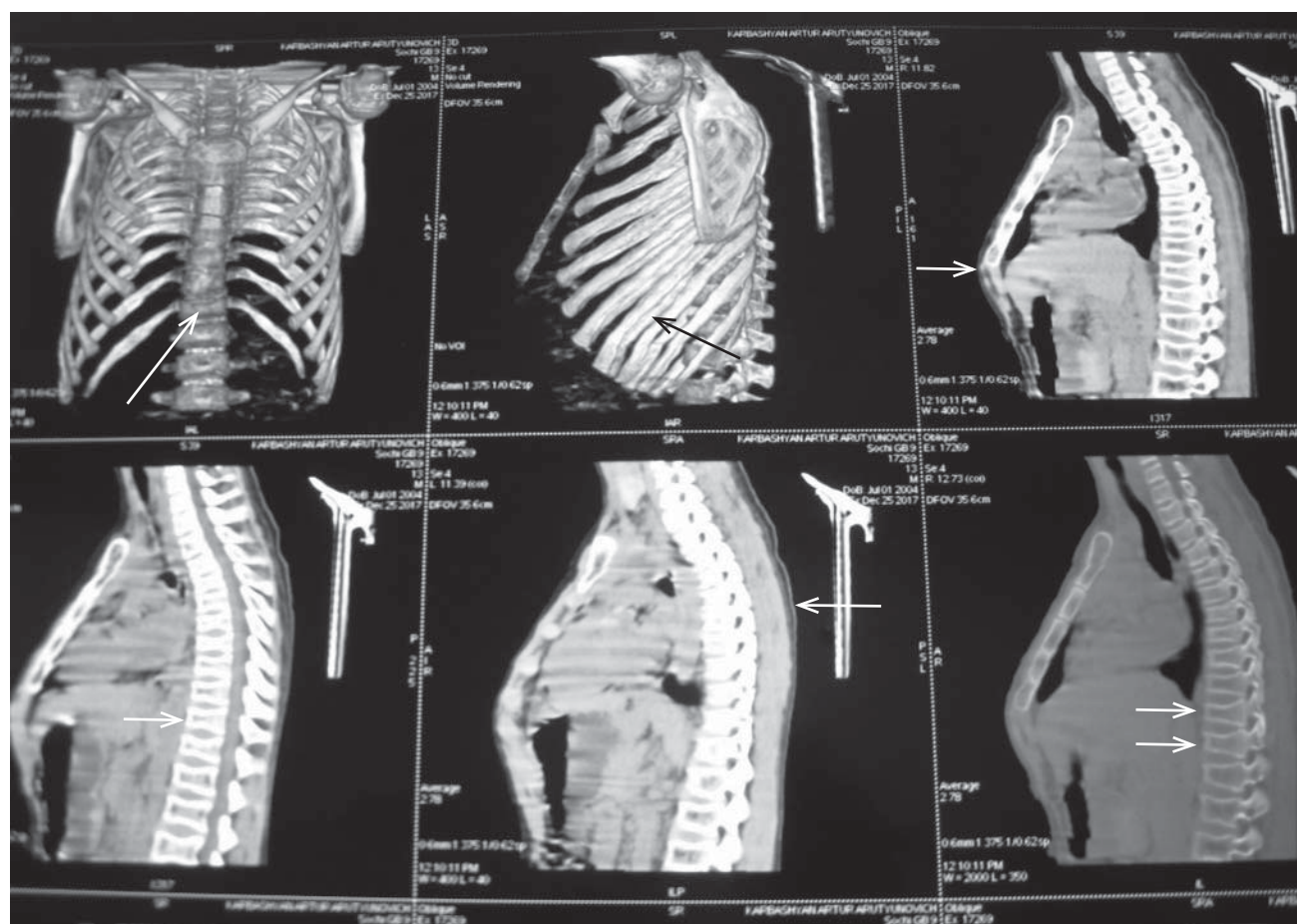
Fig. 3. Patient K. with homocystinuria: spine X-ray (lateral view), 19.10. 2018



Примечание. Определяются патологически измененные позвонки (снижение высоты позвонков, двояковогнутые, так называемые рыбы, позвонки) с подчеркнутой замыкательной пластинкой (стрелки).

Note. Pathologic changes in vertebrae are defined (height loss, amphicoelous form, so called fish-vertebra sign) with endplate (arrows).

Рис. 4. Пациент К. с гомоцистинурией: компьютерная томография грудной клетки от 02.11.2018
Fig. 4. Patient K. with homocystinuria: CT scans of thorax, 02.11.2018



Примечание. Определяются (отмечены стрелками) изменения позвонков (описанные выше), кифотическое нарушение осанки, деформация ребер, килевидная деформация грудной клетки.

Note. Changes in vertebrae (described above) are defined (marked with arrows), kyphosis, ribs deformity, pectus carinatum.

Для более подробной оценки состояния легочной ткани проведена многослойная спиральная компьютерная томография легких с контрастированием (Ультравист) — данных за очаговые и инфильтративные изменения в легких не получено.

При магнитно-резонансных томографических исследованиях выявлены следующие особенности:

- в крестцово-поясничном сочленении — признаки умеренно выраженного синовита на уровне S1–2 с обеих сторон;
- позвоночник: признаки остеопороза с формированием характерной деформации тел нижних шейных, грудных и поясничных позвонков по типу «рыбьих»; потеря более 30% высоты тел грудных и поясничных позвонков, формирование S-образной деформации позвоночника (рис. 4);
- головной мозг: признаки единичного очага гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и FLAIR без перифокального отека и объемного воздействия, размер очага не более 5×3,5 мм в левой лобной доле, вероятно, сосудистого генеза;
- правый лучезапястный сустав: локальный участок трабекулярного отека в головке 1-й пястной кости; нельзя исключить мелкие эрозии по суставным поверхностям костей запястья;

- сосуды головы и шеи: Виллизиев круг замкнут, асимметрия кровотока по сифонам внутренней сонной артерии, задней соединительной артерии; извитость задней соединительной артерии и внутренней сонной артерии справа. Кинкинг (?) на границе C5/C6 сегментов левой внутренней сонной артерии. Извитость V2 сегментов позвоночных артерий;
- правый голеностопный сустав: признаки множественных очагов отека костного мозга в костях голеностопного сустава и предплюсны, синовит, признаки артроза таранно-ладьевидного и ладьевидно-клиновидного суставов.

Мальчик осмотрен гематологом, кардиологом, неврологом, ортопедом, дерматологом, сосудистым хирургом, офтальмологом. По результатам инструментального обследования в совокупности с осмотром специалистами сформулированы следующие диагнозы:

1. Малая аномалия развития сердца: недостаточность аортального клапана 2-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, легочного клапана 1-й степени, митрального клапана 1-й степени в структуре дисплазии соединительной ткани. Дисметаболическая кардиопатия. Недостаточность кровообращения 0-й степени.
2. Энурез, простая форма. Миоклонии сна.

Таблица. Пациент К., возраст 14 лет: данные пиридоксиновой пробы

Table. Patient K., 14 years old: pyridoxine test

Показатель	Гомоцистеин, мкмоль/л
Исходно	331,3
Пиридоксин, 100 мг	332,5*
Пиридоксин, 200 мг	305,5*
Пиридоксин, 500 мг	300,8*

Примечание. * — значения показателя через 24 ч после приема соответствующей дозы пиридоксина.

Note. * — indicator values 24 hours after correct dosage of pyridoxin intake.

3. Нарушение осанки во фронтальной плоскости. Перекос таза. Абсолютное укорочение правой нижней конечности на 15 мм. Укорочение правой стопы на 10 мм. Килевидная деформация грудной клетки.
4. Себорейный дерматит. Фурункулез.
5. Тромбоз головчатой вены правого предплечья.
6. Врожденная миопия высокой степени. Подвывих хрусталиков 2-й степени на правом глазу, 3-й степени — на левом глазу. Сферофакция обоих глаз.

По клинической картине и данным инструментальных обследований заподозрена гомоцистинурия: мальчик осмотрен генетиком, рекомендовано определение гомоцистеина в плазме крови. Уровень гомоцистеина исходно составил 395,5 мкмоль/л (норма 5–7). Далее проведена проба с пиридоксин: после трехкратного приема возрастающих доз пиридоксина (от 100 до 500 мг) снижение концентрации гомоцистеина крови составило 30,5 мкмоль/л (9,2% от исходного значения) (табл.). Таким образом, согласно критериям определения чувствительности к пиридоксину, данная форма гомоцистинурии была признана пиридоксин(B_6)-резистентной.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) методом прямого секвенирования нового поколения. В экзоне 13 гена CBS выявлен патогенный генетический вариант с. 1152G>C в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.K384N. Данный генетический вариант был описан ранее при гомоцистинурии [26]. Заключение генетика по итогу повторного осмотра: «Гомоцистинурия, классическая форма, B_6 -резистентная (E72.1)».

Осложнения основного заболевания. Тромбофлебит правой головчатой вены. Системный остеопороз. Недостаточность аортального клапана 2-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, пульмонального клапана 1-й степени, митрального клапана 1-й степени в структуре дисплазии соединительной ткани. Метаболическая кардиопатия. Недостаточность кровообращения 0-й степени. Врожденная миопия высокой степени. Двусторонний подвывих хрусталиков (слева — 3-й степени, справа — 2-й степени). Килевидная деформация грудной клетки. Нарушение осанки. Метаболическая артропатия с тугоподвижностью суставов.

В отделении получал антибактериальную (цефтриаксон, ципрофлоксацин), муколитическую (амброксол), бронхолитическую (фенотерол и ипратропия бромид)

и тромболитическую терапию (надропарин кальция); проводилась профилактика дальнейшего тромбообразования (ацетилсалициловая кислота); начато лечение с применением бисфосфоната (памидроновая кислота). Проводилось специфическое лечение — диетотерапия (низкобелковая диета, специализированные безметиониновые смеси).

Через 1 мес после выписки произошел однократный судорожный приступ. В ходе видеоэлектронцефалографического мониторинга зафиксирована эпилептиформная активность, диагностирована идиопатическая фокальная эпилепсия со вторично генерализованными судорожными приступами: назначен левитирацетам. С момента выписки соблюдал диету, рекомендации выполнял, тромбозы и судорожные приступы не рецидивировали. При последующей госпитализации через 4 мес с целью контрольного обследования и продолжения терапии бисфосфонатами концентрация гомоцистеина составила 76,4 мкмоль/л. Таким образом, можно констатировать успешность диетотерапии. Бетаин не использовался, т.к. данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Обследована сестра-близнец: уровень гомоцистеина плазмы крови в пределах нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомоцистинурия является редким метаболическим заболеванием с ортопедическими, ревматологическими, офтальмологическими, неврологическими и тромбоэмболическими проявлениями. Наличие типичного симптома подвывиха хрусталиков послужило поводом к диагностике и последующей верификации гомоцистинурии. Полисимптомность гомоцистинурии требует дифференциальной диагностики с широким кругом метаболических заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Новартис, Санофи.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for giving lectures on behalf of Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

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

ORCID

Н. В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

Е. А. Исупова

<http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. OMIM. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency [cited 2016 March 8]. Available from: <https://www.omim.org/entry/236200>.
2. Fatima S, Hafeez A, Lijaz A, et al. Classical homocystinuria in a juvenile patient. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(6):488–489. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.488.
3. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение и диспансеризация. — СПб.: Невский Диалект; 2000. — 271 с. [Kadurina TI. *Hereditary collagen disorders. Clinical features, diagnosis, treatment, follow-up*. St. Petersburg: Nevskij Dialekt; 2000. 271 p. (In Russ).]
4. Гомоцистинурия у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Gomotsistinuriya u detej. *Klinicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gomotsistinuriya-u-detey_13984/. Ссылка активна на 12.04.2019.
5. Poloni S, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, et al. CBS mutations are good predictors for B6-responsiveness: a study based on the analysis of 35 Brazilian Classical Homocystinuria patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(2):160–170. doi: 10.1002/mgg3.342.
6. Morris AA, Kozich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(1):49–74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.
7. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):1–3. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.009.
8. Urreiziti R, Asteggiano C, Bermudez M, et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet*. 2006;51(4):305–313. doi: 10.1007/s10038-006-0362-0.
9. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 58. — № 3. — С. 30–37. [Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Voinova VYu, et al. The clinical and genetic aspects and pathogenic mechanisms of classical homocystinuria in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(3):30–37. (In Russ).]
10. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(7):738–747.
11. Mudd, SH, Levy, HL, Skovby F. *Disorders of transsulfuration*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. I. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 1279–1327.
12. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, et al. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):889–898. doi: 10.1007/s10545-014-9729-0.
13. Zschocke J, Kebbawar M, Gan-Schreier H, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat*. 2009;30(6):1021–1022. doi: 10.1002/humu.20994.
14. Schienle HW, Seitz R, Nawroth P, et al. Thrombomodulin and ristocetin factor in homocystinuria: a study in two siblings. *Thromb Res*. 1995;77(1):79–86. doi: 10.1016/0049-3848(95)90867-f.
15. Ismayilova N, MacKinnon AD, Mundy H, Fallon P. Reversible cerebral white matter abnormalities in homocystinuria. *JIMD Rep*. 2019;44:115–119. doi: 10.1007/8904_2018_135.
16. Mudd SH, Scovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(1):1–31.
17. Gus PI, Pilati NP, Schoenardie BO, Marinho DR. Classic homocystinuria and ceratoconus: a case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(4):336–338. doi: 10.5935/0004-2749.20180065.
18. Gowda VK, Nanjundappa RC, Pendharkar H, Benakappa N. Homocystinuria with cerebral venous sinus thrombosis: excellent recovery with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Iran J Child Neurol*. 2017;11(3):48–52. doi: 10.22037/ijcn.v11i3.10528.
19. Stabler SP, Korson M, Jethva R, et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep*. 2013;11:149–163. doi: 10.1007/8904_2013_235.
20. Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(4):437–447. doi: 10.1023/a:1010525528842.
21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом В12 [интернет]. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu anemii, obuslovlennoj defitsitom V12 [Internet]. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/02.%20%20%D0%90%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B8%20%D0%92%2012.pdf>. Ссылка активна на 12.04.2019.
22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фолиеводефицитных анемий [интернет]. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu folievodefitsitnykh anemii [Internet]. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/25%20%28%D0%93%29%D0%A4%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%84%D0%B8%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F.pdf>. Ссылка активна на 12.04.2019.
23. BIMDG. Homocystinuria. HCU clinical management guidelines [cited 17 Jan 2017]. Available from: <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=3>.
24. Homocystinuria (HCU) dietetic management pathway. Vol. 1 [cited 2 April 2015]. Available from: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs/HCU_Dietetic_Management_Pathway_V1_April_2015_215380_12052015.pdf.
25. Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet*. 2002;108(1):57–63. doi: 10.1002/ajmg.10186.
26. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat*. 1999;13(5):362–375. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1999)13:5<362::aid-humu4>3.0.co;2-b.

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Журкова³, Е.Ю. Захарова⁴,
С.В. Михайлова⁵, Г.В. Ревуненков³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁵ Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Статья поступила: 16.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственная болезнь, характеризующаяся снижением активности фермента альфа-L-идуронидазы с последующим накоплением гепаран- и дерматансульфата в лизосомах. Заболевание редкое, распространенность составляет от 0,5 до 4 случаев на 100 000 живорожденных детей. Тип наследования МПС I — аутосомно-рецессивный. В настоящее время доступны два основных метода лечения пациентов с МПС I — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). ТГСК может быть лучшим вариантом лечения для пациентов с тяжелой формой МПС I (синдром Гурлер), особенно, если сопровождается ФЗТ в перитрансплантационном периоде. Успешное приживление донорских клеток смягчает многие клинические проявления, связанные в том числе с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, гепатоспленомегалией, нарушениями функций сердечно-сосудистой системы. ТГСК предотвращает ухудшение когнитивных функций и другие патологические проявления со стороны центральной нервной системы. Представленные клинические примеры отражают разное течение болезни в зависимости от возраста постановки диагноза, начала ФЗТ и возраста проведения ТГСК.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, ферментозаместительная терапия, выживаемость.

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Ревуненков Г.В. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 196–202. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2037)

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственное прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к накоплению гепаран- и дерматансульфата в различных органах и тканях [1]. Клинические проявления заболевания включают поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой, костно-суставной, дыхательной систем, болезни органов зрения. Для заболевания характерно прогрессирующее течение. Средний возраст продолжительности жизни пациентов с МПС I, не получающих лечения, составляет около 7 лет [2, 3].

В зависимости от тяжести клинических проявлений различают тяжелую форму МПС I — синдром Гурлер, среднетяжелую форму — синдром Гурлер–Шейе и легкую — синдром Шейе [2]. В настоящее время для лечения

пациентов с МПС I применяют ферментозаместительную терапию (ФЗТ), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и симптоматическую терапию. ФЗТ разработана для лечения всех пациентов МПС I независимо от тяжести течения заболевания и направлена на восстановление уровня активности фермента. В России препарат был зарегистрирован в 2008 г. Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой L-идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка. В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) действующего вещества. При синдроме Гурлер ФЗТ недостаточно эффективна по причине невозможности проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер [4].

Единственным доступным методом лечения, который может предотвратить прогрессирующее поражение цен-

тральной нервной системы, является ТГСК [5, 6]. После трансплантации донорские стволовые клетки крови становятся эндогенным источником дефицитного фермента. В центральную нервную систему фермент может поступить только благодаря макрофагам, при этом макрофаги дифференцируются в микроглию, которая секретирует фермент для окружающих нейронов [7, 8].

Успех терапии больных МПС I зависит от соматического состояния пациента (неврологического статуса, сердечно-легочных проявлений), типа донора, режима кондиционирования и возраста [1, 7]. В частности, оптимальные результаты ТГСК удается достичь у больных в возрасте от 1 мес до 2,5 лет с DQ не менее 70 [1, 7, 9]. Побочные эффекты после трансплантации включают вирусную инфекцию, реакцию трансплантата против хозяина, легочное кровоизлияние, позже — нарушение роста, бесплодие [1, 7, 9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Пациент С., мальчик, возраст 6 лет 10 мес. Постоянно проживает в Ростовской области.

Анамнез жизни. Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в третьем триместре. Роды в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 4600 г, длина — 61 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В возрасте 1 мес диагностирована пупочная грыжа, в 6–8 мес — деформация позвоночника в пояснично-крестцовом сегменте, а также в области грудной клетки и головы. Примерно в это время заметили помутнение роговицы. Голову начал держать в 4 мес, садиться — с 9–10 мес, ходить — с 1,5 лет.

Анамнез заболевания. Наблюдался у невролога с диагнозом «Органическое поражение центральной нервной системы смешанного генеза в форме выраженной открытой смешанной гидроцефалии с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, задержкой психоречевого развития». В 2 года нахо-

дился в больнице по месту жительства с диагнозом «Асимметричная килевидная деформация грудной клетки, сгибательные контрактуры коленных и локтевых суставов, пупочная грыжа, аденоиды 2–3-й степени». В 5 лет проведена аденэктомия, в 7 лет — тонзиллэктомия. В 4 года впервые был заподозрен мукополисахаридоз. Выявлено увеличение концентрации экскретируемых с мочой гликозаминогликанов до 39,3 мг/мМ (возрастная норма 3,2–5,6). Активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах за 18 ч — 2,5 нМ/мг (норма 61–175), хитотриозидазы в плазме за 1 ч — 133,4 нМ/мг (норма 4,5–198). Установлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер». ФЗТ препаратом ларонидаза начали проводить у мальчика через 1,5 года после установления диагноза, однако в лечении были перерывы по 3 мес.

В 6 лет при поступлении в стационар: контакт с ребенком затруднен, речь отсутствует, эмоционально уплощен. Во время сна занимает вынужденное положение. Телосложение диспропорциональное. Большая голова. Контрактуры крупных и мелких суставов кистей рук. Нарушена мелкая моторика, походка. Поясничный лордоз. Паравертебральная торсия справа в грудном отделе позвоночника. Приводящая контрактура плечевого сустава: $d = s$ (100°), сгибательные контрактуры в локтевых суставах (40°), сгибательные контрактуры в тазобедренном суставе (7°), ротация бедер ($30/30^\circ$), сгибательные контрактуры коленных суставов (20°), стопы приводящие переднего отдела (10°), стопы отводящие переднего отдела (20°). Фенотип по типу Гурлер: грубые черты лица с западающей переносицей, открытый рот, большой выступающий язык, макроглоссия, короткая шея, килевидная грудная клетка; гипертрихоз; шумное дыхание; кожа сухая, грубая. Тазовые функции не контролирует. Помутнение роговицы. В легких: дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца умеренно приглушены, аритмичные, систолический — по левому краю грудины, максимально в положении лежа, средней интенсивности без зон проведения. Умеренная тахикардия: частота сердечных сокращений

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova³, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Svetlana V. Mikhaylova⁵, Grigory V. Revunenko³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital, RAS, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is the hereditary disease characterized with alpha-L-iduronidase activity decrease and further accumulation of heparan and dermatan sulfate in lysosomes. MPS I is rare autosomal recessive disorder with incidence of 0.5–4 cases on 100.000 live-birth infants. Meantime there two approaches in MPS I treatment: hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme replacement therapy (ERT). HSCT can be the best option for treatment of patients with severe MPS I (Hurler syndrome). Successful engraftment moderates such clinical signs as obstructive airway diseases, hepatosplenomegaly, cardiovascular system dysfunctions. HSCT prevents cognitive functions decline and other pathologic features of central nervous system. Presented clinical cases show various clinical courses according to age of diagnosis, ERT onset and HSCT implementation.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, transplantation, hematopoietic stem cell, enzyme replacement therapy, survivability.

(For citation) Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Mikhaylova Svetlana V., Revunenko Grigory V. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 196–202. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2037

102 уд./мин. Живот увеличен, доступен глубокой пальпации. Печень +3 см от края реберной дуги; селезенка не пальпируется. Пупочная грыжа.

По данным эхокардиографии: стенки левого желудочка утолщены, нарушение диастолической функции по гипертрофическому типу, регургитация на митральном клапане 2-й степени, изолированное расширение восходящей аорты и ствола легочной артерии. По данным электрокардиографии: признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях, нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков. В связи с шумным дыханием и остановками дыхания во сне был проведен кардиореспираторный мониторинг: выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Гипоксемия (SpO₂ 59%; норма > 92%). После осмотра специалистами (офтальмологом, отоларингологом, ортопедом) диагностированы дегенерация роговицы, двусторонний экссудативный отит, гипертрофия аденоидов 3-й степени, гипертрофия миндалин 2-й степени, вывих тазобедренных суставов, спондилоэпифизарная дисплазия.

Терапия и исход. С целью купирования проявлений сердечно-легочной недостаточности рекомендована симптоматическая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, CPAP-режим (constant positive airway pressure) искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением. После выписки в течение 1,5 лет больной повторно не госпитализировался. ФЗТ и симптоматическая терапия проводились нерегулярно.

Несмотря на яркую клиническую картину, диагноз был установлен достаточно поздно — в возрасте 4 лет. Поздно начатая ФЗТ (в 5,5 лет) и частые длительные перерывы патогенетической терапии не предотвратили развития сердечно-легочных осложнений, и в возрасте 7,5 лет мальчик умер.

Клинический пример № 2

Пациент С., мальчик, возраст 6,5 лет. Постоянно проживает в Московской области.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, протекавшей без осложнений. Роды срочные на 38-й нед, самостоятельные. Масса тела при рождении 3750 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Раннее моторное развитие по возрасту. Речевое развитие: к 1 году жизни говорил отдельные слова.

Анамнез заболевания. Наследственность отягощена сахарным диабетом и гипертонической болезнью у родителей. В возрасте 1 мес выявлена пахово-мошоночная грыжа, в 3 мес проведено оперативное лечение. В 6 мес, после того как ребенок стал самостоятельно сидеть, обнаружили деформацию позвоночника. В 11 мес появилась пупочная грыжа. В этом же возрасте заметили деформацию грудной клетки. После 1,5 лет мама обратила внимание на регресс психоречевых навыков и тугоподвижность крупных суставов. В 2 года впервые диагностированы открытый артериальный проток, и недостаточность митрального клапана 2-й степени. В возрасте 1 года 9 мес консультирован генетиком. Назначенные лабораторные тесты обнаружили увеличение количества экскретируемых с мочой гликозамингликанов до 132,9 мг/мМ креатинина (возрастная норма 4,4–8,0), снижение активности альфа-L-идуронидазы до 0,01 нМ/мг за 18 ч (норма 61–175,5). В результате был установлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер».

Ребенок консультирован ЛОР-врачом (диагностированы гипертрофия миндалин 2-й степени, острый гной-

ный средний отит справа), офтальмологом (помутнение роговицы), хирургом (пупочная грыжа), кардиологом (недостаточность митрального клапана 2-й степени), нейрохирургом (анатомическое сужение большого затылочного отверстия без признаков окклюзии ликворных путей), сурдологом (тугоухость с обеих сторон). По данным ультразвукового исследования брюшной полости: печень и селезенка увеличены, экзогенность повышена.

Терапия и исход. В 2 года 10 мес (через 1 год 1 мес после установления диагноза МПС I) начата ФЗТ ларонидазой в дозе 100 Ед/кг еженедельно по жизненным показаниям, через 1 мес проведена аллогенная трансплантация костного мозга полностью HLA-совместимого родственного донора — отца (10/10). Трансплантацию перенес удовлетворительно. Проводилась профилактика реакции трансплантата против хозяина, вирусных, бактериальных, грибковых осложнений. В 3 года 9 мес в связи с рождением еще одного ребенка в семье был проведен ДНК-анализ для выявления семейной мутации в гене альфа-L-идуронидазы *IDUA* (исследование проводилось на материале ворсин хориона, полученных на 9-й нед беременности). По результатам анализа было обнаружено семейное носительство варианта p.Gln70Term (Q70X) в гене *IDUA* в гетерозиготном состоянии.

Примерно через год начата постепенная отмена иммуносупрессивной терапии (такролимус). Через 4 мес после отмены терапии рекомендовано проведение трансфузии донорских лимфоцитов от отца-донора. Химеризм периферической крови 78,3%. Первая трансфузия донорских лимфоцитов выполнена в начальной дозе CD3+ 1×10⁶ на 1 кг массы тела. Далее проводилось введение 1 раз/мес с постепенным увеличением дозы. На этом фоне активность L-идуронидазы в лейкоцитах крови выросла с 6,8 до 57,9 нМ/мг за 18 ч (норма 61–175,5). По решению консилиума проводилась иммуноаблативная терапия флударабином в средней дозировке (90 мг/м² на курс) в течение 3 сут с последующим введением донорских лимфоцитов. У ребенка постепенно нарастала одышка при нагрузке, отмечались эпизоды апноэ и храпа во сне. Проведен кардиореспираторный мониторинг. Выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. В возрасте 4 лет 6 мес проведена аденотонзиллэктомия. Учитывая низкую активность фермента и смешанный химеризм, в возрасте 4 лет 3 мес начата ФЗТ ларонидазой по 100 МЕ/кг 1 раз/нед.

В настоящее время установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлер). Состояние после аллогенной трансплантации костного мозга от HLA-совместимого родственного донора в 3 года, трансфузии донорских лимфоцитов. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Недостаточность аортального клапана 3-й степени, митрального клапана 2-й степени, трикуспидального клапана 1–2-й степени. ФК IIA по Ross. Стеноз позвоночного канала на уровне шейного отдела позвоночника. Карпальный туннельный синдром с двух сторон. Нарушение психоречевого развития. Нарушение эмоций и поведения. Общее недоразвитие речи 2-й степени. Двусторонняя дистрофия роговицы, гиперметропия средняя, косоглазие, сходящееся на постоянное. Синдром обструктивного апноэ сна легкой степени тяжести. Вальгусная деформация нижних конечностей. Тугоподвижность в суставах». На фоне ФЗТ (через 6–8 мес) наблюдалось уменьшение тугоподвижности суставов, улучшения походки и когнитивных функций, в речи появились новые слова.

В заключение необходимо отметить, что даже при наличии характерных клинических проявлений заболева-

ния диагноз ребенку был установлен поздно. ТГСК, проведенная в трехлетнем возрасте, не имела достаточного положительного эффекта, и только после начала ФЗТ состояние ребенка удалось существенно улучшить.

Клинический пример № 3

Пациент С., мальчик, возраст 8 лет 8 мес. Постоянно проживает в Москве.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды первые, самостоятельные, срочные. Масса тела при рождении 4000 г, длина — 55 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов за счет аспирации околоплодных вод, после чего двое суток находился в отделении интенсивной терапии, получал антибактериальную терапию. Выписан из роддома в удовлетворительном состоянии на 7-е сут жизни. Наследственность по генетическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 мес педиатр обратила внимание на большую голову ребенка. В 2 мес невролог заподозрила гидроцефалию, однако на обследование ребенок отправлен не был. В 4 мес, во время проведения массажа, обратили внимание на умеренную тугоподвижность в конечностях и большие кисти. В 9 мес из-за задержки моторного развития ребенок был осмотрен ортопедом: отмечена деформация позвоночника и тугоподвижность в крупных суставах верхних и нижних конечностей. При плановом проведении эхокардиографии в возрасте 9 мес выявлена недостаточность митрального клапана 2-й степени и аортального клапана 1–2-й степени. В 1 год поставлен диагноз Мукополисахаридоз I типа (Синдром Гурлер).

Терапия и исход. По причине отсутствия совместимого донора среди ближайших родственников был инициирован поиск неродственного донора. В результате через 3 мес был найден донор пуповинной крови, и в 1 год 3 мес проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. После операции выявлялись смешанный химеризм, вирус Эпштейна–Барр, эпизоды инфекционных заболеваний. Аллергические реакции не возникали. В 2,5 года была отменена иммуносупрессивная терапия циклоспорином, начатая в возрасте 1 года 3 мес. В 3 года в анализе периферической крови выявлен полный донорский химеризм. Когнитивные нарушения не выявлены, однако медленно прогрессируют контрактуры в суставах кисти.

В возрасте 8 лет у пациента снизилась тактильная и болевая чувствительность, появились умеренно выраженные покалывания в пальцах рук. При электромиографии выявлены признаки патологии срединного нерва в области карпального канала. Проведена резекция поперечной связки карпального канала и освобождение срединного нерва от компрессии с положительным эффектом, функция нерва полностью восстановлена.

В настоящее время (возраст 8 лет 8 мес) при осмотре — легкие гарголидные черты лица. Нарушение концентрации внимания, моторная расторможенность. Воронкообразная деформация грудной клетки, брахицефалия, вальгусная деформация голеней, стоп, контрактуры плечевых, локтевых суставов и кистей рук. Двигательные навыки: походка на плосковальгусных стопах, на носках сохранена, на пятках затруднена. Дыхание над легкими везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 24/мин. SatO₂ 96–97%. Область сердца визуально изменена за счет деформации грудины. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 82 уд./мин, артериальное давление на руках 95/65 мм рт. ст. Живот

мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Носит очки, экзофтальм.

Пациент наблюдается у кардиолога с диагнозом «Недостаточность митрального клапана 2-й степени, недостаточность аортального клапана 1-й степени, отмечается небольшая отрицательная динамика в виде появления недостаточности на трикуспидальном клапане 2-й степени», у офтальмолога с диагнозом «Гиперметропия высокой степени (носит очки), помутнение роговицы, амблиопия средней степени обоих глаз». Год назад при ультразвуковом исследовании глазных яблок впервые выявлены признаки уплощения глазных яблок, укорочения переднезадней оси, утолщения сетчатки и зрительных нервов. В возрасте 8 лет 8 мес нормализованное содержание гликозаминогликанов в моче (определяли количественным методом на основе красителя диметилметиленового синего) — 13 мг/ммоль креатинина (норма < 16). До и после проведения ТГСК ферментозаместительную терапию не получал.

Мальчику установили диагноз в 1 год, и через 3 мес успешно проведена ТГСК. Соматическое состояние стабильное, медленно прогрессируют контрактуры в крупных суставах. Ребенок ведет активный образ жизни, посещает общеобразовательную школу, занимается любительским спортом. Активность фермента в пределах нормы, в данный момент в проведении ФЗТ не нуждается. Мониторинг состояния пациента будет продолжаться с целью своевременного выявления потенциального ухудшения состояния и применения ФЗТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за детьми с синдромом Гурлер показало, что все пациенты имели на первом году жизни полиорганные поражения. Однако значительного повышения качества жизни и физической выносливости пациента удалось добиться только в случае ранней диагностики заболевания, начала ФЗТ сразу после постановки диагноза и ТГСК на втором году жизни. Без проведения лечения больные погибают на первом десятилетии жизни [2, 3].

По состоянию на 2018 г. более 1000 пациентов с МПС прошли ТГСК [10–12]. Наиболее распространенным методом лечения для больных синдромом Шейе и Гурлер–Шейе остается еженедельная ФЗТ [13, 14]. В настоящее время ТГСК используется для лечения тяжелых форм МПС I. Одно из основных различий между ФЗТ и ТГСК заключается в том, что при ФЗТ вводится только необходимый фермент, который циркулирует в кровотоке, имеет короткий период полураспада и не может проходить через гематоэнцефалический барьер. Напротив, при ТГСК донорские стволовые клетки циркулируют в кровотоке, проходят через гематоэнцефалический барьер и дифференцируются (например, Т-клетки, макрофаги, микроглия) в микроглиальные клетки, которые синтезируют дефицитный фермент в различных участках мозга [15]. Преимущества ТГСК обусловлены и тем, что это единовременная процедура, после которой у пациента появляется постоянный источник фермента, обеспечивающий быстрый клиренс гликозаминогликанов [16–18]. По данным центров, в которых выполняется ТГСК, в последнее время констатируется 10-летняя выживаемость пациентов с МПС I на уровне 90%, в основном за счет использования обновленных протоколов Европейского общества по пересадке крови и костного мозга, отбора подходящих доноров, определения HLA-соответствия, новых алгоритмов поддерживающей терапии [19–21]. Вместе с тем показано, что эффективность ТГСК зависит от возраста пациента и стадии заболевания на момент проведения

процедуры [22–24]. В частности, в 2015 г. J. Tanjuakio и соавт. [25] показали более выраженное улучшение качества жизни пациентов с МПС после проведения ТГСК в возрасте до 5 лет по сравнению с теми, кому ТГСК была сделана после 5 лет.

С проведением ТГСК связано замедление прогрессирования тугоподвижности в суставах и снижения функций сердечно-сосудистой системы, улучшение зрения, слуха. Черты лица у больных после ТГСК становятся менее грубыми, улучшается дыхательная функция, в частности уменьшается степень обструктивного апноэ сна, снижаются симптомы гепатоспленомегалии [26–28]. Дальнейшего ухудшения когнитивного статуса на фоне процедуры не происходит [17, 29]. Тем не менее ТГСК не способна значительно уменьшить прогрессирование поражения костно-суставного аппарата, помутнения роговицы, дисфункцию клапанного аппарата сердца. Не улучшает ТГСК и уже имеющиеся когнитивные и интеллектуальные нарушения [30–32].

Повышение осведомленности врачей о мукополисахаридозах и внедрение скрининга новорожденных или селективного скрининга позволяют обнаруживать болезнь на раннем этапе и назначать терапию до развития необратимых тяжелых клинических симптомов [33]. В 2015 г. A. Aldenhoven и соавт. [15] провели долгосрочное девятилетнее — исследование, в котором участвовали 217 пациентов с синдромом Гурлер после лечения. Более 70% пациентов прошли успешную трансплантацию. Особенно хорошее состояние когнитивных функций отмечалось у тех пациентов, кто перенес ТГСК в более раннем возрасте. Сохранение нейрокогнитивных функций при раннем начале ТГСК показано и в других исследованиях [34–36]. Кроме того, пациенты с $DQ > 70$, которым ТГСК была проведена в возрасте до 2 лет, демонстрировали лучший эффект от проведенной терапии по сравнению с пациентами, имеющими исходный $DQ < 70$ [22, 37].

Летальность после ТГСК

Надо отметить, что, несмотря на безусловный положительный эффект, ТГСК остается достаточно сложной процедурой. Для ТГСК характерен высокий риск развития инфекционных осложнений, нарушения роста и бесплодия, острой или хронической реакции трансплантата против хозяина с формированием полиорганной недостаточности вплоть до летального исхода [18, 29, 38]. До 2000 г. летальность после трансплантации у пациентов с МПС была на 27% выше, чем в настоящее время [29, 39]. Безрецидивная выживаемость у пациентов с синдромом Гурлер с 2005 по 2008 г. выросла до 91%, в первую очередь за счет улучшения протоколов трансплантации [37, 38]. Максимальный риск летального исхода в связи с ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер отмечен в течение первых 12 мес после трансплантации [40, 41]. Основными причинами летального исхода являются инфекции, легочные кровоизлияния, реакция трансплантата против хозяина, полиорганная недостаточность, отторжение трансплантата, токсические реакции [1, 40, 41].

В 2017 г. N. Rodgers и соавт. [1] сообщили о 30-летнем исследовании исходов у 134 пациентов с МПС I после ТГСК. Выживаемость составила 70% через 1 год после ТГСК, 62% — через 10 лет, 37% — через 25 лет после трансплантации. Авторы выявили более высокую летальность среди лиц женского пола, причем независимо от периода времени, в течение которого была проведена ТГСК. В 27% случаев причиной смерти была дыхательная недостаточность, в 12% — инфекции, в 8% — сердечно-сосудистая патология. Важно отметить, что относительно

высокий риск смерти характерен для пациентов с МПС I, у которых до ТГСК были диагностированы тяжелое поражение нижних дыхательных путей или пневмонии [42].

Комбинированная терапия ФЗТ и ТГСК

Комбинированная терапия ФЗТ и ТГСК является более новым, прогрессивным подходом к лечению пациентов с синдромом Гурлер [34, 43]. В Австралии, например, пациенты с МПС I начинают получать ФЗТ за 12 нед до и в течение 15–17 нед после ТГСК [44]. Считается, что ФЗТ стабилизирует состояние пациентов до ТГСК, улучшает функцию дыхательной и сердечно-сосудистой систем [45, 46]. Сочетание ФЗТ и ТГСК снижает риск развития осложнений и наступления смерти, связанных с трансплантацией [45, 47, 48]. Использование ФЗТ дает время и на поиск донора [47, 48]. В конечном счете сочетание ФЗТ с ТГСК приводит к значительному повышению качества жизни и физической выносливости пациентов, чем любой из этих методов при изолированном применении [47, 48].

В 2016 г. A. Ghosh и соавт. [34] опубликовали результаты применения комбинации ФЗТ и ТГСК у пациентов с МПС в период с сентября 2004 по июнь 2014 г. в клинике Университета Миннесоты (США) и Королевской Манчестерской детской больнице (Великобритания). ФЗТ (во всех случаях пациенты получали по 0,58 мг/кг ларонидазы в неделю) начинали сразу после установления диагноза МПС I и продолжали в среднем в течение 8 нед после трансплантации (в университетской клинике) или до приживления трансплантата (в детской больнице Манчестера). Общая 10-летняя выживаемость в этом исследовании составила 86%, а общая выживаемость без проведения ФЗТ после трансплантации — 80%. Однако было показано, что комбинация ТГСК и ФЗТ не снижала тяжесть реакции трансплантата против хозяина у пациентов с МПС.

Крайне важно, чтобы ТГСК была проведена как можно раньше, потому что донорским клеткам для замены существующих клеток микроглии требуется около 12 мес [35, 36]. Восстановление активности собственных ферментов до нормальных значений наблюдается у пациентов после трансплантации только через 6–12 мес, в это время целесообразно продолжить начатую до трансплантации ФЗТ [49–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТГСК — медицинская технология, позволяющая улучшить качество и прогноз жизни пациентов с тяжелым течением МПС I. Использовать ТГСК желательно до 2,5-летнего возраста, при этом пациенты должны иметь исходный $DQ > 70$. К преимуществам ТГСК можно отнести сохранение когнитивных функций, что невозможно при внутривенном введении ФЗТ. Использование ТГСК в сочетании с ФЗТ (до и после трансплантации) приводит к значительному улучшению клинической картины заболевания и снижению риска смерти пациентов с МПС I.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законные представители (родители) всех трех пациентов дали информированное согласие на обследование, лечение и публикацию данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Sanofi, Takeda, Biomarin.

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», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.»/«Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — receiving research grants from Sanofi, Takeda, Biomarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

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

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rodgers NJ, Kaizer AM, Miller WP, et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):271–280. doi: 10.1007/s10545-016-0006-2.
2. Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
3. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:24. doi: 10.1186/1750-1172-3-24.
4. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю., и др. Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения — ферментозамещающая терапия // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 4–1. — С. 94–102. [Semyachkina AN, Novikov PV, Voskoboyeva EYu, et al. Type I mucopolysaccharidosis: enzyme replacement therapy is a new treatment technology. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(4-1):94–102. (In Russ).]
5. Staba SL, Escobar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1960–1969. doi: 10.1056/NEJMoa032613.
6. Meng XL, Shen JS, Ohashi T, et al. Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells globally corrects brain lesions in the mucopolysaccharidosis type VII mouse. *J Neurosci Res*. 2003;74(2):266–277. doi: 10.1002/jnr.10764.
7. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lockman LA. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant*. 1995;4(4):385–392. doi: 10.1016/0963-6897(95)00021-0.
8. Бучинская Н.В., Калашникова О.В., Дубко М.Ф., и др. Мукополисахаридоз I типа в Санкт-Петербурге: генетические варианты и опыт фермент-заместительной терапии // *Педиатр*. — 2013. — Т. 4. — № 3. — С. 41–46. [Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Dubko MF, et al. Mucopolysaccharidosis type I: genetic variants and enzyme replacement therapy experience in Saint-Petersburg. *Pediatric*. 2013;4(3):41–46. (In Russ).]
9. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55. doi: 10.1186/1750-1172-6-55.
10. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol*. 2004;26(1-2):119–132. doi: 10.1007/s00281-004-0166-2.
11. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(2):99–108. doi: 10.1038/sj.bmt.1705970.
12. Rovelli AM, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation activity in Europe for inherited metabolic diseases: open issues and future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35 Suppl 1: S23–26. doi: 10.1038/sj.bmt.1704839.
13. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):513–520. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004.
14. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v49–59. doi: 10.1093/rheumatology/ker396.
15. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125(13):2164–2172. doi: 10.1182/blood-2014-11-608075.
16. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):215–224. doi: 10.1111/jcpt.12136.
17. Tomatsu S, Almeciga-Diaz CJ, Montano AM, et al. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):94–109. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.001.
18. Araya K, Sakai N, Mohri I, et al. Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2009;98(3):255–263. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.05.006.
19. Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(5):618–625. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.01.020.
20. Boelens JJ, van Hasselt PM. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics*. 2016;47(5):285–292. doi: 10.1055/s-0036-1584602.
21. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):225–233. doi: 10.1038/sj.bmt.1705718.
22. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood*. 1998;91(7):2601–2608.
23. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1106–1109. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.011.
24. Tomatsu S, Sawamoto K, Almeciga-Diaz CJ, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1937–1953. doi: 10.2147/DDDT.S68562.

25. Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):161–169. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.002.
26. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):882–886. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00909-3.
27. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(1):50–62. doi: 10.1023/A:1005447232027.
28. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v4–12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394.
29. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013;121(19):3981–3987. doi: 10.1182/blood-2012-09-455238.
30. Rovelli AM. The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S87–89. doi: 10.1038/bmt.2008.62.
31. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, et al. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(1):97–101. doi: 10.1097/01241398-200401000-00019.
32. Dickson P, Peinovich M, McEntee M, et al. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2868–2876. doi: 10.1172/JCI34676.
33. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182–188. doi: 10.1056/NEJM200101183440304.
34. Ghosh A, Miller W, Orchard PJ, et al. Enzyme replacement therapy prior to hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I: 10-year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):373–377. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.01.011.
35. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007;120(1):e37–46. doi: 10.1542/peds.2006–2156.
36. Biffi A. Hematopoietic stem cell gene therapy for storage disease: current and new indications. *Mol Ther*. 2017;25(5):1155–1162. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.025.
37. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1795–1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.
38. Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr*. 2009;154(4):609–611. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.005.
39. Wang J, Luan Z, Jiang H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thirty-four pediatric cases of mucopolysaccharidosis-A ten-year report from the China Children Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):2104–2108. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.015.
40. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of haematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):582–588. doi: 10.1111/petr.12109.
41. Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):92–99. doi: 10.1136/adc.76.2.92.
42. Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(7):1239–1246. doi: 10.1038/bmt.2009.319.
43. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):17–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1705401.
44. Australian Government Department of Health. Life Saving Drugs Program: Information for patients, prescribers and pharmacists [Internet]. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I (MPS I) [updated 2019 May 10]. Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lstdp-criteria>.
45. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol*. 2010;148(3):356–372. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07974.x.
46. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood*. 2008;112(7):2979–2989. doi: 10.1182/blood-2008-03-140830.
47. Baxter MA, Wynn RF, Schyma L, et al. Marrow stromal cells from patients affected by MPS I differentially support haematopoietic progenitor cell development. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1045–1053. doi: 10.1007/s10545-005-0136-4.
48. Ferrara G, Maximova N, Zennaro F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation effects on spinal cord compression in Hurler. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):E96–99. doi: 10.1111/petr.12231.
49. Pievani A, Azario I, Antolini L, et al. Neonatal bone marrow transplantation prevents bone pathology in a mouse model of mucopolysaccharidosis type I. *Blood*. 2015;125(10):1662–1671. doi: 10.1182/blood-2014-06-581207.
50. Kurtzberg J. Early HSCT corrects the skeleton in MPS. *Blood*. 2015;125(10):1518–1519. doi: 10.1182/blood-2014-11-606681.
51. Barth AL, de Magalhaes TS, Reis AB, et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:62–68. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.010.

Н.И. Брико¹, В.А. Коршунов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Ю.В. Лобзин⁴, А.А. Баранов²,
Н.А. Костенко⁵, М.В. Федосеенко^{2, 3}, Е.А. Вишнёва^{2, 3}, П.Р. Гринчик²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

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

³ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России

203

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья ЦКБ РАН; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 06.11.2018 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Обоснование. Вакцинация младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) была введена в национальный календарь профилактических прививок в 2014 г. В этой связи необходим эпидемиологический мониторинг результатов рутинной иммунизации с контролем охвата и эффективности вакцинации детского населения. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь рутинной вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции с заболеваемостью и смертностью от внебольничной пневмонии у детей до 18 лет и заболеваемостью острым средним отитом у детей до 14 лет. **Методы.** По данным форм федерального статистического наблюдения были проанализированы заболеваемость (форма № 2, 2011–2017 гг.) и смертность от внебольничной пневмонии (форма С-51, 2009–2017 гг.), заболеваемость острыми средними отитами (форма № 12, 2009–2017 гг.), уровень охвата вакцинацией (форма № 5, 2014–2017 гг. и № 6, 2016–2017 гг.). Долю медицинских отводов и отказов от вакцинации оценивали по данным опроса врачей, проводивших вакцинацию младенцев. **Результаты.** В ходе проведения рутинной вакцинации ПКВ в рамках национального календаря прививок РФ установлено снижение на 35% смертности детей до 1 года от внебольничных пневмоний, а также снижение заболеваемости острыми средними отитами. При этом низкая доля этиологически расшифрованных внебольничных пневмоний (29%) затрудняет оценку эффективности вакцинации. Выявлено, что, несмотря на высокий уровень охвата прививками против пневмококковой инфекции младенцев первых 2 лет жизни (87%), в большинстве субъектов РФ значительная часть детей (73%) вакцинированы несвоевременно. По причине медицинских отводов и отказов в 2016 г. среди младенцев в возрасте до 1 года остались непривитыми 3,4 и 9,3% детей соответственно, в 2017 г. — 3,4 и 8%. **Заключение.** Проведение рутинной иммунизации против пневмококковой инфекции в течение трех лет сопровождалось снижением заболеваемости острыми средними отитами среди детей до 14 лет и смертности детей первого года жизни от внебольничных пневмоний. Однако оценку эффективности рутинной вакцинации затрудняют такие факторы, как несвоевременное начало, отводы и отказы от вакцинации, а также ограниченная лабораторная диагностика этиологии внебольничных пневмоний.

Ключевые слова: дети, *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковая инфекция, внебольничная пневмония, острый средний отит, вакцинация, эффективность, охват, своевременность.

(Для цитирования: Брико Н.И., Коршунов В.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Костенко Н.А., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Гринчик П.Р. Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 203–211. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2038)

ОБОСНОВАНИЕ

Внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) в большинстве экономически развитых государств пришлось на начало 2000-х гг. В настоящее время рутинная иммунизация младенцев против пнев-

мококковой инфекции проводится в 144 странах мира [1]. Эффективность вакцинальных программ и их влияние на уровень заболеваемости, амбулаторных обращений, госпитализации по поводу различных форм пневмококковых болезней была показана неодно-

кратно [2–4]. Отмечено, что общемировые показатели смертности детей в возрасте до 5 лет от пневмококковой инфекции снизились на 51% в период с 2000 по 2015 г. [5]. Резко снизились уровни заболеваемости и смертности младенцев от инвазивных пневмококковых заболеваний, в том числе от пневмонии [3, 6, 7]. Более того, в США за первые три года рутинного применения ПКВ у младенцев было достигнуто заметное сокращение заболеваемости по большинству форм пневмококковых инфекций как среди привитого, так и непривитого населения страны [8, 9]. Начало рутинной вакцинации 7-валентной ПКВ в США в 2000 г. сопровождалось снижением заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями детей в возрасте до 5 лет на 77% уже к 2005 г. (в сравнении с показателями 1998/1999 гг.). В первую очередь отмечено снижение заболеваемости пневмонией и пневмококковой пневмонией среди привитых младенцев, а также сокращение заболеваемости острым средним отитом среди детей в возрасте до 14 лет [10, 11].

В Российской Федерации (РФ) вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в национальный календарь профилактических прививок в марте 2014 г. по схеме 2 + 1 для всех младенцев в возрасте 2 и 4,5 мес жизни в виде первичной вакцинации 13-валентной ПКВ и в 15 мес — однократной ревакцинации [12]. Была предусмотрена и догоняющая вак-

цинация для детей в возрасте до 5 лет. Однако по причине недостаточного охвата иммунизацией младенцев против пневмококковой инфекции на территории РФ [13] ранее не было получено убедительных данных, позволяющих оценить эффективность проводимой вакцинации.

Цель исследования — изучить взаимосвязь рутинной вакцинации российских детей раннего возраста против пневмококковой инфекции с заболеваемостью и смертностью от пневмонии в детской популяции и заболеваемостью острым средним отитом детей до 14 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведена ретроспективная сравнительная оценка заболеваемости и смертности от пневмонии детского населения, а также заболеваемости острым средним отитом детей до 14 лет в довакцинальный период и в течение 3 лет после начала рутинной вакцинации 13-валентной ПКВ. Рутинная иммунизация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции 13-валентной ПКВ включена в национальный календарь профилактических прививок РФ в 2014 г. и проводится в виде двукратной первичной вакцинации (в 2 и 4,5 мес жизни) и ревакцинации в 15-месячном возрасте в соответствии с Приказом Минздрава России № 125н от 21.03.2014 [12].

Nikolay I. Briko¹, Vladimir A. Korshunov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Yuriy V. Lobzin⁴, Alexander A. Baranov², Natalia A. Kostenko⁵, Marina V. Fedoseenko^{2, 3}, Elena A. Vishneva^{2, 3}, Polina R. Grinchik²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

³ Central Clinical Hospital, RAS, Moscow, Russian Federation

⁴ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Estimation of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficiency in Infants within National Immunization Schedule

Background. Vaccination of infants with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was implemented in national immunization schedule in 2014. In this regard epidemiological monitoring of routine immunization results with vaccination coverage and efficiency control is required. **Objective.** Our aim was to study correlation between pneumococcal disease routine immunization in infants and morbidity and mortality rates due to community-acquired pneumonia in children under 18 years of age and morbidity rate due to acute otitis media in children under 14 years of age. **Methods.** Morbidity (Form № 2, 2011–2017 yrs) and mortality (Form № 51S, 2009–2017 yrs) rates due to community-acquired pneumonia, morbidity rate (Form № 12, 2009–2017 yrs) due to acute otitis media, vaccination coverage rate (Form № 5, 2014–2017 yrs, and Form № 6, 2016–2017 yrs) were analysed according to the data of Forms of Federal Statistical Monitoring. Medical exemptions and refusals to vaccinate rates were estimated according to the data from doctors who was performing infants vaccination. **Results.** During PCV routine vaccination within national immunization schedule in Russian Federation the 35% reduction of mortality due to community-acquired pneumonia in children under 1 year of age as well as reduction of morbidity with acute otitis media have been established. Moreover, low percentage of etiology clear community-acquired pneumonias (29%) complicates the estimation of vaccination efficiency. It has been revealed that despite the high pneumococcal disease vaccination coverage rate of infants under 2 years of age (87%), considerable part of children (73%) are vaccinated untimely in most Russian Federation regions. 9.3% (3.4% due to medical exemptions) of children (among 1st year infants) remained unvaccinated due to medical exemptions and refusals to vaccinate in 2016, and 8% (3.4%) in 2017 respectively. **Conclusion.** Implementation of PCV routine immunisation for three years in a row leads to reduction of morbidity rate due to acute otitis media among children under 14 years of age and infant mortality rate due to community-acquired pneumonias. Though, the estimation of routine immunisation efficiency can be difficult due to such factors as untimely start of vaccination, medical exemptions and refusals to vaccinate and limited laboratory diagnostics of community-acquired pneumonias etiology.

Key words: children, *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal disease, community-acquired pneumonia, acute otitis media, vaccination, efficiency, coverage, timeliness.

(For citation): Briko Nikolay I., Korshunov Vladimir A., Namazova-Baranova Leyla S., Lobzin Yuriy V., Baranov Alexander A., Kostenko Natalia A., Fedoseenko Marina V., Vishneva Elena A., Grinchik Polina R. Estimation of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficiency in Infants within National Immunization Schedule. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 203–211. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2038

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Проанализированы следующие «конечные точки» эпидемического процесса пневмококковой инфекции (в соответствии с [14]):

- уровень заболеваемости детей внебольничной пневмонией;
- уровень смертности детей по причине внебольничной пневмонии;
- уровень заболеваемости острым средним отитом детей в возрасте до 14 лет.

Учет заболеваемости детей (на 100 тыс. населения) внебольничными пневмониями и смертности по причине внебольничной пневмонии выполнен по данным форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2011–2017 гг. [15] и статистической отчетной формы С-51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2009–2017 гг. [16]. Заболеваемость внебольничной пневмонией анализировали в группах детей в возрасте до 1 года, 1–2, 3–6 и 7–17 лет включительно. Уровень смертности по причине внебольничной пневмонии определялся среди детей до 1 года, 1–2, 3–6 и 7–17 лет. Изучали общероссийские показатели заболеваемости и смертности, а также значения показателей по всем федеральным округам (ФО) и субъектам РФ ($n = 85$). Заболеваемость (на 100 тыс. населения) острым средним отитом детей в возрасте от 0 до 14 лет оценивалась по данным формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2009–2017 гг. [17].

Дополнительные показатели исследования

Учитывая первоочередную значимость влияния характеристик проводимой вакцинации на уровень ее эффективности [18], были проанализированы следующие показатели:

- охват детского населения профилактическими прививками против пневмококковой инфекции;
- доля детей, не привитых против пневмококковой инфекции по причине медицинского отвода или отказа родителей от прививки;
- своевременность вакцинации.

Охват вакцинацией (доля лиц соответствующей возрастной группы, проживавших в субъекте РФ в период с начала рутинной вакцинации в рамках национального календаря профилактических прививок) оценивали по данным форм федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» за 2014–2017 гг. (сбор данных выполнялся на основании Приказа Росстата № 52 от 28.01.2014 [15]) и № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2016–2017 гг. (Приказ Росстата от 16.09.2016 № 518 [19]). На основании статистической формы № 5 проведен анализ общего числа привитых, на основании статистической формы № 6 — повозрастной анализ вакцинированных. При расчете охвата прививками учитывали и детей, находящихся в процессе вакцинации, т.е. получивших хотя бы одну дозу ПКВ. Доля медицинских отводов и отказов от вакцинации детей против пневмококковой инфекции за 2016–2017 гг. определена по результатам

опроса врачей, проводивших вакцинацию младенцев. Своевременность вакцинации определяли на основании данных статистической формы № 6 по числу младенцев, привитых в возрасте до 6 мес жизни, ревакцинации — по числу детей, получивших бустерную дозу на втором году жизни.

Статистические процедуры

Статистические методы для анализа полученных данных не использовались.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

Заболеваемость внебольничной пневмонией

Удельный вес случаев внебольничной пневмонии детей в возрасте до 2 лет в России на протяжении 2011–2017 гг. превышал долю заболеваний у детей 3–6 и 7–17 лет и в 2017 г. составил 37% (рис. 1).

Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией детского населения в 2011–2017 гг. в субъектах РФ существенно варьировала. В частности, в отдельных субъектах страны — Новгородской обл., Республике Саха (Якутия), Псковской обл., Приморском и Хабаровском крае и др. — в группе детей 1–2-летнего возраста отмечался рост заболеваемости внебольничной пневмонией на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2, А). Напротив, в других субъектах — Ненецком автономном округе, Забайкальском крае, Удмуртской республике — в довакцинальный период 2011–2013/2014 гг. наблюдался выраженный рост заболеваемости, однако после внедрения пневмококковой вакцины в национальный календарь профилактических прививок в 2014/2015–2017 гг. последовало резкое снижение показателя (см. рис. 2, Б). В ряде других субъектов (Пермский край;

Рис. 1. Возрастная структура случаев внебольничной пневмонии в Российской Федерации в 2011–2017 гг.

Fig. 1. Age structure of community-acquired pneumonia cases in Russian Federation in 2011–2017 yrs

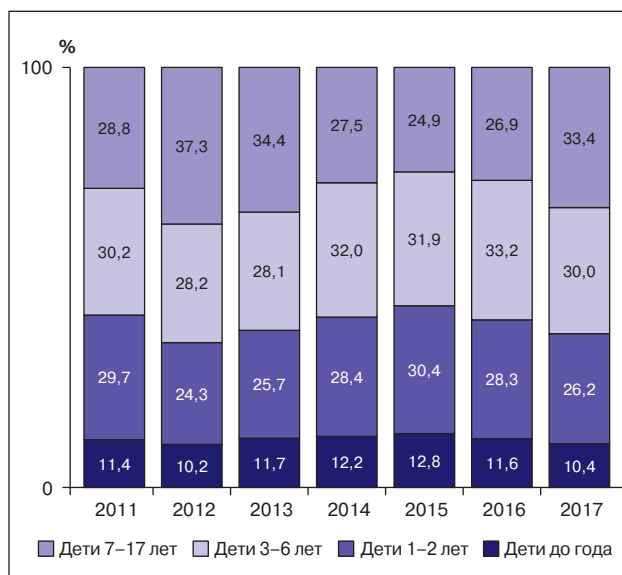
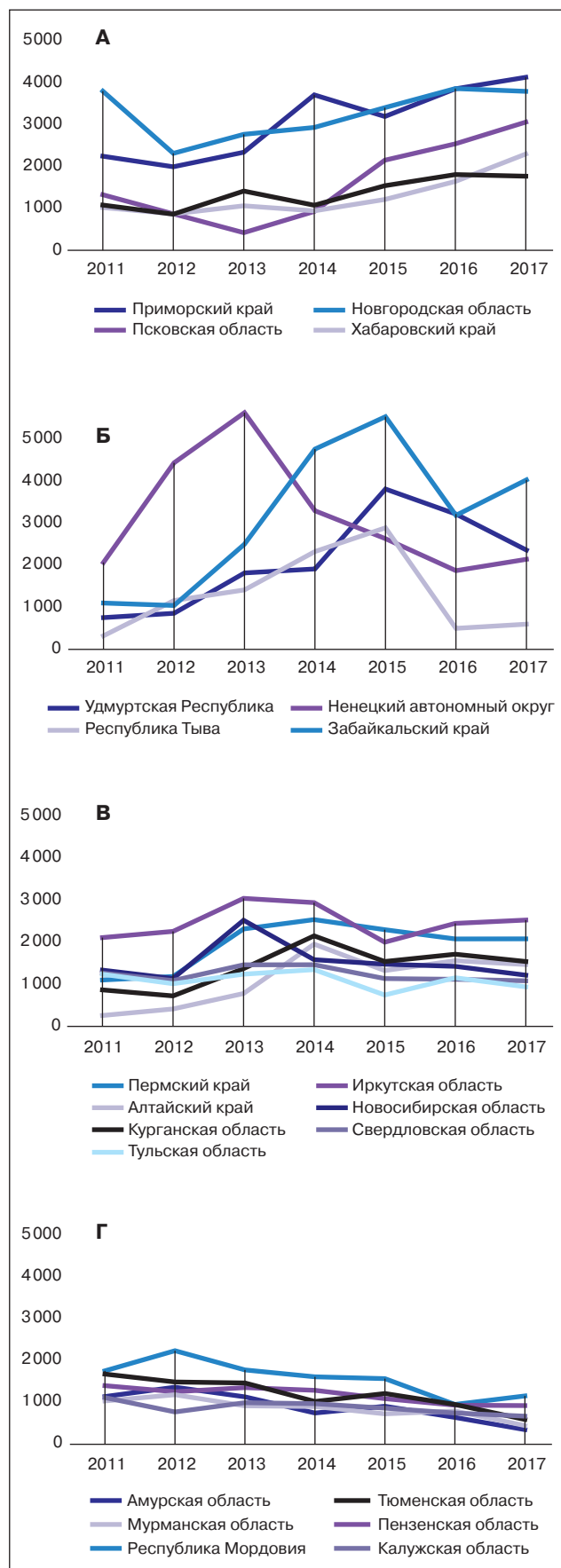


Рис. 2. Заболеваемость внебольничной пневмонией детей в возрасте 1–2 лет в субъектах Российской Федерации (на 100 тыс. населения, 2011–2017 гг.)

Fig. 2. Morbidity with community-acquired pneumonia in children 1–2 years old in Russian Federation regions (in 100,000 people, 2011–2017 yrs)



Кировская, Иркутская, Новосибирская обл.; Алтайский край и др.) снижение уровня заболеваемости в поствакцинальном периоде было не настолько существенным (см. рис. 2, В). В Амурской обл., Республике Мордовия, Тюменской и Пензенской обл. и ряде других субъектов отмечалось снижение данного показателя на протяжении всего периода наблюдения (см. рис. 2, Г).

Смертность от внебольничных пневмоний

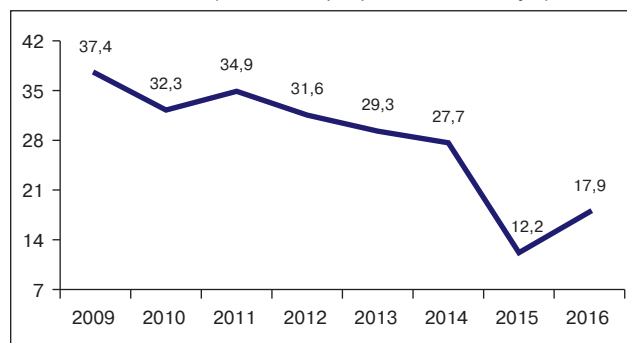
По данным статистической формы № 2, смертность от внебольничных пневмоний детского населения в целом в РФ в период с 2011 по 2017 г. находилась на стабильном уровне и составляла в среднем 0,4 на 100 тыс. населения. В зависимости от субъекта уровни смертности различались от самых низких в Северо-Кавказском ФО (0,05 на 100 тыс. населения) до наиболее высоких в Дальневосточном ФО (0,66 на 100 тыс. населения). Однако в отдельных субъектах регистрировалось заметное снижение уровня смертности от внебольничных пневмоний, как, например, в Центральном (с 0,52 на 100 тыс. в 2011–2014 гг. до 0,37 в 2015–2017) и Сибирском (с 0,45 до 0,3 соответственно) федеральных округах.

Результаты анализа формы С-51 федерального статистического наблюдения позволили также обозначить четкую тенденцию снижения смертности от внебольничной пневмонии любой этиологии с 2014 г. как в целом среди детского населения, так и в большинстве возрастных групп детей. Наиболее значимо снижение показателя смертности от пневмоний неустановленной причины было отмечено среди детей в возрасте до 1 года (рис. 3). В среднем в довакцинальный период 2012/2013 гг. показатель смертности от пневмонии составлял 28,5 на 100 тыс. населения, который в ходе проведения рутинной вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции снизился к 2015/2016 г. на 47,19% — до 13,45. Заметно сократилась и смертность от бактериальной пневмонии среди детей этой возрастной группы: с 4,9 (93 случая) на 100 тыс. в 2014 г. до 3,0 (58 случаев) в 2016, или на 39%.

Начиная с 2014 г. обращает на себя внимание тенденция к снижению уровня смертности детей второго года жизни от всех видов пневмоний (рис. 4): так, если в 2014 г. этот показатель составлял 3,74 (135 случаев)

Рис. 3. Смертность детей до 1 года от пневмонии неустановленной этиологии в Российской Федерации (на 100 тыс. населения, 2009–2016 гг.)

Fig. 3. Infants mortality due to unclear etiology pneumonia in Russian Federation (in 100,000 people, 2009–2016 yrs)



на 100 тыс. населения, то в 2016 г. он снизился на 30% — до 2,61 (100 случаев). Подобная направленность тренда смертности характерна и для пневмонии бактериальной этиологии, что подтверждается снижением показателя на 37% — с 0,75 (27 случаев) на 100 тыс. населения в 2014 г. до 0,47 (18 случаев) в 2016.

Рис. 4. Смертность детей в возрасте 1–2 лет от пневмоний в зависимости от этиологии в Российской Федерации в 2009–2016 гг., абс. число случаев, по данным формы С-51

Fig. 4. Mortality of 1–2 years old children due to pneumonias according to its etiology in Russian Federation in 2009–2016 yrs, absolute number of cases cited in Form № 51S



Рис. 5. Заболеваемость острым средним отитом детей в возрасте до 14 лет (на 100 тыс. населения, 2009–2016 гг.) в Российской Федерации

Fig. 5. Morbidity with acute otitis media in children under 14 years old (in 100,000 people, 2009–2016 yrs)

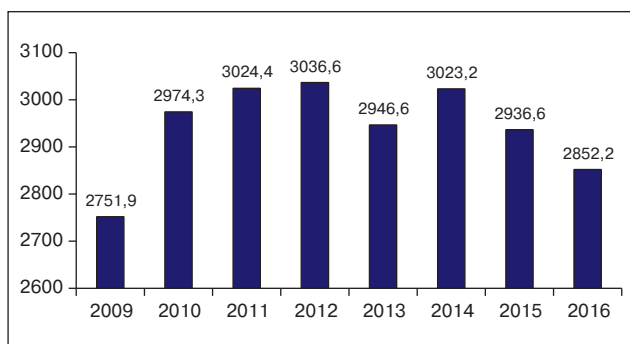
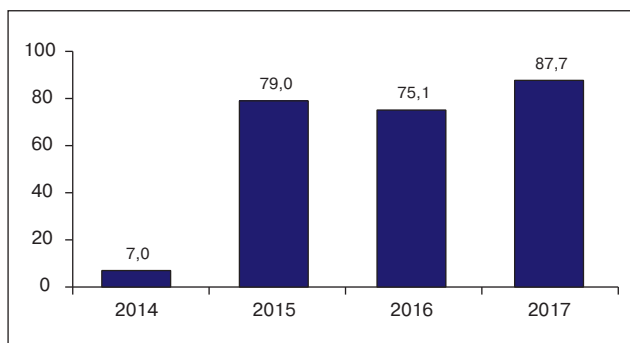


Рис. 6. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни в 2014–2017 гг. в Российской Федерации, % (данные формы № 5 2014–2017 гг.; формы № 6 среди младенцев первого года жизни 2016–2017 гг.)

Fig. 6. Pneumococcal vaccine coverage of infants in 2014–2017 yrs in Russian Federation, % (data from Form № 5 2014–2017 yrs, Form № 6 among infants 2016–2017 yrs)



Заболеваемость острым средним отитом

Заболеваемость острым средним отитом детей в возрасте до 14 лет в довакцинальный период, по данным за период наблюдения 2009–2014 гг., регистрировалась на уровне 3001,2 случая на 100 тыс. населения, однако с началом внедрения рутинной иммунизации младенцев против пневмококковой инфекции продемонстрировано снижение показателя к 2016 г. до 2852,2 (рис. 5).

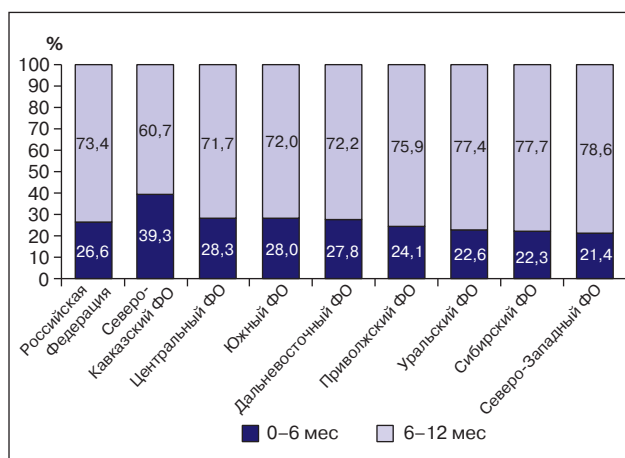
Дополнительные результаты исследования Охват вакцинацией

Анализ охвата профилактическими прививками против пневмококковой инфекции за последние 3 года свидетельствует о наметившемся росте доли вакцинированных младенцев первых лет жизни в РФ (рис. 6). За первый неполный 2014 г. внедрения вакцины в рутинную практику в России было привито 133 тыс. младенцев, в 2015 г. — 1,5 млн, в 2016–2017 гг. ежегодно вакцинировались в среднем по 1,8 млн детей (форма № 5, 2014–2016 гг., форма № 6, 2016–2017 гг.). Наибольший с момента начала вакцинации уровень (87,7%) охвата прививками против пневмококковой инфекции среди детей первого года жизни удалось обеспечить в 2017 г.

Стоит подчеркнуть, что в 2017 г. большинство детей (73,4%) независимо от территориальной принадлежности были привиты во втором полугодии жизни, тогда как первая вакцинация в соответствии с национальным календарем профилактических прививок должна быть осуществлена в возрасте 2 мес жизни (рис. 7) [12]. Охват прививками против пневмококковой инфекции необходимой общецелевой группы младенцев первых 6 мес жизни в целом по стране составил лишь 31%.

Рис. 7. Доля детей в возрасте от 0 до 1 года, привитых против пневмококковой инфекции в возрасте 0–6 мес и 6 мес–11 мес 29 сут в Российской Федерации, %, 2017 г.

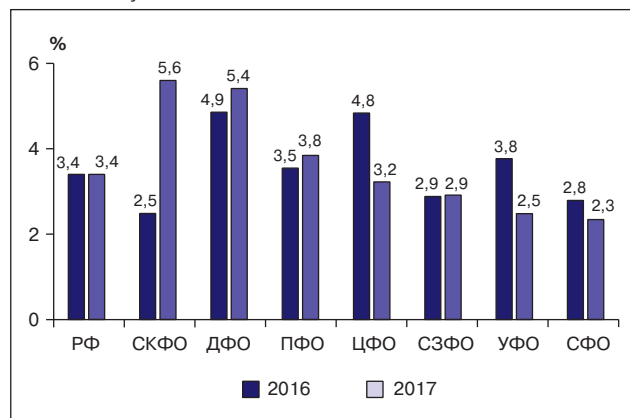
Fig. 7. Percentage of infants vaccinated with PVC at the 0–6 months age and 6 months–11 months 29 days age in Russian Federation, %, 2017



Примечание. Расчет числа детей, получивших вакцинацию против пневмококковой инфекции в возрасте 0 мес–5 мес 29 сут, проводился путем вычисления разности числа детей, вакцинированных в возрасте 0 мес–11 мес 29 сут и 6 мес–11 мес 29 сут.

Note. Estimation of the number of children vaccinated with PVC at the age from 0 months to 5 months 29 days was carried out by calculation the difference between numbers of children vaccinated at the age from 0 months to 11 months 29 days and children vaccinated at the age from 6 months to 11 months 29 days.

Рис. 8. Доля младенцев первого года жизни, не привитых против пневмококковой инфекции по причине медицинских отводов, по федеральным округам Российской Федерации, %, 2016–2017 гг.
Fig. 8. Percentage of infants unvaccinated with PVC due to medical exemptions in federal districts of Russian Federation, %, 2016–2017 yrs



Медицинские отводы и отказы от вакцинации

Под предлогом медицинских отводов и отказов в 2016 г. среди младенцев в возрасте до 1 года остались непривитыми 9,3% (из них по причине отводов 3,4%), в 2017 г. — 8% (3,4% соответственно) (рис. 8, 9). В ряде федеральных округов проблема стоит особенно остро. В 2017 г. число медицинских отводов от вакцинации наиболее значимо выросло в Северо-Кавказском (на 3,1%), Дальневосточном (на 0,5%) и Приволжском (на 0,3%) федеральных округах (см. рис. 8). В остальных субъектах данный показатель снизился или остался на прежнем уровне.

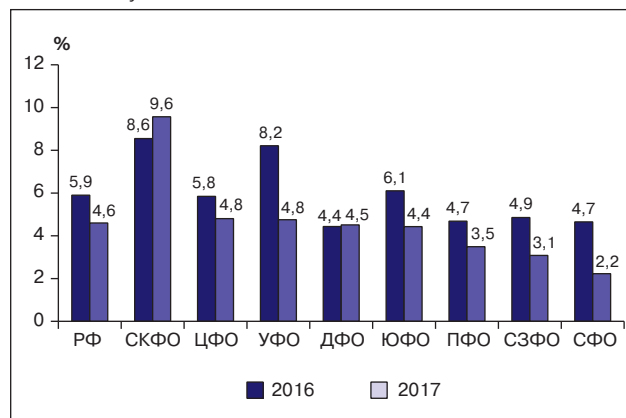
Доля непривитых детей против пневмококковой инфекции по причине отказов родителей в 2017 г. сократилась в большинстве федеральных округов (см. рис. 9). Число субъектов с высоким уровнем отказов от пневмококковой вакцинации (10%) уменьшилось более чем вдвое — с 14 в 2016 г. до 6 в 2017. Лишь в Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО уровень «отказников» вырос за 2017 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Несмотря на сохраняющуюся в 2011–2017 гг. тенденцию роста заболеваемости внебольничными пневмониями среди детского населения, для детей первых 2 лет жизни, относящихся к вакцинированной популяции, характерно замедление темпа прироста уровня заболеваемости в сравнении с детьми старших возрастных групп. Свидетельством эффективности проводимой в течение 3 лет рутинной вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции стало снижение смертности от пневмоний неустановленной этиологии на 35% среди детей первого года жизни и на 30% среди детей в возрасте 1–2 лет. Кроме того, за поствакцинальный период зафиксировано снижение заболеваемости острым средним отитом среди детей до 14 лет. Результаты стали возможны вследствие достигнутого за 2015–2017 гг. высокого уровня охвата прививками 13-валентной ПКВ в рамках национального календаря профилактических прививок. Однако проводимую на территории РФ массовую вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции отличают несвоевременность и позднее начало. Одной

Рис. 9. Доля младенцев первого года жизни, не привитых против пневмококковой инфекции по причине отказов от вакцинации, по федеральным округам Российской Федерации, %, 2016–2017 гг.
Fig. 9. Percentage of infants unvaccinated with PVC due to refusals to vaccinate in federal districts of Russian Federation, %, 2016–2017 yrs



из значимых причин этого необходимо признать проблему медицинских отводов и отказов от профилактических прививок.

Ограничения исследования

Оценка эффективности вакцинопрофилактики и анализа охвата прививками с применением статистических форм учета, хотя и признается обязательным и основным методом контроля проведения вакцинации, однако не отражает фактической привитости и защищенности населения [18]. У привитого человека в силу различных факторов (качество вакцины, иммунный ответ конкретного человека и множество других) необходимый уровень иммунного ответа мог быть не достигнут. По этим причинам количество иммунологически «защищенных» чаще всего ниже числа вакцинированных.

Значимой проблемой анализа эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в РФ является неполнота регистрации и этиологической расшифровки всех форм пневмококковых заболеваний, и в частности внебольничных пневмоний. Согласно клиническим рекомендациям по внебольничной пневмонии и СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний», проведение микробиологических исследований рекомендовано только при пневмониях тяжелого течения и у госпитализированных пациентов [20]. В результате, несмотря на наличие в формах статистического наблюдения информации о заболеваемости бактериальными внебольничными пневмониями, использовать ее для оценки эффективности вакцинопрофилактики можно весьма ограниченно. Кроме того, верификация пневмококковой этиологии внебольничной пневмонии среди детей в возрасте от 1 года до 2 лет не проводилась на протяжении всего периода наблюдения (2011–2017 гг.) в 32 субъектах России (неопубликованные данные, предоставлены Н.И. Брико). При лечении внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях микробиологические исследования рутинно не проводятся, т.к. считаются недостаточно информативными [21], не оказывают существенного влияния на тактику лечения и прогноз [20], что и приводит к низкому уровню этиологической расшифровки внебольничных пневмоний [22, 23]. В связи

с этим становится невозможным использование анализа уровня заболеваемости пневмонией пневмококковой этиологии в качестве основного критерия эффективности универсальной иммунизации против пневмококковой инфекции. Возможно, именно этим фактом объясняются отсутствие положительного результата вакцинопрофилактики и рост показателя заболеваемости внебольничными пневмониями в некоторых субъектах, несмотря на задокументированные успехи вакцинации против пневмококковой инфекции.

Интерпретация результатов исследования

Важное значение для оценки эффективности рутинной вакцинации имеет оценка уровня заболеваемости пневмонией пневмококковой этиологии. Однако до сих пор в практике отечественного здравоохранения этиологическая диагностика внебольничной пневмонии, проводимая в соответствии с МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», представляет определенные трудности, в том числе в связи со сложностями лабораторной диагностики, вследствие чего уровень этиологической расшифровки крайне низкий [24, 25].

В частности, если в РФ в 2011 г., по данным Роспотребнадзора, была установлена вирусная либо бактериальная природа в 46% всех случаев внебольничной пневмонии, то в последующие годы она постоянно снижалась, и в 2017 г. доля внебольничной пневмонии с установленной этиологией составляла лишь 29%. При этом если в среднем по РФ заболеваемость пневмококковой пневмонией среди детей до 1 года не превышала 15 на 100 тыс. населения, то в субъектах, осуществляющих расшифровку, данный показатель в отдельные годы достигал 200–240 на 100 тыс. населения.

Проблема нерасшифрованной этиологии внебольничной пневмонии, а также других форм пневмококковых заболеваний значимо осложняет возможности мониторинга эпидемиологии пневмококковой инфекции и оценки эффективности проводимой рутинной вакцинации младенцев. Поэтому действующая система эпидемиологического мониторинга требует совершенствования и модернизации лабораторно-диагностической службы, внедрения дополнительных систем и программ наблюдения за эпидемическим процессом пневмококковой инфекции. В частности, во Франции с целью оценки влияния ПКВ, внедренной в рутинный график иммунизации в 2003 г., было установлено несколько систем наблюдения за различными формами болезней пневмококковой этиологии и носительством возбудителя [4]. Это позволило не только установить эффективность выбранной схемы вакцинации в отношении пневмококковых заболеваний, но и определить необходимость перехода на ПКВ большей валентности вследствие смены серотипов пневмококка.

Одним из ведущих объективных критериев эффективности вакцинации являются показатели эпидемиологической эффективности, демонстрирующие снижение уровня заболеваемости вакцинопредотвратимой инфекцией и ее последствий (смертность, осложненная заболеваемость, госпитализация) в результате проведения иммунизации [18].

В свою очередь, на результаты эффективности вакцинации значимое влияние оказывают своевременность и охват прививками. Показатели охвата не только характеризуют качество проводимой вакцинопрофилактики,

но и позволяют косвенно оценить состояние популяционного иммунитета, поскольку именно высокий охват способствует реализации эффекта проводимой вакцинации не только среди вакцинированных младенцев, но и среди непривитой популяции (популяционный эффект) [25].

Однако, несмотря на достигнутый высокий охват за 3 года внедрения пневмококковой вакцинации в рутинную схему прививок РФ, несвоевременное ее начало оставляет значительную долю незащищенных младенцев, снижая, таким образом, эффективность проводимой вакцинопрофилактики.

Именно младенцы первых лет жизни являются наиболее уязвимой группой для инфицирования вследствие недостаточно развитой иммунной системы для борьбы с капсульными респираторными бактериальными возбудителями (пневмококк, гемофильная инфекция, менингококк) [6]. Наиболее высокую опасность для младенцев представляет пневмококковый менингит, пик заболеваемости которым приходится на возраст 3–8 мес жизни. Менингит пневмококковой этиологии для детей первого года имеет наиболее тяжелые последствия. Смертность от пневмококкового менингита среди детей раннего возраста, по разным данным, составляет от 26–30 до 59%, частота неврологических осложнений регистрируется значимо выше, чем в среднем в популяции, и достигает 30% и более [26].

Исследование вакцинального анамнеза у детей до двухлетнего возраста с инвазивными формами пневмококковых заболеваний, проведенное в Германии в 2006–2015 гг., позволило установить значимость своевременности и полноты рекомендованной схемы вакцинации ПКВ [2]. Большинство случаев инвазивных пневмококковых заболеваний имели место у непривитых или частично вакцинированных детей. Соблюдение рекомендованного графика вакцинации, как предполагают авторы, могло бы предотвратить большинство этих случаев.

Среди наиболее вероятных причин как несвоевременной (отложенной) вакцинации, так и необоснованных медотводов и отказов от вакцинации является проблема доверия к вакцинации. По мнению большинства экспертов, именно приверженность населения к программам вакцинации имеет решающее значение как для поддержания высоких показателей охвата, так и для достижения значительной эффективности проводимой иммунизации [27]. Разумеется, что восприятие общественностью вакцинации находится в прямой зависимости от степени приверженности к вакцинации самого врачебного сообщества. В частности, проведенное ранее анкетирование родителей, пришедших на вакцинацию с детьми в 2017 г., показало, что наибольшее доверие у большинства (91%) вызывает информация о необходимых прививках, полученная именно от медицинских специалистов [28]. При этом на негативные отзывы о вакцинации, услышанные от врачей, указали 39% опрошенных, причем в 3% случаев именно врачи отговаривали своих пациентов от проведения прививки.

В связи с этим важно подчеркнуть, что в целях достижения максимального эффекта от рутинной пневмококковой иммунизации следует особое внимание уделять вопросам информирования населения о необходимости своевременной иммунизации против пневмококковой вакцинации. Особо важное значение имеет повышение профессионального уровня врачей-педиатров по вопро-

сам вакцинопрофилактики, что требует организации и усовершенствования подготовки медицинских кадров как на этапе студенческого образования, так и в дальнейшем, регулярного повышения квалификации практикующих педиатров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции в национальный календарь профилактических прививок способствовало сокращению на 1/3 уровня смертности детей первых 2 лет жизни от внебольничных пневмоний, а также снижению заболеваемости острыми средними отитами. За первые 3 года охват пневмококковой вакциной достиг 87% в большинстве субъектов страны. Однако большинство детей (73%) привито несвоевременно, что представляет собой упущенные возможности вакцинопрофилактики. С целью достижения значимого уровня эффективности от внедрения ПКВ в рутинный график иммунизации младенцев следует уделить большое внимание разработке мероприятий, направленных на поддержание высокого охвата прививками во всех субъектах РФ и своевременное их введение, сокращение уровня необоснованных медотводов и отказов от вакцинации. Несовершенство системы учета и лабораторной диагностики внебольничной пневмонии является важной причиной недостаточного контроля за эффективностью проведения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, что требует модернизации эпидемиологического надзора за внебольничными пневмококковыми пневмониями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний

Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

М. В. Федосеенко — получение гонораров от компаний Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD за чтение лекций.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., AstraZeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / “PPD Development LLC (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Marina V. Fedoseenko — receives fees from Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD companies for lecturing.

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

ORCID

Н. И. Брико

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

В. А. Коршунов

<http://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Л. С. Намазова-Баранова

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

А. А. Баранов

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

Ю. В. Лобзин

<http://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Н. А. Костенко

<http://orcid.org/0000-0001-6290-6586>

М. В. Федосеенко

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

Е. А. Вишнёва

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- VIEW-hub. Current Dosing Schedule [cited 2019 March 11]. Available from: <http://view-hub.org/viz/?YXBwaWQ9MSZpbmRpY2F0b3JpZD01NSZvdmVybGF5aWQ9NA>.
- Van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161257. doi: 10.1371/journal.pone.0161257.
- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e744–757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
- Hughes D, Andersson DI. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):374–391. doi: 10.1093/femsre/fux004.
- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Global, regional, and national burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in children in the era of conjugate vaccines: updated estimates from 2000–2015. *Submitted Publ.*; 2017.
- Brooks LR, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention. *Front Immunol*. 2018;9:1366. doi: 10.3389/fimmu.2018.01366.
- who.int [Internet]. Executive summary SAGE October 2017. Pneumococcal Conjugate Vaccine Session [cited 2017 Dec 24]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf.
- Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;121(2):253–260. doi: 10.1542/peds.2007-0619.
- CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(36):893–897.
- CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — Eight States, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(6):144–148.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32–41. doi: 10.1086/648593.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 № 125н «Об усовершенствовании национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемиическим показаниям». [Order № 125n Ministry Of Health

Russia «Ob usovershenstvovanii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i privivok po epidemicheskim pokazaniyam», dated 2014 March 21. (In Russ.) Доступно по: <https://rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>. Ссылка активна на 15.01.2019.

13. Резолюция заседания Экспертного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 614–616. [Resolution of conference of advisory panel on pneumococcal disease and vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6): 614–616. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1678.

14. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие для врачей. — М., 2013. — 278 с. [Briko NI, Simonova EG, Kostinov MP, et al. *Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infektsii*. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachei. Moscow, 2013. 278 p. (In Russ).]

15. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 28.01.2014 № 52 «Об утверждении статистического инструментария для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками». [Order № 52 Federal state statistics service «Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya dlya organizatsii Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya za zabolevaemost'yu naseleniya infektsionnymi i parazitarnymi boleznyami i profilakticheskimi privivkami», dated 2014 January 28. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499072921>. Ссылка активна на 15.01.2019.

16. Методы оценки медико-демографической ситуации на популяционном уровне. Методические рекомендации. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 31 с. [Metody otsenki mediko-demograficheskoy situatsii na populyatsionnom urovne. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rosпотребнадзора, 2014. 31 p. (In Russ).]

17. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 21.07.2016 № 355 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». [Order № 355 Federal state statistics service «Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya dlya organizatsii Ministerstvom zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya v sfere okhrany zdorov'ya», dated 2016 July 21. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456010689>. Ссылка активна на 15.01.2019.

18. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики // *Лечащий врач*. — 2012. — № 10. — С. 57–64. [Briko NI. Otsenka kachestva i effektivnosti immunoprofilaktiki. *Practitioner*. 2012;(10):57–64. (In Russ).]

19. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 16.09.2016 № 518 «Об утверждении статистического инструментария для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за профилактическими прививками против инфекционных заболеваний». [Order № 518 Federal state statistics service «Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya dlya organizatsii Federal'noy sluzhboy po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya za profilakticheskimi privivkami protiv infektsionnykh zabolevaniy», dated 2016 September 16. (In Russ).] Доступно по: <http://mpraktik.ru/prikaz-rossata-ot-16-09-2016-518-statisticheskoe-nablyudenie-zaprofilakticheskimi-privivkami-protiv-infektsionnykh-zabolevaniy/>. Ссылка активна на 15.01.2019.

20. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013 № 62 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний». [Decree Chief state sanitary doctor of the Russian Federation № 62 «Ob utverzhdenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.1.2.3116-13 «Profilaktika vnebol'nichnykh pnevmoniy» dated 18 November 2013. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499059987>. Ссылка активна на 15.01.2019.

21. Горбич О.А. Эпидемиологическая характеристика и профилактика внебольничных пневмоний у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Минск, 2018. — 24 с. [Gorbich OA. *Epidemiologicheskaya kharakteristika i profilaktika vnebol'nichnykh pnevmonii u detei*. [dissertation abstract] Minsk, 2018. 24 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009694144>. Ссылка активна на 15.01.2019.

22. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации [интернет]. — М., 2018. [Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Mezhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii. *Vnebol'nichnaya pnevmoniya*. Klinicheskie rekomendatsii [internet]. Moscow, 2018. (In Russ).] Доступ по ссылке http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/?clear_cache=Y. Ссылка активна на 15.01.2019.

23. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 39 с. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonij. Metodicheskie ukazaniya. Moscow: Federalnyy centr gigieny i ehpidemiologii Rosпотребнадзора, 2014. 39 p. (In Russ).]

24. Голоднова С.О. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2016. — 29 с. [Golodnova SO. *Sovershenstvovanie epidemiologicheskogo nadzora i kontrolya za vnebol'nichnymi pnevmokokkovymi pnevmoniyami*. [dissertation abstract] Moscow, 2016. 29 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006649864>. Ссылка активна на 15.01.2019.

25. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 58–74. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Theoretical background and real results: a data review on vaccine prevention of pneumococcal infection in the world. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):58–74. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.

26. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.; Союз педиатров России. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы. Руководство для врачей. М.: Педиатр, 2016. — 203 с. [Il'ina SV, Namazova-Baranova LS, Baranov AA; Soyuz pediatrov Rossii. *Vaktsinatsiya dlya vseh: prostye otvety na neprostyle voprosy*. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Pediatr, 2016. 203 p. (In Russ).]

27. Larson H, Fiqueredo A, Karaflakis E, Rawal M. State of vaccine confidence in the EU 2018 [internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2018_vaccine_confidence_en.pdf.

28. Гайворонская А.Г., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., и др. Результаты анализа анкетирования родителей по вопросам вакцинопрофилактики // XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»; Февраль 17–19, 2017; Москва. [Gaivoronskaya AG, Fedoseenko MV, Kalyuzhnaya TA, et al. *Rezultaty analiza anketrovaniya roditel'ei po voprosam vaktsinoprofilaktiki*. (Conference proceedings) XIX Kongress pediatrov Rossii s mezhnunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii»; 2017 February 17–19; Moscow. (In Russ).]

Н.Б. Лазарева¹, Е.В. Ших¹, Е.В. Реброва¹, А.Ю. Рязанова²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии

Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 21.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Полипрагмазия как причина ятрогении является серьезной проблемой здравоохранения как в мире, так и, предполагаемо, в России. Клинически полипрагмазия проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций, а также значительным увеличением расходов на цели здравоохранения. Единого определения полипрагмазии в педиатрической практике не существует. При этом обычно учитывают количество и продолжительность приема лекарств, классы лекарственных препаратов, пригодность лекарств, состояние здоровья и клинические условия. Актуальным остается изучение связи существующих моделей назначения лекарственных препаратов с возникновением нарушений здоровья у детей. В обзоре изложены результаты современных исследований по этой проблеме.

Ключевые слова: полипрагмазия, дети, педиатрия, безопасность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

(Для цитирования: Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Стремительный прогресс в создании и применении огромного числа лекарственных препаратов (ЛП), с одной стороны, позволяет повысить эффективность лечения, а с другой — способен нанести значительный вред здоровью пациентов вследствие развития нежелательных лекарственных реакций. В настоящее время полипрагмазия как результат ятрогении является серьезной проблемой здравоохранения, обусловленной снижением эффективности проводимой фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций, а также значительным увеличением расходов на цели здравоохранения — как государственных, так

и личных средств. В отличие от гериатрической практики, работ, посвященных детской полипрагмазии, крайне мало. Однако имеющиеся на настоящий момент данные заставляют задуматься о широком распространении данного явления, особенно среди госпитализированных пациентов [1].

ПОЛИПРАГМАЗИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИНОЛОГИИ

Термин «полипрагмазия» (polypragmasia, от греч. poly — много, pragma — предмет, вещь; или в зарубежной литературе — polypharmacy, от греч. poly — много, pharmacy — лекарство) впервые появился в медицин-

Natalia B. Lazareva¹, Evgenia V. Shikh¹, Ekaterina V. Rebrova¹, Anastasia Yu. Ryazanova²¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions

The polypharmacy as the reason of iatrogeny is topical problem of health care both in Russia and in the world. Clinical aspects of polypharmacy come out as pharmacotherapy efficiency decrease and development of severe adverse drug effects as well as health care cost increase. There is no uniform definition of polypharmacy in pediatric practice. However quantity and duration of medicine administration, medicine class, medicine eligibility, medical conditions and clinical conditions are usually considered. The correlations between existing medicines prescription models and health problems in children appears relevant. The results of recent researches on this problem are presented in the review.

Key words: polypharmacy, children, pediatrics, safety, medicines, pharmacoepidemiology.

(For citation: Lazareva Natalia B., Shikh Evgenia V., Rebrova Ekaterina V., Ryazanova Anastasia Yu. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (3): 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039)

ской литературе более 150 лет назад. В то время его относили исключительно к многокомпонентным прописям ЛП [2, 3]. В каталог естественнонаучной литературы с индексацией MeSH (Medical Subject Headings, медицинские предметные рубрики) базы данных Национальной медицинской библиотеки США Medline термин «polypharmacy» был включен лишь в 1997 г. [4], и с тех пор нередко используется в литературе с различными смысловыми значениями и определениями.

Часто под «полипрагмазией» или «полифармацией» подразумевают одновременное назначение пациенту до пяти и более ЛП. В частности, в систематическом обзоре N. Masnoon и соавт. (2017) были проанализированы англоязычные статьи по проблеме определения «полипрагмазии», опубликованные в период с 2000 по 2016 г. Из 1156 статей по данной теме 110 были включены в анализ. Было показано, что почти в половине работ (46%) под «полипрагмазией» понимали назначение именно ≥ 5 ЛП [5]. В приказе Министерства здравоохранения РФ № 575н от 2 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» в пункте 6 прописано, что в случае необходимости одномоментного назначения больному ≥ 5 наименований ЛП или > 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) следует направить больного на консультацию к клиническому фармакологу [6].

Принимая во внимание тот факт, что полипрагмазия часто приводит к межлекарственным взаимодействиям и развитию неблагоприятной побочной реакции, с одной стороны, а также то, что зачастую одновременное назначение нескольких ЛП может быть выгодно в плане клинической эффективности, на наш взгляд, правомерной с точки зрения клинической фармакологии выглядит определение, предложенное Д. Сычёвым и соавт., что полипрагмазию следует определять как «одновременное необоснованное назначение большого количества лекарств» [1]. Считаем, что данное определение может быть актуальным в педиатрической практике.

Полипрагмазию классифицируют как обоснованную и необоснованную [1]. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтического эффекта назначается несколько ЛП с постоянным мониторингом их эффективности и безопасности. При необоснованной полипрагмазии используют препараты разных групп, способных вступать в межлекарственное взаимодействие и вызывать тяжелые нежелательные лекарственные реакции; мониторинг фармакологических эффектов не проводится, что чаще встречается при самолечении. Некоторые авторы классифицируют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2–4 ЛП), большую (одновременное назначение 5–9 ЛП) и чрезмерную (одновременное назначение 10 ЛП и более) [1].

Выделяют «рациональную» полипрагмазию, основанную на клинических доказательствах, полученных в ходе крупных фармакоэпидемиологических исследований. Однако и в этом случае полипрагмазия должна тщательно контролироваться на предмет безопасности из-за сохраняющегося высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций. То же самое можно сказать и о многих хронических заболеваниях в педиатрии. Тем не менее для многих вариантов комбинированной терапии, в том числе прописанной в клинических рекомендациях, недостаточно доказательств безопасности.

Известно, что для клинических исследований новых ЛП достаточно изучения их применения в виде монотерапии. Как следствие, мы часто не знаем о влиянии комбинированной терапии на течение заболевания и прогноз. Эта неопределенность еще более усиливается в педиатрической практике, где не хватает исследований эффективности и безопасности применения ЛП. Несмотря на имеющуюся неопределенность в безопасности ЛП у детей, потребление ЛП в педиатрической практике растет. Полипрагмазия является «нормой» для госпитализированных младенцев и детей [7]. В 2002 г. в США был принят Закон о наилучших ЛП для детей (Best Pharmaceuticals for Children Act), основной целью которого является уменьшение количества врачебных ошибок, в том числе связанных с одновременным назначением большого числа ЛП госпитализированным детям [8].

Несмотря на широкое распространение проблемы, пока нет единого определения полипрагмазии в педиатрической практике [9–11]. При диагностировании полипрагмазии обычно учитываются такие факторы, как количество и продолжительность приема лекарств, классы ЛП, пригодность лекарств, состояние здоровья и клинические условия, что приводит к различным трактовкам [12]. Так, H. Chen и соавт. при изучении применения психотропных препаратов в амбулаторной педиатрической практике под полипрагмазией подразумевали одновременное применение ≥ 2 препаратов, классифицируя полипрагмазию по длительности одновременного применения ЛП (более 14, 30, 60 и 90 сут) [9]. J. Feinstein и соавт., анализируя страховые выплаты по государственной программе США Medicaid в амбулаторной педиатрической практике, по количеству назначаемых ЛП выделяли низкую полипрагмазию (low polypharmacy, 2–5 ЛП), среднюю (medium, 5–9) и высокую (high, более 10), а также по длительности курса одновременного назначения ЛП выделяли краткосрочную (1–30 сут) и длительную (более 30 сут) полипрагмазию [13].

Отсутствие консенсуса в отношении семантики и определений полипрагмазии в педиатрии вызывает нарастающий интерес исследователей и врачей к дальнейшему изучению данной проблемы. P. Bakaki и соавт. в 2018 г. провели систематический обзор с целью описания определений и терминологии детской полипрагмазии [12]. Были проанализированы базы данных Medline, PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Cochrane CENTRAL и Web of Science Core Collection. Из 4398 статей, посвященных детской полипрагмазии, авторы включили в обзор 363 исследования: 324 (89%) работы учитывали число одновременно применяемых ЛП, из них в 131 (36%) отмечена длительность одновременного приема ЛП, тогда как в 162 (45%) явно ее не определяли. В 295 (81%) исследованиях полипрагмазию определяли как назначение ≥ 2 ЛП, что существенно отличает педиатрическую полипрагмазию от определений, встречающихся в общей врачебной практике, в особенности в гериатрии, где в основу определения заложено, как уже упоминалось выше, одновременное применение ≥ 5 ЛП [5]. К наиболее распространенным комплексным определениям педиатрической полипрагмазии относились следующие: ≥ 2 одновременно применяемых в течение суток ЛП ($n = 41$); ≥ 2 одновременно применяемых ЛП в течение 31 сут ($n = 15$); ≥ 2 последовательных назначений ЛП в течение одного года ($n = 12$) [12]. В проанализи-

рованных в систематическом обзоре исследованиях использовались различные термины для описания полипрагмазии, такие как «полифармация» (polypharmacy), «политерапия» (polytherapy), «комбинированная фармакотерапия» (combination pharmacotherapy), «среднее количество» (average number) и «сопутствующие лекарства» (concomitant medications). Наиболее часто используемыми терминами были «комбинация» (46%, $n = 166$), «политерапия» (46%, $n = 165$), «полифармация» (40%, $n = 144$), «множественное назначение ЛП» (37%, $n = 133$) и «среднее количество ЛП» (34%, $n = 124$). «Среднее количество» ЛП обычно использовалось для описания полипрагмазии в ситуациях, когда рассматривалось большое количество ЛП, особенно в условиях стационара или при лечении множественных сопутствующих заболеваний. Термин «политерапия» чаще использовался при изучении фармакотерапии детской эпилепсии; в детской психиатрии и при изучении соматических заболеваний чаще использовали термин «полипрагмазия». Доля научных исследований, использующих термины «полипрагмазия» и «среднее число», со временем увеличилась, в то время как использование «совместного назначения/совместного лечения» — уменьшилось. Авторы проанализировали 162 исследования, которые предложили более 200 различных вариантов определений полипрагмазии в тексте. На основании полученных данных был сделан вывод, что отсутствие единого определения или терминологии затрудняет оценку качества медицинской помощи в отношении безопасности и эффективности полипрагмазии в педиатрии и указывает на необходимость стандартизации в этих вопросах [12]. Авторы систематического обзора рекомендовали указывать точное количество ЛП, а также продолжительность приема ЛП и способ назначения (параллельно или последовательно) в исследованиях, посвященных детской полипрагмазии. В качестве определения полипрагмазии в педиатрической практике авторы предлагают следующее: «Полипрагмазия — назначение или одновременный прием двух или более различных ЛП как минимум на один день» [12].

ФАКТОРЫ РИСКА ПОЛИПРАГМАЗИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

К основным факторам риска полипрагмазии относятся:

- социодемографические: возраст пациента (особенно 85 лет и старше), европеоидная раса, наличие высшего образования;
- состояние здоровья: коморбидность, хронические заболевания (артериальная гипертензия, анемия, бронхиальная астма, стенокардия, дивертикулит, артрит, подагра, сахарный диабет и др.);
- доступность системы здравоохранения: проблемы преемственности и согласованности при назначении и применении лекарственных средств (ЛС) [14].

Известно, что при использовании 5 ЛП и менее частота нежелательных лекарственных реакций не превышает 5%, а при применении 6 ЛП и более она резко увеличивается — до 25% [15]. От 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛП являются потенциально опасными и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам [16].

Одновременное назначение большого количества ЛП наиболее часто встречается у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Так, в палате интенсивной терапии кардиологического профиля, по данным локаль-

ного исследования, на одного пациента в среднем приходилось 14,4 ЛП в день. Более 5 ЛС одновременно принимали 98,1% пациентов, больше 10 — 79,2% больных. В отделении общетерапевтического профиля на одного пациента в среднем приходилось 6,5 ЛП. Более 5 ЛС принимали 42,1% пациентов, больше 10 — 10,5%. Среднее количество препаратов на одного пациента хирургического профиля составило 6,0. Больше 5 ЛС одновременно получали 52,6% пациентов [17, 18].

Проблема полипрагмазии достаточно широко освещена в гериатрической практике, так как пациенты пожилого возраста страдают, как правило, несколькими хроническими заболеваниями, требующими назначения нескольких ЛП. Однако, в последнее время одновременное применение большого количества ЛП в педиатрической практике встречается все чаще, что может быть связано как с попыткой достижения клинической эффективности при лечении сложных и сочетанных патологий, так и с неблагоприятными последствиями в дальнейшем, такими как развитие нежелательных лекарственных реакций, межлекарственные взаимодействия, госпитализации, низкая комплаентность к терапии, высокая стоимость лечения [12].

Дети с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как астма, эпилепсия или муковисцидоз, получают несколько препаратов одновременно согласно существующим клиническим рекомендациям по ведению таких пациентов: например, пациентам с муковисцидозом могут назначаться панкреатические ферменты, поливитамины, антибиотики, противовоспалительные средства, бронхо- и муколитики [19]. Хотя эти пациенты будут получать комбинированную терапию практически постоянно, данные схемы лечения документируются соответствующим образом и отслеживаются для оптимального управления заболеванием [20].

ПРОБЛЕМА ПОЛИПРАГМАЗИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

C. Feudtner и соавт. изучали частоту назначения ЛП у госпитализированных пациентов детского возраста в США на основании двух крупных баз данных. Первая содержит информацию исключительно из детских стационаров (52 стационара, 491 451 госпитализаций, 365 868 детей), вторая — данные многопрофильных стационаров (411 стационаров, 260 740 госпитализаций, 221 559 детей) [21]. Обе базы данных охватывают 19,9% всех госпитализаций детей в США за 2006 год. Подобные базы данных позволяют проводить оценку эффективности и безопасности комбинированной фармакотерапии при сохранении информации о сроках и схемах назначения ЛП в течение госпитализации, тяжести течения заболевания и развитии осложнений, которые предшествуют или, наоборот, следуют за воздействием ЛП. Согласно полученным данным, среднее количество ежедневного назначения ЛП в стационаре на одного ребенка варьирует от 3 до 9, при длительных сроках госпитализации количество ЛП, назначаемых за время одной госпитализации, составляет от 21 до 42. Эти цифры меняются в зависимости от возраста ребенка, типа больницы и тяжести заболевания [21]. Наиболее часто детям всех возрастных групп назначали препараты для инфузионной терапии и растворы электролитов: их получали до 80% госпитализированных детей. На втором месте по часто-

те применения — антимикробные препараты (до 71% у детей до 1 года в педиатрических стационарах). Более 50% детей в возрасте 10–17 лет получали ненаркотические анальгетики/антипиретики, а также опиоидные анальгетики. Младенцам в специализированных детских стационарах наиболее часто назначали гепарин (42,9%), парацетамол (40,6%) и ампициллин (31,0%), в многопрофильных стационарах — ампициллин (38,9%), витамин К (31,0%) и эритромицин (29,8%) [21]. При анализе назначений ЛП в разных стационарах были выявлены существенные различия как в частоте назначений ЛП, так и в их структуре. Так, например, в одном из специализированных детских стационаров анализ назначений у 32 484 детей показал, что наиболее часто применялись парацетамол (40,5% пациентов), мидазолам (26,0%), морфин (24,4%), сальбутамол (22,4%), парацетамол+кодеин (22,4%), цефазолин (16,7%), ондансетрон (15,7%), ранитидин (15,1%) и ибупрофен (10,1%). Суммарно по всем стационарам наиболее часто назначались парацетамол (14,7% пациентов), лидокаин (11,0%), ампициллин (8,0%), гентамицин (6,6%), фентанил (6,6%), ибупрофен (6,3%), морфин (6,2%), ондансетрон (6,2%), цефтриаксон (5,6%) и сальбутамол (5,1%) [21]. Число одновременно назначенных ЛП при поступлении (1 сут госпитализации) и у пациентов, остающихся на стационарном лечении (30 сут госпитализации), а также кумулятивное число назначений всех ЛП с различными международными непатентованными наименованиями представлено в табл. [21].

Чрезвычайно высокий уровень полипрагмазии, описанный в исследовании С. Feudtner и соавт., поднимает вопросы безопасности пациентов, учитывая связь между полипрагмазией и развитием нежелательных лекарственных реакций [21–23]. Представляется необходимым проведение исследований безопасности применения комбинаций ЛП, наиболее часто назначаемых госпитализированным детям, особенно пациентам в отделениях интенсивной терапии, а также при сочетанных и тяжелых хронических заболеваниях, когда риск полипрагмазии наиболее высок. Кроме того, С. Feudtner и соавт. показали большую гетерогенность в количественном и качественном составе назначаемых ЛП, что позволяет предположить избыточное назначение большего количества ЛП и дает направление в отношении

разработки мер по уменьшению частоты полипрагмазии в детских стационарах [21–23].

М. Gogou и соавт. опубликовали результаты анализа терапии 163 детей, госпитализированных в университетскую клинику в Греции в 2017–2018 гг. с заболеваниями бронхолегочной системы [24]. За период госпитализации пациентов рассчитывали общее число назначенных препаратов. Полипрагмазия определялась как назначение свыше 7 ЛП и наблюдалась у 20,8% детей. Риск полипрагмазии не зависел от возраста и диагноза, но у детей с длительными сроками госпитализации частота полипрагмазии была выше [24].

В крупнейшем российском исследовании, посвященном оценке качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации, полипрагмазию определяли как использование двух или более препаратов, не соответствующих рекомендациям ВОЗ и национальным стандартам из-за недоказанной эффективности или повышения риска побочных эффектов. Анализ историй болезни показал, что самой главной проблемой является полипрагмазия, выявленная авторами исследования в 73–86% случаев в зависимости от региона. В отдельных лечебных учреждениях больному одновременно назначалось более 15–20 препаратов, при этом частота назначения нерациональной антибактериальной терапии (необоснованное назначение антибиотиков большинству госпитализированных детей, в том числе и при вирусных инфекциях) составляла в среднем 66% (61–77%), глюкокортикостероидов (в отсутствии признаков дыхательной недостаточности) — 17% (12–26%), инфузионной терапии — 30% (15–43%) [25].

Особого внимания заслуживает факт снижения частоты полипрагмазии с 76,5 до 21% после проведения обучающих мероприятий. В стационарах, где обучение среди медицинского персонала не проводилось, частота полипрагмазии оставалась неизменной [26, 27].

Р. Гудков в 2016 г. проводил анализ историй болезни 512 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных в соматические отделения областной детской клинической больницы г. Рязани [28]. При этом автор в работе применял термин «комедикация», описывая ее как получение пациентом каких-либо лекарственных средств не по поводу основного заболевания, или, другими словами, как прием медикаментов по поводу

Таблица. Распространенность полипрагмазии среди госпитализированных детей в США в 2006 г. [21]

Table. Incidence of polypharmacy among hospitalized children in USA in 2016 [21]

Показатели	Специализированные детские стационары		Детские отделения многопрофильных стационаров	
	Сроки госпитализации			
	1 сут	30 сут	1 сут	30 сут
Одновременно назначенные ЛП (младенцы)	4 (11)	4 (13)	3 (8)	3 (11)
Одновременно назначенные ЛП (дети ≥ 1 года)	5 (13)	9 (20)	5 (12)	6 (15)
Кумулятивное число назначений ЛП с различными МНН (младенцы)	4 (11)	25 (51)	3 (8)	21 (35)
Кумулятивное число назначений ЛП с различными МНН (дети 1 года и старше)	5 (13)	42 (66)	5 (12)	25 (57)

Примечание. Данные о числе назначенных ЛП представлены с указанием медианы (90-й перцентиль). ЛП — лекарственные препараты, МНН — международные непатентованные наименования.

Note. Data about the number of medication is presented with the indication of median (90th percentile). ЛП — medicines, МНН — international nonproprietary name.

сопутствующих заболеваний, симптомов или с профилактической целью. По данным анализа, в среднем за период госпитализации дети получили 3,85 препарата. Пять и более препаратов получали 18,8% пациентов. Средняя лекарственная нагрузка у детей с изолированной патологией составила 3,1 ЛП, с двумя патологиями — 3,72, более двух патологий — 4,43 ЛП за период госпитализации [28].

ПРОБЛЕМА ПОЛИПРАГМАЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Проблема полипрагмазии в педиатрической практике затрагивает не только стационарное звено, но и амбулаторную практику. Наибольшее число публикаций по вопросам полипрагмазии в амбулаторной педиатрической практике посвящено назначению психотропных ЛП детям с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройствами шизофренического спектра, тревожными расстройствами, биполярными нарушениями и расстройствами аутистического спектра.

S. Dosreis и соавт. изучали назначение психотропных препаратов 16 969 пациентам в возрасте до 20 лет с диагнозом психического заболевания или психического состояния в системе усыновления в 2003 г. За полипрагмазию принимали одновременное назначение ≥ 2 антипсихотиков в течение 30 и более суток. Было показано, что распространенность полипрагмазии варьировала от 19 до 24% в различных системах усыновления [29].

D. Spencer и соавт. ретроспективно проанализировали показатели полипрагмазии среди детей с расстройствами аутистического спектра за период с 2001 по 2009 г. К полипрагмазии относили одновременное назначение ≥ 2 классов ЛП в течение 30 и более суток. Среди 33 565 детей с аутизмом 64% пациентов получали 1 психотропное лекарство, 35% детей получали одновременно ЛП ≥ 2 классов, 15% назначались ЛП ≥ 3 классов одновременно [30]. Полипрагмазия чаще регистрировалась у детей более старшего возраста, а также у детей, посещавших психиатра, в том числе с признаками сопутствующих состояний (судороги, СДВГ, тревожность, биполярное расстройство или депрессия). Распространенными комбинациями классов были антидепрессанты и препараты для лечения СДВГ, антипсихотики и препараты для лечения СДВГ, антипсихотики и антидепрессанты и все три группы (антипсихотики, антидепрессанты и препараты для лечения СДВГ). У детей с полипрагмазией средняя продолжительность одновременного приема препаратов составила 346 сут [30].

Увеличение частоты назначения нейрорептиков второго поколения наряду с другими психотропными препаратами детям и подросткам вызывает повышенное беспокойство в связи с высоким риском развития метаболических нарушений [31]. В настоящее время имеются крайне ограниченные данные относительно использования нескольких лекарств для краткосрочного контроля острых психотических состояний. Американская академия детской и подростковой психиатрии (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP) заявляет, что «использование нескольких лекарств у пациентов с рефрактерностью к психотропным препаратам возможно при необходимости, но не было тщательно изучено, и врачи должны действовать с осторожностью». AACAP рекомендует избегать одновременного использования

нескольких психотропных препаратов из-за увеличения риска развития нежелательных лекарственных реакций и отсутствия доказательств в поддержку использования комбинированной терапии [32]. В результате анализа 15 исследований N. Toteja и соавт. установили, что распространенность полипрагмазии составляет в среднем 1 на 10–11 подростков, которые получали психотропные препараты [33].

J. Jureidini и соавт. анализировали исследования, в которых изучалась комбинированная фармакотерапия психических расстройств у детей и подростков. Среди всех комбинаций наиболее часто назначали центральный симпатолитический агент (например, клонидин) со стимулирующей терапией для лечения СДВГ: в настоящее время эта комбинация одобрена в США, тем не менее необходимы дальнейшие исследования других вариантов комбинированной фармакотерапии в детской психиатрии [34].

Данные о полипрагмазии непсихотропных препаратов в амбулаторной педиатрии в литературе встречаются еще реже. Так, C. Feinstein и соавт. проанализировали амбулаторные карты 242 230 детей в платной системе страхования, наблюдавшихся в течение не менее 12 мес в 2006–2008 гг. [35]. Одновременное назначение ≥ 2 ЛП хотя бы на 1 день наблюдалось у 35% детей. Среди пациентов с низкой полипрагмазией (одновременное назначение 2–4 препаратов) чаще всего встречалась комбинированная антимикробная терапия. Пациенты с более высокой глубиной полипрагмазии (более 5 препаратов) подвергались воздействию менее распространенных лекарств (психотропных, противосудорожных, сердечно-сосудистых, опиоидов). Из 47 972 пациентов, получавших ≥ 3 ЛП одновременно, 50% подвергались воздействию в течение < 15 сут, 25% — в течение 15–38 сут, 15% — в течение 39–111 сут, 10% — в течение 112–327 сут. Риск полипрагмазии был связан с увеличением возраста ребенка, наличием тяжелого хронического заболевания и чаще наблюдался у мальчиков [36].

Э. Землякова и соавт. в 2012 г. проводили анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами на основе данных 300 амбулаторных карт. Наиболее часто применяемыми препаратами у детей были противовирусные средства и иммуномодуляторы: их получали 97,1% пациентов. Одновременно с этим нестероидные противовоспалительные средства назначались 10% детей (парацетамол и Нурофен), муколитики (Лазолван, АЦЦ, бромгексин) — 15%, антигистаминные (Супрастин) — 4%. По данным анализа, 15% детей одновременно получали 4–5 препаратов, что было расценено авторами как полипрагмазия [37].

А. Фёдоров и соавт. изучали распространенность полипрагмазии в детских поликлиниках г. Москвы. По данным исследования, от 85 до 90% детей первого года жизни имеют диагноз перинатальной энцефалопатии, от 1/3 до половины из них необоснованно получают длительными курсами различные препараты неврологического профиля, зачастую в комбинациях. Так, 34% всех детей из двух поликлиник Юго-Западного административного округа Москвы и Зеленограда в возрасте до 1 года получали препараты «неврологического профиля» (всего 18 разных средств), из них 50–70% детей — по 2–4 и более препаратов [38].

Уровень полипрагмазии в педиатрической практике как в США, так и, предполагаемо, в России достаточ-

но высок, но самая большая проблема заключается в отсутствии информации, которая могла бы прояснить, представляют ли существующие модели назначения ЛП реальную проблему для пациентов. Стационарная педиатрическая помощь сложна, не существует четких ответов на вопрос, какие же лекарства и комбинации лекарств являются лучшими для госпитализированного ребенка. Безусловно, облегчение симптомов должно быть в приоритете при назначении лечения. Наряду с ограничением избыточного или неоправданного назначения ЛП для облегчения симптомов (нестероидные противовоспалительные средства при субфебрильной температуре) пациенты не должны страдать от ограниченного назначения ЛП или необоснованного страха за неблагоприятные последствия, например, как это было в случае с трагическим ограничением применения наркотических анальгетиков в детской онкологии [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как педиатрическая полипрагмазия наиболее распространена в условиях стационара, где острые заболевания или инвазивные процедуры стимулируют одновременное использование большого количества лекарственных препаратов, амбулаторная полипрагмазия все чаще встречается у детей и также заслуживает дальнейшего изучения. В амбулаторной педиатрической практике неблагоприятные эффекты связаны с кратковременным назначением нескольких ЛП. Долгосрочные последствия совокупного воздействия ЛП могут быть не менее важны, чем кратковременный симптоматический эффект от назначенной терапии. Фармакотерапия хронических заболеваний, начавшаяся в детском возрасте, часто продолжается десятилетиями — далеко за пределами продолжительности любых испытаний ЛП

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 94–102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyina ES. Polypragmasy: a clinical pharmacologist's view. *Ter Arkh*. 2016;88(12):94–102. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.
2. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound. The King's Fund; 2013. Available from: www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf.
3. Friend DG. Polypharmacy — multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med*. 1959;260(20):1015–1018. doi: 10.1056/NEJM195905142602005.
4. PubMed: NCBI [Internet]. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
5. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
6. Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология». [Order № 575n Ministry Of Health Russia «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu «klinicheskaya farmakologiya», dated 2012 November 2. (In Russ).] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossiiot-2-noyabrya-2012-g-575n>. Ссылка активна на 15.01.2019.
7. Morden NE, Goodman D. Pediatric polypharmacy: time to lock the medicine cabinet? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):91–92. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.162.
8. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, et al. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):9–16. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.161.
9. Chen H, Patel A, Sherer J, Aparasu R. The definition and prevalence of pediatric psychotropic polypharmacy. *Psychiatr Serv*. 2011;62(12):1450–1455. doi: 10.1176/appi.ps.000642011.
10. DosReis S, Zito JM, Safer DJ, et al. Multiple psychotropic medication use for youths: a two-state comparison. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(1):68–77. doi: 10.1089/cap.2005.15.68.
11. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, et al. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid Population, 1998–2003. *Clin Ther*. 2007;29(1):183–195. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.002.
12. Bakaki PM, Horace A, Dawson N, et al. Defining pediatric polypharmacy: a scoping review. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0208047. doi: 10.1371/journal.pone.0208047.
13. Feinstein JA, Feudtner C, Valuck RJ, Kempe A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service medicaid patients. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2015;24:1049–1057. doi: 10.1002/pds.3843.
14. Wright R, Sloane R, Pieper C, et al. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(5):271–280. doi: 10.1016/j.amjopharm.2009.11.002.
15. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83–94. doi: 10.1517/14740338.2012.631910.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. В. Ших сотрудничает с ООО «Пфайзер Инновации», получала гонорары за чтение лекций.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Evgenia V. Shikh — works in collaboration with Pfizer Innovations LLC, receives fees for lecturing.

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

ORCID

Н. Б. Лазарева

<https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Е. В. Ших

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Е. В. Реброва

<https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

А. Ю. Рязанова

<https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

16. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215–220. doi: 10.1159/000218100.
17. Некрасова ЕА, Горюшкина АА. Сравнительный анализ риска межлекарственного взаимодействия у пациентов терапевтического и хирургического профиля. / Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 22–23 апреля 2015. — Волгоград; 2015. — С. 370–371. [Nekrasova YeA, Goryushkina AA. Sravnitel'nyy analiz riska mezhlekarstvennogo vzaimodeystviya u patsiyentov terapevticheskogo i khirurgicheskogo profilya. Materialy 73-y otkrytoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchonykh i studentov VolGМУ s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye problemy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny»; dated 2015 April 22–23. Volgograd; 2015. pp. 370–371. (In Russ.)]
18. Сергеева ВМ, Привальцева НС. Оценка риска межлекарственного взаимодействия у пациентов кардиологического отделения стационара г. Волгограда. / Материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 22–23 апреля 2015. — Волгоград; 2015. — С. 309. [Sergeyeva VM, Prival'tseva NS. Otsenka riska mezhlekarstvennogo vzaimodeystviya u patsiyentov kardiologicheskogo otdeleniya statsionara g. Volgograda. Materialy 73-y otkrytoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchonykh i studentov VolGМУ s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye problemy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny»; dated 2015 April 22–23. Volgograd; 2015. P. 309. (In Russ.)]
19. Mogayzel PJ, Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
20. Horace AE, Ahmed F. Polypharmacy in pediatric patients and opportunities for pharmacists' involvement. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;4:113–126. doi: 10.2147/IPRPS64535.
21. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, et al. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(1):9–16. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.161.
22. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36–41. doi: 10.1016/j.amjopharm.2006.03.002.
23. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(7):639–645. doi: 10.1002/pds.1761.
24. Gogou M, Giannopoulos A, Haidopoulou K. Polypharmacy in children hospitalized due to respiratory problems: data from a university hospital [abstracts]. Conference: ERS International Congress; 2018. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1349.
25. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 3. — С. 214–223. [Kulichenko TV, Baybarina EN, Baranov A.A, et al. Pediatric Health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn688.
26. Мухортова С.А. Аудит и поддерживающий мониторинг как инструмент повышения качества стационарной медицинской помощи детям в регионах Российской Федерации: на примере Ростовской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 2017. — 25 с. [Mukhortova SA. Audit i podderzhivayushchij monitoring kak instrument povysheniya kachestva statsionarnoy meditsinskoj pomoshchi detyam v regionakh Rossijskoj Federatsii: na primere Rostovskoy oblasti. [dissertation abstract] Moscow: FGAU «Natsional'nyy meditsinskij issledovatel'skij tsentr zdorov'ya detej» Minzdrava Rossii; 2017. 25 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01008712581>. Ссылка активна на 14.04.2019.
27. Мухортова С.А., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 3. — С. 192–197. [Mukhortova SA, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, et al. Supportive supervision as a technology of improving the quality of hospital care delivery. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(3):192–197. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v14i3.1744.
28. Гудков РА. Комедикация в структуре лекарственной нагрузки у детей в стационаре // *Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина*. — 2016. — № 4. — С. 60–67. [Gudkov RA. Comedication in the structure of drug burden in children in hospital. *Vestnik RUDN. Meditsina*. 2016;4:60–67. (In Russ.)]
29. Dosreis S, Yoon Y, Rubin DM, et al. Antipsychotic treatment among youth in foster care. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1459–1466. doi: 10.1542/peds.2010-2970.
30. Spencer D, Marshall J, Post B, et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013;132(5):833–840. doi: 10.1542/peds.2012-3774.
31. Kreider AR, Matone M, Bellonci C, et al. Growth in the concurrent use of antipsychotics with other psychotropic medications in Medicaid-enrolled children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(9):960–970. doi: 10.1016/j.jaac.2014.05.010.
32. AACAP.org. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents [Accessed 2015 March 2]. Available from: http://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf.
33. Toteja N, Gallego JA, Saito E, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in children and adolescents receiving antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(7):1095–1105. doi: 10.1017/S1461145712001320.
34. Jureidini J, Tonkin A, Jureidini E. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Pediatr Drugs*. 2013;15(5):377–391. doi: 10.1007/s40272-013-0032-6.
35. Feinstein JA, Feudtner C, Kempe A. Adverse drug event-related emergency department visits associated with complex chronic conditions. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1575–1585. doi: 10.1542/peds.2013-3060.
36. Feinstein JA, Feudtner C, Valuck RJ, Kempe A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service Medicaid patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(10):1049–1057. doi: 10.1002/pds.3843.
37. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных заболеваний у детей педиатрами // *Практическая медицина*. — 2012. — № 7–1. — С. 121–125. [Zemlyakova EI, Shakirova EM, Safina LZ. Expert analysis treatment of acute respiratory infection by pediatricians. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;(7-1):121–125. (In Russ.)]
38. Фёдоров АМ, Саломова СР. Полипрагмазия в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6. — № 5. — С. 107–109. [Fedorov A, Salomova S. Polypragmasy in paediatrics. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(5):107–109. (In Russ.)]
39. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA*. 2003;290(18):2464–2469. doi: 10.1001/jama.290.18.2464.
40. Orsey AD, Belasco JB, Ellenberg JH, et al. Variation in receipt of opioids by pediatric oncology patients who died in children's hospitals. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):761–766. doi: 10.1002/pbc.21824.

По итогам работы XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» принята резолюция

Заслушав и обсудив выступления докладчиков по основным вопросам педиатрии, делегаты и участники XXI Конгресса педиатров России считают необходимым:

1. Обратиться:

1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:

- 1.1.1. Срочно принять Федеральный закон «О профилактике среди населения Российской Федерации состояний, обусловленных природным дефицитом йода».
- 1.1.2. Привести федеральное законодательство в отношении охраны здоровья детей в соответствие с Конвенциями ООН «О правах ребенка» и «О правах инвалидов».
- 1.1.3. Продолжить гармонизацию законодательных и подзаконных актов РФ и государств-участников СНГ в отношении охраны здоровья детей в соответствии с Конвенцией ООН «О правах ребенка» и Конвенцией ООН «О правах инвалидов».
- 1.1.4. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», предусмотрев расширение условий для проведения с участием детей клинических исследований лекарственных препаратов для диагностики, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, в том числе ввести меры экономического стимулирования производителей.
- 1.1.5. Внести изменения в Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», отразив в них усиление ответственности родителей и медицинских работников (за отказ от прививок, необоснованные отводы от вакцинации, распространение ложных сведений о вакцинации и т.д.), внести изменения во вторую часть календаря профилактических прививок с переименованием его (изменением названия с «календарь по эпидемическим показаниям» на «региональный календарь») и включением вакцинации против папилломавирусной инфекции и других актуальных вакцин.

1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:

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

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

- 1.2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, а также уровень инвалидности детского населения.

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

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

- 1.2.6. Рассмотреть вопрос о дополнительном расширении списка нозологий, включенных в Постановление Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации, за счет включения тирозинемии, цистиноза, фенилкетонурии, несовершенного остеогенеза, болезней Помпе, Фабри, Нимана-Пика и др.

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

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

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

- 1.3.3. Организовать работу по внедрению технологий бережливого производства в практическую подготовку и деятельность педиатрических медицинских сестер.
- 1.3.4. Передать педиатрическим медсестрам часть функций по профилактике и формированию здорового образа жизни.
- 1.3.5. Разработать программу для педиатрических медсестер по регулированию конфликтных ситуаций с родителями при осуществлении медицинской деятельности.
2. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:
 - 2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики детей в Российской Федерации: расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных ротавирусом, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, гепатита А, менингококком, гемофильной палочкой типа b (для всей когорты новорожденных), дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать в нем значимое место использованию многокомпонентных (5 и более) вакцин и иммунопрофилактику против РСВ-инфекции.
 - 2.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам:
 - 2.2.1. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением разработать и принять программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам реабилитационной помощи.
 - 2.2.2. Укомплектовать федеральные и межрегиональные учреждения и подразделения комплексной медицинской реабилитации современным реабилитационным оборудованием.
 - 2.2.3. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект Государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».
 - 2.2.4. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание медицинской помощи детям-инвалидам.
 - 2.2.5. Внести изменения и дополнения в приказ Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством.
 - 2.3. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста дерматолога и детского гинеколога.
 - 2.4. Разработать стандартизованные программы преподавания социальной педиатрии и по иммунопрофилактике на до- и последипломном этапах педиатрического образования.
 - 2.5. Предусмотреть в детских поликлиниках должности заместителя главного врача по профилактической педиатрии.
 - 2.6. Обеспечить возможность участия в непрерывном медицинском образовании медицинских сестер со средним медицинским образованием.
3. Просить Министерство науки и высшего образования Российской Федерации:
 - 3.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных организациях.
 - 3.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).
4. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Министерство науки и высшего образования Российской Федерации:
 - 4.1. Продолжить совершенствование педиатрического образования на этапах высшего и дополнительного профессионального образования в рамках существующих организационных систем (педиатрические образовательные организации и факультеты) с постоянным совершенствованием специальных образовательных программ.
 - 4.2. Закончить разработку и внедрить новый ФГОС высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета) в соответствии с профессиональным стандартом врач-педиатр участковый с включением интегрированного ведения болезней детского возраста и карманного справочника-руководства по лечению наиболее распространенных болезней у детей ВОЗ.
5. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:
 - 5.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.
 - 5.2. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
 - 5.3. Провести работу по совершенствованию сестринской помощи в регионах и муниципальных образованиях.
 - 5.3.1. Продолжить работу по введению в структуру органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации должности главного специалиста по сестринскому делу в педиатрии.
 - 5.3.2. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.
6. Просить Исполком Союза педиатров России:
 - 6.1. Использовать интернет-ресурсы Союза педиатров России:
 - открыть на сайте Союза педиатров России окно для вопросов, связанных со страховой медицинской, активно вовлекая в ответы компетентных экспертов;
 - проводить регулярные онлайн-опросы детских медицинских сестер страны по вопросам, связанным с модернизацией здравоохранения;
 - обеспечить «закрытую» часть сайта Союза педиатров России только для членов профессиональной ассоциации, имеющих уникальные идентификационные номера.

Резолюция принята единогласно 17 февраля 2019 года.

Резолюция I Национальной ассамблеи по вопросам иммуно- и вакцинопрофилактики «Защищенное поколение»

15 и 16 февраля 2019 года в рамках XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» в Москве прошла I Национальная ассамблея «Защищенное поколение», посвященная активной и пассивной иммунизации. Ассамблея стала уникальной площадкой, объединившей представителей медицинского и научного сообществ, общественности и государственной власти. В ней приняли участие более 9000 человек, 7012 из которых воспользовались специально созданной online-платформой с прямой трансляцией мероприятий ассамблеи и возможностью интерактивного взаимодействия со спикерами. Ассамблея «Защищенное поколение» была аккредитована в системе непрерывного медицинского образования для присвоения 12 баллов очным и онлайн-участникам.

Заслушав и обсудив выступления докладчиков, участники I Национальной ассамблеи «Защищенное поколение» выразили единодушное мнение по следующим вопросам:

1. По итогам симпозиумов, посвященных вакцинопрофилактике гриппа, а именно «Профилактика гриппа: неспецифические и/или специфические средства защиты», «Закупка — не самоцель: критерии формирования региональной заявки на закупку вакцины» и «Мастер-класс: убеждаем родителей привить ребенка от гриппа»,
 - 1.1. в связи:
 - 1.1.1. с неудовлетворительной работой в отношении специфической профилактики гриппа среди беременных на территории всей страны;
 - 1.1.2. высокими показателями экономического ущерба от гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (свыше 80% всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями: в 2017 г. — 514,6 млрд рублей);
 - 1.1.3. возрастающим после каждой эпидемии числом летальных исходов от осложнений гриппозной инфекции;
 - 1.1.4. имеющимися данными фармакоэкономических исследований, согласно которым при замене 3-валентной вакцины 4-валентной в РФ прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания гриппом за сезон составит 265,8 тыс. случаев, а объем предотвращенных затрат — более 2,5 млрд руб.;
 - 1.1.5. наличием законодательной базы и производства современных, безопасных и эффективных противогриппозных вакцин, разрешенных для иммунизации взрослых и детей, в т.ч. часто болеющих и лиц с хроническими соматическими заболеваниями;
 - 1.1.6. выявленным недостатком знаний населения, в том числе родителей и опекунов населения детского и подросткового возраста, о необходимости и эффективности профилактики (в т.ч. вакцино- и иммуно-

профилактики) гриппа и ОРВИ у населения детского и подросткового возраста;

- 1.2. считают необходимым:

- 1.2.1. при составлении заявок на закупку вакцин строго придерживаться рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а именно стремиться к охвату вакцинацией населения против гриппа на уровне не менее 45% от общей численности населения и на уровне не менее 75% для лиц из групп риска;
- 1.2.2. обеспечить переход на вакцинацию отечественной 4-компонентной вакциной против гриппа;
- 1.2.3. принимать необходимые меры для обеспечения готовности медицинских организаций к эпидемическому сезону, подготовки медицинских работников к оказанию помощи больным гриппом, ОРВИ;
- 1.2.4. продолжить практику обучения медицинских специалистов (эпидемиологов, медицинских работников, специалистов лабораторного звена, организаторов здравоохранения) во всех регионах РФ диагностике гриппа и ОРВИ с использованием современных телекоммуникационных технологий, в т.ч.:
 - регулярно проводить мультимедийные телеконференции, вебинары и симпозиумы с трансляцией через сеть Интернет;
 - создавать и распространять в лечебно-профилактических учреждениях среди главных внештатных специалистов и специалистов органов организации здравоохранения регионов РФ видеопособий об эффективности и необходимости вакцинопрофилактики, в т.ч. об эффективности и необходимости иммунопрофилактики гриппа;
- 1.2.5. наладить системную просветительскую работу во всех регионах РФ по информированию населения о сути профилактики гриппа и ОРВИ, преимуществах иммунопрофилактики гриппа, качестве использу-

емых препаратов, в т.ч. с привлечением дополнительных источников финансирования для повышения охвата просветительской работой и, как результат, повышения охвата населения прививками, снижения показателей заболеваемости гриппом, уменьшения нагрузки на практикующих врачей в осенне-зимний период.

2. Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний:

2.1. вопрос целесообразности включения вакцинопрофилактики вируса папилломы человека (ВПЧ) в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) обсуждался в разрезе целей, сформулированных в «майских указах» Президента РФ, и задач, поставленных в национальных проектах «Здравоохранение» и «Демография»;

2.2. участники ассамблеи единогласно проголосовали за проект резолюции, а также подготовку экспертного заключения для органов государственной власти о возможности использования массовой вакцинации женского и мужского населения РФ в возрасте 12–13 лет против ВПЧ как инструмента для снижения заболеваемости и смертности населения от ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний.

3. Коклюш — недоуправляемая инфекция в XXI веке. Ревакцинация: кому, когда и зачем:

3.1. необходимость предоставления права использовать для осуществления вакцинации и ревакцинации препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащие комбинации вакцин (5 или более) для всех детей в рамках НКПП обусловлена:

- снижением количества инъекций на первом году жизни ребенка с 20 до 14 и, как следствие, снижением инъекционной нагрузки;
- упрощением схемы вакцинации и, как следствие, улучшением своевременности охвата вакцинацией в декретированные сроки ребенка первых 2 лет жизни;
- оптимизацией работы медицинского персонала и системы оказания медицинской помощи за счет снижения количества посещений врача и снижения затрат на введение вакцины;
- освобождением места в календаре прививок для включения новых инфекций (ротавирус, ветряная оспа, ВПЧ, менингококк);
- дополнительной гарантией наличия вакцины для своевременного проведения вакцинации в случае возникновения кратковременных перебоев в поставках моновакцин (например, ИПВ, Hib);

3.2. необходимость перехода на инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ) обусловлена тем, что:

- после глобального перехода на использование оральной полиомиелитной вакцины в качестве единственного источника защитного иммунитета против полиовируса 2-го типа в программах плановой иммунизации выступают только ИПВ, защищая от 3 типов вируса полиомиелита;
- ИПВ — высокоэффективная вакцина для формирования иммунного ответа в виде циркулирующих антител к полиовирусу. Антитела сохраняются в течение десятилетий (возможно, всю жизнь).

Уровень антител со временем может снижаться, у некоторых лиц до неопределяемого уровня, тем не менее, нет данных, что это приводит к повышению восприимчивости в отношении полиовируса (паралитического заболевания);

- переход на ИПВ-содержащие многокомпонентные комбинированные педиатрические вакцины (в т.ч. 5-компонентную, уже используемую в рамках НКПП РФ) обоснован необходимостью ранней одновременной защиты против полиомиелита (включая профилактику вакциноассоциированного полиомиелита), коклюша и Hib-инфекции, а также является основой для дальнейшей модернизации НКПП;

3.3. необходимость внедрения вакцинации против Hib-инфекции для всех детей в рамках НКПП обусловлена тем, что:

- Hib-инфекция является причиной тяжелых инвазивных бактериальных инфекций у детей (менингит, эпиглоттит, пневмония, артрит, флегмона) и может приводить к пожизненному нарушению функций органов и систем или смертельному исходу;
- заболеваемость гемофильными менингитами в РФ не имеет тенденции к снижению при проведении вакцинации групп риска с 2011 г. Наибольшее число случаев у детей до 5 лет приходится на детей первого года жизни, показатель заболеваемости у этих детей превышает общий показатель в 14 раз. Нарушение слуха или другие неврологические осложнения встречаются у 15–30% выживших после Hib-менингита. Сохраняется высокая летальность при гемофильных менингитах у детей до 5 лет (до 16%);
- ВОЗ рекомендует включение конъюгированных Hib-вакцин во все программы иммунизации младенцев. В настоящее время 191 (98%) страна мира включила Hib-вакцинацию в свои национальные календари прививок;
- с 2008 г. в РФ наблюдается неуклонный рост заболеваемости коклюшем (согласно данным за 2018 г., заболеваемость коклюшем, в сравнении с 2017 г., выросла более чем в 2 раза, в том числе у детей до 14 лет);
- реальный уровень заболеваемости выше зарегистрированного (недоучет случаев заболеваний коклюшем связан с большим числом легких стертых форм, несовершенством лабораторной диагностики и отсутствием настороженности врачей в отношении коклюша);
- поствакцинальный иммунитет к коклюшу не является пожизненным и значительно снижается или утрачивается через 4–12 лет после вакцинации как бесклеточными, так и цельноклеточными вакцинами;
- в возрастной структуре заболевших самая большая доля случаев заболеваний коклюшем приходится на возраст 7–14 (34,1%) и 3–6 лет (24,1%); таким образом, более половины случаев коклюша зарегистрировано у детей 3–14 лет;
- основным источником коклюша для детей первого года жизни являются братья и сестры (35,5%), родители (30,6%), бабушки и дедушки (14%) и др. (20%);
- ревакцинация препятствует передаче коклюша наиболее уязвимому контингенту — детям до 1 года, снижая показатели младенческой

заболеваемости и существенно уменьшая риск их заражения;

- ущерб от коклюша в 2016 г. в РФ составил около 275 млн рублей;
- оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности, предотвращению экономических потерь от коклюшной инфекции является максимальный своевременный охват профилактическими прививками детей первых двух лет жизни и поэтапное внедрение в практическое здравоохранение возрастных ревакцинаций против коклюша;
- по данным ВОЗ, 2-я ревакцинация против коклюша в возрасте 4–6 лет включена в календари 51 страны, 3-я ревакцинирующая доза в возрасте 9–17 лет включена в календари 39 стран;

3.4. считают необходимым:

3.4.1. рассмотреть возможность расширения применения многокомпонентных педиатрических вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом, которые в настоящее время применяются только в группах риска в рамках НКПП (2017 г.) для повышения своевременности вакцинации детей в декретированные календарем прививок сроки (3–4, 5–6–18 мес), а именно:

- ИПВ:
 - дети в возрасте 3–4, 5–6 мес — трехкратная вакцинация, ревакцинация в 18 мес, 20 мес, 14 лет;
 - вакцинация и первая ревакцинация проводятся всем детям вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной);
- Hib-инфекция:
 - дети в возрасте 3–4, 5–6 мес — трехкратная вакцинация, ревакцинация в 18 мес;
- комбинированные многокомпонентные вакцины:
 - вакцинация и ревакцинация может осуществляться иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащими комбинации вакцин, предназначенных для применения в соответствующие возрастные периоды;

3.4.2. рассмотреть возможность поэтапного включения ревакцинации против коклюша детей 6–7 и 14 лет в НКПП по эпидемическим показаниям в сроки ревакцинации АДС-М;

4. Менингококковая инфекция у детей: эпидемиология и необходимость плановой иммунизации:

4.1. в связи:

- 4.1.1. с невозможностью нейтрализации источников возбудителя инфекции (уровень носительства *N. meningitidis* в возрастных группах достигает 30%);
- 4.1.2. длительным межэпидемическим периодом (более 20 лет) и прогнозируемым подъемом заболеваемости в ближайшие 5–7 лет;
- 4.1.3. изменением серогрупповой характеристики штаммов менингококка (рост роли серогрупп W и Y);

4.1.4. высокой заболеваемостью детей младшего возраста (у детей раннего возраста превышает в 25 раз заболеваемость среди взрослых) и высокой инвалидизацией детей после перенесенной генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ);

4.1.5. сохраняющейся высокой летальностью, достигающей в группе детей до одного года 30%;

4.1.6. увеличением доли детей старшего возраста, подростков среди заболевших;

4.1.7. высокой стоимостью лечения и реабилитации;

4.1.8. появлением очагов с двумя и более случаями заболеваний ГФМИ;

4.1.9. доступностью в РФ комбинированных конъюгированных поливалентных вакцин, позволяющих перевести менингококковую инфекцию в разряд управляемых;

4.2. считают необходимым:

4.2.1. рассмотреть вопрос о внесении изменений в НКПП по эпидемическим показаниям по вакцинопрофилактике против менингококковой инфекции в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции»;

4.2.2. при проведении вакцинации преимущественно использовать вакцины с наибольшим набором серогрупп возбудителя, позволяющим обеспечить максимальную эффективность иммунизации и формирование популяционного иммунитета.

5. Основные тенденции вакцинопрофилактики в педиатрии:

5.1. В России имеет место неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ветряной оспе, которая регистрируется на всей территории страны (так, в 2017 г. зарегистрировано 858 353 случая ветряной оспы, что на 7,6% выше уровня 2016 г.):

5.1.1. ВОЗ рекомендует включение вакцинации для профилактики ветряной оспы в плановые программы иммунизации детей в странах, где эта инфекция представляет значимую проблему для здравоохранения.

5.1.2. Программы универсальной массовой вакцинации (УМВ) снижают заболеваемость ветряной оспой в популяции, уменьшают число посещений врача и госпитализаций по поводу этого заболевания, а также предупреждают развитие осложнений.

5.1.3. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация в России по ветряной оспе делает необходимой 2-дозовую вакцинацию с коротким интервалом между введениями.

5.1.4. Завершенный курс вакцинации на втором году жизни обеспечивает своевременную защиту ребенка от потенциально опасной инфекции.

5.2. Комбинированные многокомпонентные вакцины обеспечивают ряд преимуществ в сравнении с моновалентными вакцинами (уменьшают число инъекций на визите; минимизируют стресс и боль, связанные с уколами; улучшают приверженность иммунопрофилактике), что приводит к своевременности ее проведения и увеличению охвата.

- 5.3. Многокомпонентная комбинированная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции, вирусного гепатита В, широко изученная в клинических исследованиях и применяемая в реальной практике более 18 лет, зарегистрирована к применению в России для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гепатита В, гемофильной инфекции типа b у детей от 6 нед до 36 мес, в том числе у недоношенных, и вызывает устойчивый иммунитет в отношении всех антигенов в течение периода до 7 лет и до 14 лет в отношении гепатита В.
6. Пневмококковая инфекция: научились ли мы ее контролировать:
- 6.1. высокая эпидемиологическая эффективность вакцинации позволяет рассматривать иммунизацию против пневмококковой инфекции детей и взрослых как одну из основных составляющих в стратегии снижения заболеваемости пневмонией на территории РФ;
- 6.2. реализация национальной программы иммунизации против пневмококковой инфекции требует постоянного контроля своевременности начала иммунизации, соблюдения схемы вакцинации и полноты охвата прививками детей в декретированные сроки;
- 6.3. основным путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями, как инвазивными, так и неинвазивными, является универсальная вакцинация населения;
- 6.4. имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых полисахаридных, в том числе конъюгированных, вакцин, ВОЗ и UNICEF считают необходимым включить эти вакцины для детей и взрослых в национальные программы иммунизации во всех странах мира;
- 6.5. в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями по пневмококковой инфекции в РФ, взрослым вакцинация рекомендована по следующим схемам:
- вакцинацию взрослых против пневмококковой инфекции необходимо начинать с ПКВ13;
 - вакцинации против пневмококковой инфекции вакцинами ПКВ13 и ППВ23 подлежат все взрослые в возрасте старше 65 лет;
 - даже в случае, если пациент ранее вакцинирован ППВ23, ему необходима одна доза ПКВ13;
 - временные интервалы между ПКВ13 и ППВ23 в зависимости от стартовой вакцины — 6–12 мес, при этом между дозами ППВ23 — не менее 5 лет;
 - взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированных ППВ23, ПКВ13 вводят однократно;
 - необходимость ревакцинации не установлена;
 - взрослым 18–50 лет из групп риска (хронические БОД, хронические болезни сердца, сахарный диабет, курильщики сигарет и т.д.) после вакцинации ПКВ13 рекомендуется введение одной дозы ППВ23 с минимальным интервалом не менее 8 нед, оптимальный интервал — 1 год.
7. Иммунопрофилактика РСВ-инфекции. Затраты в настоящем или инвестиции в будущее:
- 7.1. респираторно-синцициальная вирусная инфекция (РСВИ) является основной причиной тяжелых инфекций нижних дыхательных путей у детей до 2 лет, приводящих к госпитализации, потребности в дополнительном кислороде и искусственной вентиляции легких;
- 7.2. в 2015 г. в странах с высоким уровнем доходов у детей в возрасте < 5 лет было зарегистрировано 2,8 млн эпизодов инфекции, вызванной РС-вирусом, приведших примерно к 383 000 госпитализаций и 3300 летальным исходам;
- 7.3. по данным НИИ гриппа, частота РСВИ у детей до 2 лет, госпитализированных с инфекциями нижних дыхательных путей, составляет 38%, что превышает госпитализацию по причине гриппа;
- 7.4. профилактика РСВ-инфекции является важнейшим ключевым приоритетом ВОЗ;
- 7.5. препарат паливизумаб — единственное лекарственное средство, одобренное в настоящее время для профилактики тяжелой РСВИ, требующей госпитализации у детей из группы высокого риска, а именно:
- у недоношенных детей в возрасте до 6 мес;
 - у детей, рожденных на 35-й нед беременности или ранее;
 - у детей в возрасте ≤ 24 мес с хроническим заболеванием легких/бронхолегочной дисплазией;
 - у детей в возрасте ≤ 24 мес с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца;
 - в других популяциях с высоким риском, например у детей в возрасте ≤ 24 мес с синдромом Дауна, легочными/нервно-мышечными нарушениями, нарушенным иммунитетом и муковисцидозом;
- 7.6. применение паливизумаба достоверно снижает частоту госпитализаций по поводу РСВ-ассоциированных инфекций нижних дыхательных путей у детей из групп риска;
- 7.7. по данным международных исследований, курс, состоящий из 5 инъекций, более эффективен, чем курс с меньшим количеством инъекций;
- 7.8. иммунопрофилактика — это инвестиции в здравоохранение и, оценивая ее экономическую эффективность, следует учитывать не только прямые затраты на профилактику и лечение РСВ-инфекции и ее осложнения, но и недополученный доход из-за временной нетрудоспособности родителей больного ребенка или недополученный доход из-за преждевременной смерти или инвалидизации;
- 7.9. численность целевой популяции, подлежащей иммунопрофилактике, значительна: минимальная численность детей с гестационным возрастом ≤ 28 нед составляет, по данным Росстата, 6101 человека. С учетом этих данных, минимальная потребность в паливизумабе для данной группы — более 80 000 флаконов по 50 мг, если проводить полноценный курс (5 инъекций). Таким образом, при охвате детей всех групп риска, которым требуется проведение полноценного курса иммунопрофилактики, потребность в паливизумабе будет значительно выше;
- 7.10. считают необходимым:
- 7.10.1. выделить соответствующее/адекватное финансирование на профилактику РСВ-инфекции у детей групп риска осложненного течения РСВ-инфекции.

Декларация Международной педиатрической ассоциации об условиях пребывания детей в местах принудительного содержания на границе Соединенных Штатов Америки



Международная педиатрическая ассоциация (IPA), основная деятельность которой направлена на решение проблем, связанных с охраной здоровья и социального благополучия детей во всем мире, объединяет 169 национальных, региональных, профессиональных и специализированных педиатрических обществ и свыше 1 млн педиатров, заботящихся более чем об 1 млрд детей. IPA выпускает следующую декларацию.

225

Национальные правительства взяли на себя моральное и юридическое обязательство защищать и обеспечивать права не только своих детей, но и детей-беженцев и детей трудовых мигрантов, и договорились отвечать за выполнение этого обязательства перед международным сообществом. Будущее нашего мира строится на этом обязательстве.

В силу этого Международная педиатрическая ассоциация, включающая в себя более 1 млн педиатров из 149 стран мира*, настоящим заявлением выражает свой решительный протест практике насильственного отлучения детей от семей мигрантов на границе Соединенных Штатов Америки, применяемой правительством этой страны. Безнравственные и негуманные акты задержания детей и разделения семей мигрантов, а также ужасные условия содержания являются серьезными нарушениями основных прав человека.

Отказ в предоставлении базовой и специализированной медицинской помощи, адекватного питания, наруше-

ние гигиенических условий, необеспечение переводчиками и юристами неоправимый вред этим детям. Подобные условия содержания приводят к глубоким и длительным эмоциональным и физическим травмам у детей и подростков.

IPA заявляет о необходимости незамедлительного принятия мер по защите прав детей и прекращения их содержания в подобных условиях. Мы призываем всех членов IPA обратиться к Правительству Соединенных Штатов Америки, чтобы они прекратили подобные унижительные действия, и правительствам собственных стран, чтобы они обеспечивали защиту всех детей, включая детей-беженцев и детей трудовых мигрантов, пытающихся найти новую жизнь в других странах.

От имени Исполнительного и Постоянного комитета IPA:

д-р Эррол Олден, президент Международной педиатрической ассоциации

д-р Навин Такер, исполнительный директор Международной педиатрической ассоциации

* В составе Международной педиатрической ассоциации есть региональные и национальные общества детских врачей. Так, европейский континент представлен Европейской педиатрической ассоциацией EPA/UNEPSA, имеющей в своем составе 51 педиатрическое общество и объединяющей около 200 000 детских врачей, работающих в Европе. Союз педиатров России и Российская академия Педиатрии являются членами как региональной (европейской), так и международных педиатрических ассоциаций. Армия педиатров и других специалистов, работающих с детьми в РФ (~100 000), составляет примерно половину численности когорты всех детских врачей европейского региона.

Declaration of the international pediatric association on the conditions of child detention facilities at the borders of the United States of America



International
Pediatric
Association

Every Child • Every Age • Everywhere

The International Pediatric Association, devoted to the well-being of children across the globe and composed of 169 national, regional and subspecialty pediatric societies representing over one million pediatricians, caring for more than one billion children, issues the following declaration.

226

All countries have a moral and legal obligation to protect children, both within their country as well as those immigrants fleeing danger elsewhere. The future of the world rests on this obligation.

Therefore: The International Pediatric Association (IPA), representing over one million pediatricians in 149 nations*, hereby expresses our strong opposition to the practices employed by the government of the United States of America that result in the detention of children at United States borders. The detention and separation of children from their families, and the deplorable and inhumane conditions these children are subjected to, are immoral, and ignore basic human rights.

The failure to provide basic care, health care, medicine, adequate nutrition, supervision, access to necessary hygiene, translators, and legal assistance brings irreparable harm

to these children. Such conditions will cause profound and long-lasting emotional and physical damage to children and adolescents.

The IPA calls on the United States of America to take immediate action to protect child's rights and cease detention of children under such conditions. We call on all of our members to urge the US Government to end these abusive practices, and to urge their governments to promote and advocate for the protection of all children, including immigrant children seeking to enter other countries.

On behalf of IPA Executive and Standing Committee

Dr. Errol Alden

President International Pediatric Association

Dr. Naveen Thacker

Executive Director International Pediatric Association

* The International pediatric association is composed of regional and national pediatric societies. European continent is represented by European pediatric association EPA/UNEPSA consisting of 51 pediatric societies and uniting about 200.000 pediatricians working in Europe. Union of pediatricians of Russia and Russian academy of pediatrics are members of both regional (European) and international pediatric associations. This group of pediatricians and all other specialists working with children in Russian Federation (almost 100.000) makes up about half of all pediatricians of European region.

Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2019 г.

Мероприятие	Дата проведения	Основные организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Школа педиатра: Орфанные заболевания	28 февраля	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Красноярск	Хомич Анна: info@ormiz.ru
XII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019». Посвящается памяти проф. И.М. Воронцова	1–2 марта	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	5 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Уфа	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Конференция «Сохранение и укрепление здоровья детей», Улан-Удэ	14 марта	Министерство здравоохранения Республики Бурятия ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	29 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Сыктывкар	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	28–29 марта	Министерство здравоохранения Республики Коми, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблёва Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан в десятилетии детства 2018–2027 гг.», посвященная 100-летию образования Республики Башкортостан	3 апреля	Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	6 апреля	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Шуматова Татьяна Александровна: shumatov@mail.ru
Конференция «Питание и здоровье детей»	Апрель	Министерство здравоохранения Республики Бурятия, Министерство образования и науки Республики Бурятия, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Жданова Лариса Владимировна: l.zhdanova@mail.ru Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru
XIII Российский форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний»	19–20 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская конференция с международным участием «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	24–25 апреля	ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Иркутск	Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com

IV Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи-2019»	21–22 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке полномочного представителя Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» и Четвертый конгресс педиатров Урала с международным участием	23–24 сентября	Министерство здравоохранения Свердловской области, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Свердловское отделение Союза педиатров России при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации	Екатеринбург	Бородулина Татьяна Викторовна: usma@usma.ru
Научно-практическая конференция, посвященная 45-летию образования педиатрического факультета Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы в педиатрии»	Сентябрь	МЗ РСО-Алания, ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России, региональное общество Союза педиатров России	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Школа для практикующих врачей-педиатров «Школа по детской гастроэнтерологии»	18 сентября	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Ламара Артуриковна Григорян: lamara_grig@mail.ru
XI Российский форум с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	27–28 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области, Комитета по образованию Санкт-Петербурга; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
XIV Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии»	1–2 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Управление социального питания Санкт-Петербурга, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	Ноябрь	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
II окружная научно-практическая конференция «Педиатрия Югры: решенные проблемы, новые возможности»	Ноябрь	Ханты-Мансийское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры	Ханты-Мансийск	Петровский Федор Игоревич: Fedor_petrovsky@mail.ru
XI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	13–14 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

ВЫ МОЖЕТЕ ИЗМЕНИТЬ

ЖИЗНЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕПАРАТОМ ИЛАРИС®2-7



Иларис® – первый биологический препарат, одобренный в России для лечения болезни Стилла¹

Иларис® применяется в виде подкожных инъекций с удобным режимом дозирования¹,⁹



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹:

- **Болезнь Стилла (СИЮА и БСВ)**
- **Аутовоспалительные синдромы (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD)**
- **Подагрический артрит**

ИЛАРИС®
Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛАРИС®

Канакинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. РУ: ЛП-001414. **Примечание:** Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата, включая инструкцию по приготовлению раствора. **Показания к применению.** Аутовоспалительные синдромы: периодический лихорадки у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше: ① криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая: — семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU); — синдром Макла-Ульша (MWS); — младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); ② Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; ③ Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; ④ Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше в монотерапии при наличии противопоказаний к/непереносимости терапии колихином или в комбинации с колихином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой колихина. **Активная фаза болезни Стилла, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (СИЮА)** у пациентов от 2 лет и старше при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с системными кортикостероидами препаратами. Препарат Иларис® можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом. **Острый подагрический артрит** с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колихина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов. **Способ применения и дозы.** ① CAPS: 150 мг для пациентов >4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов >4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела ≥7,5 кг. Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ в течение 7 дней, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) и 2 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг с интервалом 8 недель (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 600 мг (при массе тела >40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг) с интервалом 8 недель. Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется поддерживающая терапия препаратом в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель. ② TRAPS, HIDS/MKD, FMF: 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг в виде п/к инъекции каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. ③ БСВ и СИЮА: рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≥7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекции. ④ Подагрический артрит — рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят п/к однократно во время обострения. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. **Противопоказания:** ① Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. ② Острые тяжелые инфекционные заболевания. ③ Дети младше 2 лет (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно). **Особые указания.** ① Инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состояниями, predisposing к развитию инфекций. Лечение подагрического артрита, а также пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/FMF, БСВ и СИЮА не следует начинать и продолжать у пациентов с инфекционными заболеваниями в активной фазе. Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО в связи с увеличением риска развития тяжелых инфекций. ② Туберкулез и оппортунистические инфекции: может увеличивать риск реактивации туберкулеза или других оппортунистических инфекций; до, во время и после лечения следует наблюдать пациента с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции. В связи с возможностью ложноположительного результата кожной туберкулиновой пробы следует рассмотреть возможность проведения альтернативного метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. ③ Злокачественные новообразования: риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 неизвестен. ④ Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности: об анафилактических или анафилактических реакциях не сообщалось. ⑤ Вакцинация: не следует применять одновременно с живыми вакцинами. ⑥ Неупорядоченное состояние: у пациентов с неупорядоченным состоянием, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с болезнью Стилла и требует интенсивной терапии. Врачу следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения заболевания, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с СИЮА, однако сделать окончательные выводы не представляется возможным. **Беременность, период грудного вскармливания, пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом:** применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риск. Не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подвергнутого действию канакинумаба in utero, в течение 16 недель после получения матерью последней дозы канакинумаба до родов. Решение о грудном вскармливании на фоне терапии препаратом следует принимать только после тщательной оценки отношения польза-риск. **Побочное действие.** Очень часто: инфекции (например, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит, вирусная инфекция, грипп), головное головокружение/вертиго, боль в верхней части живота, реакция в месте введения препарата. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Субстраты изоферментов CYP450 у взрослых: необходим терапевтический контроль эффективности или концентрации действующего вещества при иницировании терапии препаратом Иларис® и при необходимости проводить индивидуальную коррекцию дозы.

Ссылки: 1. Иларис® (канакинумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата Иларис® (канакинумаб) ЛП-001414. Доступно на сайте Государственного реестра лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Актуально на 01.08.2019; 2. Laskari K, et al. J Rheumatol 2017; 44(11):102-109; 3. Kone-Paul I, et al. Pediatric Rheumatology 2017; 15(Suppl 2):P176; 4. Ozdogan H & Ugurlu S. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5):393-404; 5. Ruperto N, et al. NEJM 2012; 367(25):2396-2406; 6. Horneff G, et al. PRes 2017; P307; 7. Feist E, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(4):668-675; 8. Клинические рекомендации по Юношескому артриту с системным началом, 2016. Доступны на сайте http://or.rosminzdrav.ru/#/schema/58#doc_b. Актуально на 01.08.2019; 9. Shenoi S, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(5): 920-928. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 120363/9/1A/Alt/08/19

 **NOVARTIS**

ИЛАРИС®
Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)



Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «Педиатр»

Серия «Болезни детского возраста от А до Я». Основана в 2012 году.



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С.

Изд. 3-е, исправленное и дополненное

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

Издание предназначено для врачей аллергологов, педиатров, пульмонологов и студентов медицинских институтов.

Серия «Методические рекомендации». Основана в 2010 году.



ОРГАНИЗАЦИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БАНКА ДОНОРСКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Методические рекомендации ставят своей целью обеспечение единых стандартов качества на различных этапах функционирования банка донорского грудного молока — от критериев отбора женщин-доноров до процедур сбора и консервации молока, противоинфекционной надежности методик пастеризации и хранения, критериев биологической безопасности.

Рекомендации основаны на изучении опыта работы Первого российского банка донорского грудного молока, созданного в 2014 г. на базе отделения патологии новорожденных детей при участии отдела питания здорового и больного ребенка (НМИЦ здоровья детей в содружестве с Союзом педиатров России), и включают организационные принципы и научные доказательства, представленные также в международных руководствах Европейской ассоциации банков грудного молока (European Milk Bank Association, EMBA) и Ассоциации банков грудного молока Северной Америки (Human Milk Banking Association of North America, HMBANA).

Издание предназначено для неонатологов, педиатров и врачей смежных специальностей.



ИММУНОПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Методические рекомендации освещают вопросы иммунопрофилактики менингококковой инфекции у детей.

В издании представлена ключевая информация о возбудителе, способах его распространения, основных клинических проявлениях заболеваний, вызванных *N. meningitidis*; полностью раскрыты особенности и схемы наиболее эффективного метода профилактики менингококковой инфекции — иммунизации. Подробно представлена характеристика вакцин, зарегистрированных на территории Российской Федерации, рассмотрены общие принципы вакцинации детей, включая пациентов с хронической патологией. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики менингококковой инфекции как среди здоровых, так и пациентов с сопутствующими нозологиями.

Методические рекомендации предназначены практикующим педиатрам, аллергологам-иммунологам, инфекционистам, врачам общей практики, а также студентам медицинских вузов.