



Союз
педиатров
России

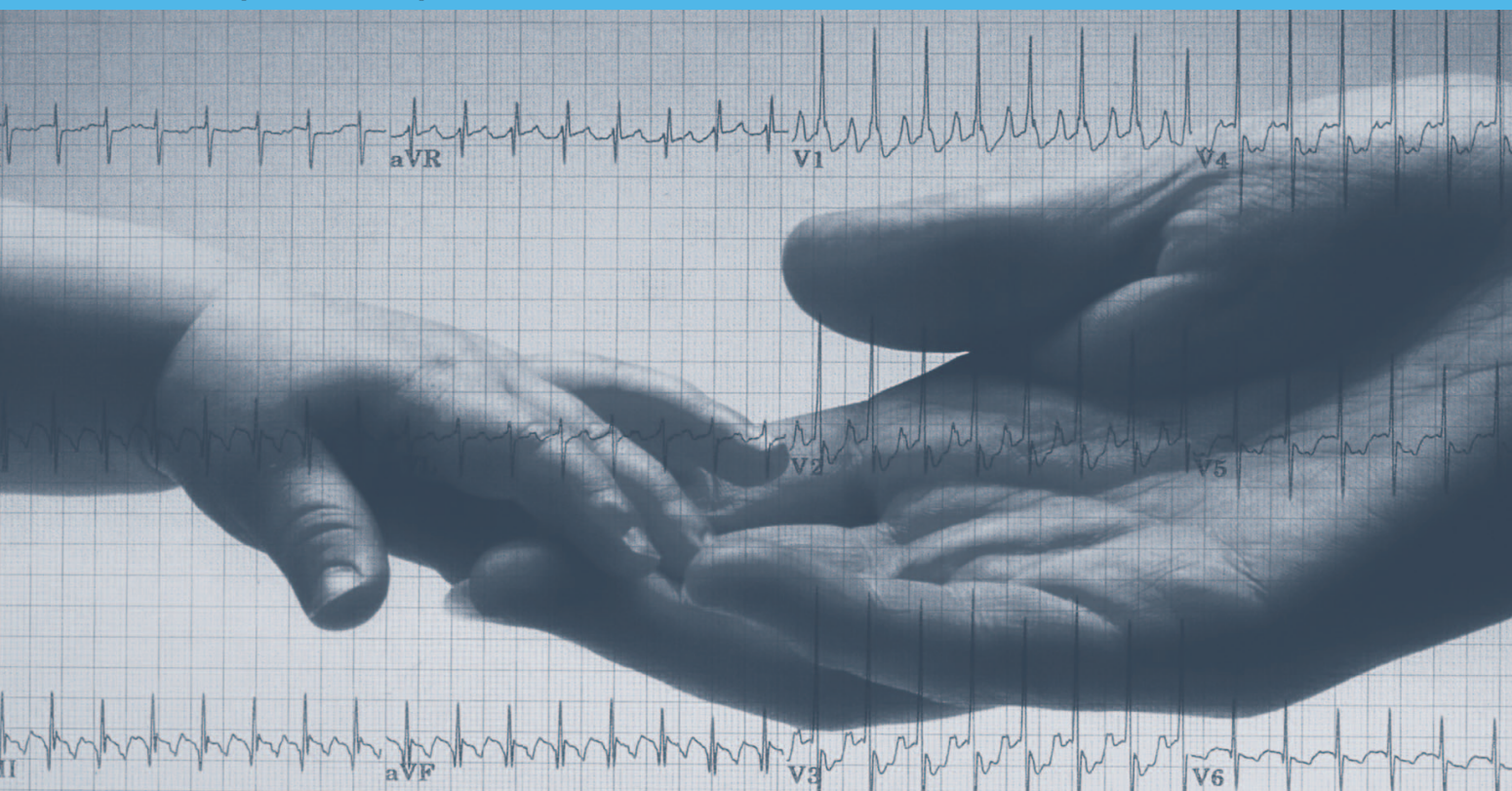
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2019 / том 18 / № 4



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



XXII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ

с международным участием

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

совместно

с I ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ ДЕТСКИХ ДЕРМАТОЛОГОВ

21 - 23 февраля 2020 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XXII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I Всероссийской конференцией детских дерматологов.

В рамках Конгресса проводятся I Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья», II Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей», II Всероссийский Форум «Волонтеры-медики – детям России», III Национальная Ассамблея «Защищенное поколение», IX Евразийский форум по редким болезням, X Форум детских медицинских сестер и XIII Международный форум детских хирургов и травматологов-ортопедов.

Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, в том числе первичной, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные проблемы педиатрии.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования участники Конгресса будут обеспечены **12 образовательными кредитами**.

На церемонии открытия Конгресса – 21 февраля 2020 года в 18:00 – будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2019 года»
- «Детская медицинская сестра 2019 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2019 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2019 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2019 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии».

На церемонии закрытия Конгресса – 23 февраля 2020 года – будут подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**.

К участию в конкурсах приглашаются все желающие. Подробная информация об участии в конкурсах размещена на сайте www.congress-pediatr-russia.ru

Заявки принимаются:

- на публикацию тезисов – до 31 декабря 2019 г. в электронной форме на сайте www.congress-pediatr-russia.ru
- на доклады и симпозиумы – до 10 января 2020 г. на электронный адрес kongress2020@pediatr-russia.ru
- на участие в конкурсах «Детский врач 2019 года», «Детская медицинская сестра 2019 года», «Медицинская организация педиатрического профиля 2019 года», «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2019 года», «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2019 года» – до 31 декабря 2019 г. на электронный адрес konkurs@pediatr-russia.ru
- на участие в конкурсе «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии» – до 31 декабря 2019 г. на электронный адрес konkurs@pediatr-russia.ru
- на Конкурс научных работ молодых ученых – до 24 января 2020 г. на электронный адрес konkursmu@pediatr-russia.ru

Информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам в Москве:

+7 (495) 681-76-65, +7 (499) 132-02-03, +7 (499) 132-02-07

а также на сайтах:

www.congress-pediatr-russia.ru, www.spr-journal.ru, www.academypediatrics.ru,

www.pediatr-russia.ru

e-mail: info@pediatr-russia.ru



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Суходова 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, этаж 2, помещение № XLIX,
офис 2-8
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. Индексируется в базе данных Scopus

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.

Печуров 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.

Сухарева 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.

229

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 4

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1, этаж 2,
помещение № XLIX, офис 2-8.
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 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер, Р.С. Серебряный, О.В. Яремчук
240 ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В СОВЕТСКОЙ РОССИИ ВО ВРЕМЯ ГОЛОДА 1932–1933 гг. (ПО МАТЕРИАЛАМ МОСКВЫ И САМАРЫ)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.Г. Макарова, Т.В. Клепикова, С.Е. Украинцев
247 МИНИМАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ: КОГДА ПРОБЛЕМЫ ЕСТЬ, А ЛЕЧИТЬ ЕЩЕ РАНО
Н.В. Самбунова, И.А. Пименов, Т.Н. Жевак, П.Ф. Литвицкий
257 САРКОМА ЮИНГА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова
264 КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЯ КАК НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QTc В НОЧНЫЕ ЧАСЫ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- И.А. Криулин, Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, Б.И. Бурсагова, К.В. Савостьянов, Н.В. Журкова, А.А. Пушков, А.В. Аникин, А.М. Нестеров
270 КРИОПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (CAPS), ВЫЗВАННЫЙ ВАРИАНТОМ C.943A>G ГЕНА NLRP3: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- В.Н. Дроздов, О.А. Воробьева, А.А. Астаповский, Е.В. Ших
277 ПРОБИОТИКИ В ПЕДИАТРИИ: КАК ПОДОЙТИ К ВЫБОРУ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ДЕТЕЙ
Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Д.В. Фёдоров, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Л.А. Опрятин, А.А. Савёлова, Р.А. Иванов, В. Ахмад
285 СИНДРОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- П.Г. Габай, В.В. Орленко
294 СОБЛЮДЕНИЕ ЗАКОННОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ОГРАНИЧЕНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ
В.К. Таточенко
302 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И КОНТРОЛЮ ГРИППА У ДЕТЕЙ НА 2019/2020 г.: ПОЗИЦИЯ АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ ПЕДИАТРИИ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 305 РЕЗОЛЮЦИЯ ЗАСЕДАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И СОВРЕМЕННЫМ ВОЗМОЖНОСТЯМ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ**

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

Saygıtoğlu 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
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 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. The journal is
indexed in Scopus.**

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.

Klochkova 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

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.

231

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 4

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 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 / № 4

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- Valery Yu. Albitskiy, Stella A. Sher, Roman S. Serebryaniy, Oksana V. Yaremchuk
240 CHILDREN'S HEALTHCARE IN SOVIET RUSSIA DURING SOVIET FAMINE OF 1932–1933 (FOLLOWING MOSCOW AND SAMARA DATA)

LITERATURE REVIEW

- Evgeniya G. Makarova, Tatiana V. Klepikova, Sergey E. Ukraintsev
247 MINIMAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN INFANTS: WHEN IT IS TOO EARLY TO TREAT
Natalia V. Samburova, Igor A. Pimenov, Tatiana N. Zhevak, Peter F. Litvitsky
257 EWING'S SARCOMA: MOLECULAR GENETIC PATHOGENIC MECHANISMS

ORIGINAL ARTICLES

- Alexandra N. Demyanenko, Irina L. Alimova
264 CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY AND HYPOGLYCEMIA AS INDEPENDENT PREDICTORS OF QTC ELONGATION AT NIGHT IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES: COHORT STUDY

CLINICAL OBSERVATIONS

- Ivan A. Kriulin, Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Bella I. Bursagova, Kirill V. Savostyanov, Natalya V. Zhurkova, Alexander A. Pushkov, Anatoli V. Anikin, Artem M. Nesterov
270 CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (CAPS) CAUSED BY C.943A>G VARIANT OF NLRP3 GENE: CLINICAL CASE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

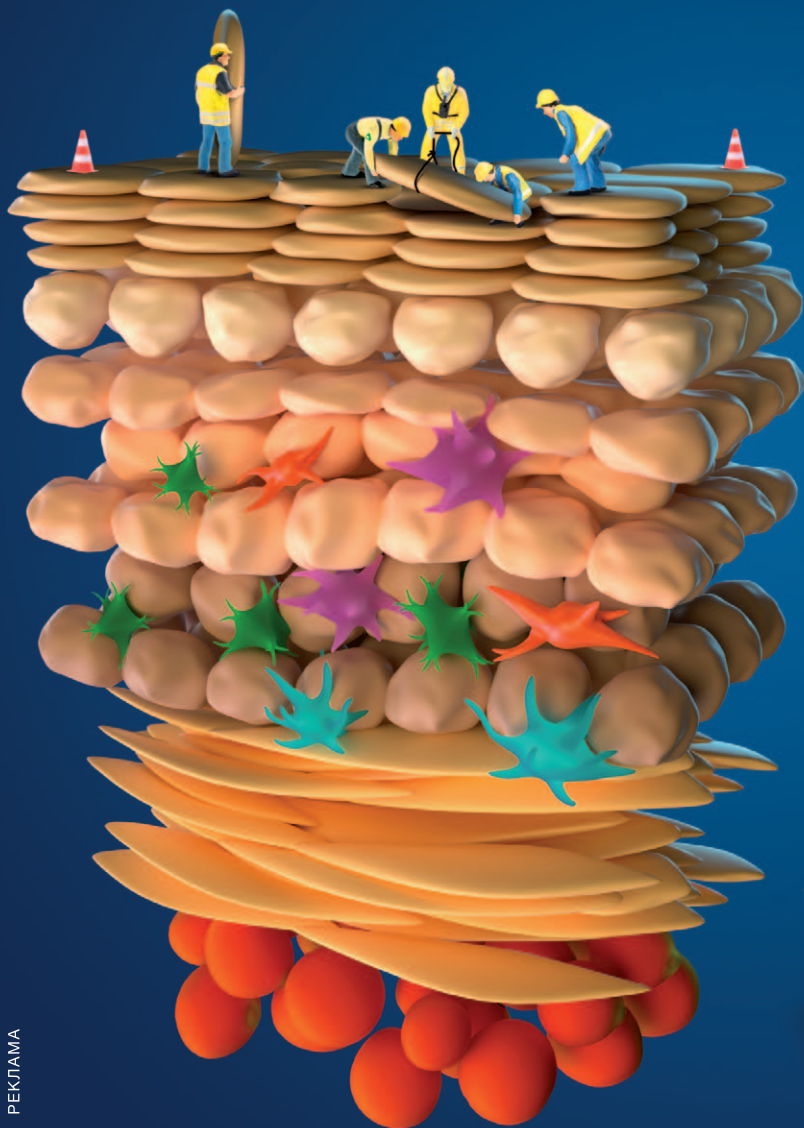
- Vladimir N. Drozdov, Olga A. Vorob'eva, Aleksandr A. Astapovsky, Evgeniya V. Shikh
277 PROBIOTICS IN PEDIATRICS: HOW TO CHOOSE EFFECTIVE AND SAFETY SPECIMEN FOR A CHILD
Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Dmitri V. Fedorov, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Leonid A. Opryatin, Alena A. Savelova, Roman A. Ivanov, Wasel Ahmad
285 SENSITIVE SKIN SYNDROME IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT FEATURES

EXPERT OPINION

- Polina G. Gabay, Vasiliy V. Orlenko
294 STATUTORY COMPLIANCE AT PRESCRIPTION OF MEDICATIONS WITH RESTRICTIONS TO USE IN GESTATION AND LACTATION PERIODS
Vladimir K. Tatochenko
302 GUIDELINES ON PREVENTION AND MANAGEMENT OF INFLUENZA IN CHILDREN IN 2019/2020 YRS: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS VIEW

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 305 THE RESOLUTION OF EXPERT BOARD MEETING ON ROTAVIRUS INFECTION AND CURRENT POSSIBILITIES OF PREVENTIVE VACCINATION**



- Негормональный препарат для купирования воспаления в коже¹
- Препарат выбора для лечения на чувствительных участках кожи²
- Снижает потребность в гормонах²



РЕКЛАМА

Узнать больше информации о продукте можно на сайте www.diateza.net, раздел «Экспертная информация»

Крем 1% (10 мг/1г) 15г и 30г в тубе. **Показания*:** Атопический дерматит (экзема). Препарат показан для кратковременного и длительного лечения атопического дерматита у взрослых, подростков и детей с 3-х месяцев. **Способ применения*:** Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения. Крем Элидел® наносят 2 раза в день тонким слоем на пораженную поверхность и осторожно втирают до полного впитывания. Можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову, лицо, шею, а также на области опрелостей. Крем Элидел® следует применять до полного исчезновения симптомов заболевания. После прекращения лечения, во избежание последующих обострений, при первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить. Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения крема Элидел®, Однако после водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема Элидел®. Учитывая незначительное системное всасывание пимекролимуса, ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существует. **Противопоказания*:** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 3-х месяцев. Не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. **Меры предосторожности*:** Крем Элидел® не следует наносить на участки кожи с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Крем Элидел® не рекомендуется применять при синдроме Нетертона или при тяжелых формах воспаления или поражения кожи. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии. В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение крема Элидел® на пораженных участках возможно только после излечения инфекции. При попадании крема Элидел® в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. Во время применения крема Элидел® следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при нанесении крема Элидел® при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить крем Элидел® на область молочных желез. **Взаимодействие*:** Потенциальные взаимодействия крема Элидел® с другими препаратами не изучались. Учитывая, что системная абсорбция пимекролимуса очень незначительна, какие-либо взаимодействия крема Элидел® с препаратами для системного применения маловероятны. При применении крема Элидел® у детей в возрасте от 2-х лет и старше препарат не оказывал влияния на эффективность вакцинации. Не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции. **Побочные реакции*:** Незначительные, проходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла и/или жжения. При значительной выраженности этих реакций следует проконсультироваться у врача. Очень часто: жжение в месте нанесения крема. Часто: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). Условия отпуска: По рецепту. Перед назначением рекомендуется ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. * Подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Для медицинских и фармацевтических работников. Рег. уд.: П N014689/01. Январь 2019 RU.EL.19.01.06

* Атопический дерматит лёгкой и средней степени тяжести

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

2. Zuberbier et al, J Allergy Clin Immunol 2001 Aug; 108 (2 Pt 1): 275-80 Ring et al, EADV 2008; 22:195-203

ООО «Майлан Фарма»

109028, Москва, Серебряническая наб., д. 29, этаж 9, БЦ «Серебряный Город», тел: +7 (495) 660 53 03



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 ювенильном 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 ювенильном 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 артериитом. 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. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический 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/1812/0055

Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров

Под общей редакцией Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова и Р.М. Хаитова

4-е изд., испр. и доп.
М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. — 492 с.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов—детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей: педиатров, терапевтов, аллергологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов, а также научных сотрудников.



**ПОЛНОЕ
ИЗЧЕЗНОВЕНИЕ ЗУДА
за 5 дней¹**

EAU THERMALE
Avène

успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

**Эффективно успокаивает сухую,
склонную к зуду кожу.**

Для кожи, склонной к атопическому дерматиту и зуду, характерен порочный круг: расчесывание разрушает кожный барьер, кожа становится раздраженной и уязвимой.

Линейка средств **XeraCalm A.D Eau Thermale Avène** — это эффективное решение, которое мгновенно успокаивает зуд* благодаря эксклюзивному биотехнологическому активному компоненту I-modulia®.

В результате использования кожа мгновенно и надолго успокоена и надежно защищена. И вся семья наконец обретает спокойствие.

ИННОВАЦИЯ

**СТЕРИЛЬНАЯ КОСМЕТИКА: ГАРАНТИРОВАННАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.**



- Только тщательно отобранные компоненты
- Без консервантов
- Эксклюзивная туба с высокой степенью герметичности
- Не нарушает микробиом кожи

Узнать больше о стерильной косметике вы можете на сайте:
www.avenne.ru

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Avène
PARIS

Pierre Fabre
Derma-Cosmétique



Среднее время исчезновения зуда (исследование IV фазы при участии 1 711 пациентов) Франция, Заморские территории Франции и Италия. 75% пациентов использовали XeraCalm A.D 1-2 раза в день в течение 7 дней для лечения ксероза, сопровождающегося зудом.

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

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

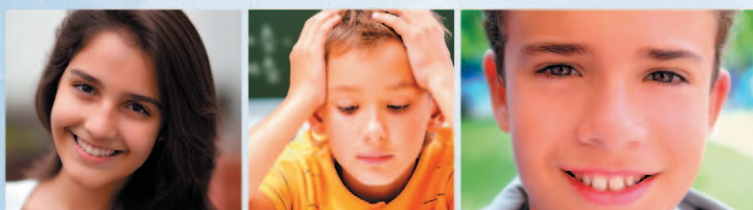
Рак анального канала

Аногенитальные
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



Каждый
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

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

регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

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

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

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

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

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

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

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва,
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демилов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru
RU-HPV-00084 от 10.2019



ГАРДАСИЛ®

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

* ВПЧ – вирус папилломы человека

Nestogen® — экспертное решение для здорового пищеварения

Первый год жизни без ФРП у детей на искусственном вскармливании возможен*



Настоящая кисломолочная смесь для улучшения пищеварения, формирования регулярного мягкого стула**



Эффективная диетологическая коррекция минимальных проявлений ФРП: когда лечить еще рано***



ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: оптимальное питание для матерей и их детей в течение первых 1000 дней является основополагающим для здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это кормить грудью. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать депо питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации. Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать, как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипяченая вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка. Товар зарегистрирован. *Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария).

*Е.А. Корниенко, Л.С. Козырева, О.К. Нетребенко. Микробный метаболизм и кишечное воспаление у детей первого полугодия жизни в зависимости от вида вскармливания. Педиатрия, 2016 г. **Индрио Ф., Риззо Г. и др. Пробиотики для профилактики функциональных желудочно-кишечных расстройств в первый месяц жизни. Многоцентровое исследование. Лондон, 2008. ***Оценка эффективности и переносимости детской смеси при нарушениях пищеварения у младенцев в возрасте до шести месяцев. Р. Ассатиани и др.



Варилрикс - сладких снов без ветрянки!

- Инструкция по применению вакцины Варилрикс®. Регистрационный номер: ЛСР-001354/08. Варилрикс®, вакцина для профилактики ветряной оспы. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 доза в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Назначение: плановая профилактика ветряной оспы с 12 месяцев, в первую очередь у лиц, отнесенных к группам высокого риска, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее; экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой (члены семьи, врачи, средний и младший медицинский персонал, а также другие лица). Противопоказания: гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неомцину; симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины для профилактики ветряной оспы; тяжелый гуморальный или клеточный иммунодефицит, такие как: первичный или приобретенный иммунодефицит (развившийся вследствие лейкоза, лимфомы, дискризии крови, клинических проявлений ВИЧ-инфекции, применения иммунодепрессантов, включая высокодозную терапию кортикостероидами), определенный по количеству лимфоцитов – менее 1200/мм³, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок; при тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях вакцинацию проводят сразу после нормализации температуры; беременность или планируемая беременность в течение 1 месяца после вакцинации. Период кормления грудью. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременных женщин нельзя вакцинировать препаратом Варилрикс®. Не следует допускать наступления беременности в течение 1 месяца после вакцинации. Женщинам, планиующим беременность, следует рекомендовать отложить наступление беременности. Соответствующие данные о применении препарата Варилрикс® у человека во время беременности отсутствуют, а исследования репродуктивной токсичности на животных не проводились. Способ применения и дозы. Препарат Варилрикс® предназначен для подкожного введения. Варилрикс® нельзя вводить внутрисуставно или внутримышечно. Предпочтительное место введения препарата Варилрикс® – дельтовидная область плеча. Растворитель и восстановленную вакцину перед использованием необходимо визуально проверить на отсутствие механических включений и/или изменение внешнего вида. В случае их обнаружения следует отказаться от применения растворителя или восстановления вакцины. Варилрикс® нельзя смешивать в одном шприце с другими вакцинами. Вакцину следует вводить сразу после ее разведения растворителем. Неиспользованный препарат и отходы от его использования должны быть уничтожены в соответствии с требованиями, принятыми в РФ. Схемы вакцинации. Плановая профилактика. По 1 дозе вакцины (0,5 мл) двукратно. Рекомендованный минимальный интервал между прививками должен составлять 6 недель. Экстренная профилактика. Вакцинацию проводят однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов). Вакцинация групп высокого риска. См. подробно в полном инструкции по медицинскому применению. Взаимодействие вакцин. Варилрикс® может быть введен тем, кто уже был вакцинирован другой вакциной для профилактики ветряной оспы. Курс вакцинации против ветряной оспы, начатый препаратом Варилрикс®, может быть продолжен другой вакциной для профилактики ветряной оспы. Побочное действия: Профиль безопасности вакцины, приведенный ниже, основан на данных, полученных для 5 369 доз вакцины, вводившейся детям, подросткам и взрослым. Представлены нежелательные реакции, встречавшиеся чаще (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, лимфаденопатия, раздражительность, головная боль, сонливость, кашель, ринит, тошнота, рвота, любая экзантема, визуально не сходная с ветрянулезом, вызванным Varicella Zoster, сыпь, сходная с высыпаниями при ветряной оспе, прурит, артралгия, миалгия, боль и покраснение в месте инъекции, отек в месте инъекции, повышение температуры тела (ректальной) ≥ 38°C, в подмышечной впадине или ротовой полости: ≥ 37,5°C). Предостережения: Зарегистрированы отдельные сообщения о случайной передозировке вакцины. В некоторых из них сообщалось о развитии таких симптомов, как летаргия, судороги. В других случаях передозировка не привела к развитию нежелательных явлений. Взаимодействие с другими препаратами: При необходимости постановки туберкулиновой пробы она должна быть проведена до вакцинации, поскольку по имеющимся данным живые вирусные вакцины могут вызывать временное снижение чувствительности кожи к туберкулину. В связи с тем, что подобное снижение чувствительности может сохраняться до 6 недель, не следует осуществлять туберкулинодиагностику в течение указанного периода времени после вакцинации во избежание получения ложноотрицательных результатов. Вакцинация препаратом Варилрикс® возможна не ранее чем через 3 месяца после введения иммуноглобулинов или после гемотрансфузии. Следует избегать назначения салицилатов в течение 6 недель после вакцинации препаратом Варилрикс®, поскольку имелись сообщения о развитии синдрома Рей на фоне инфекции, вызванной

1. Адаптировано: Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ВАРИЛИК®. 2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». <http://m.garant.ru/hotlaw/federal/540503>. 3. Собственные данные компании производителя (предоставляются по запросу) - last access 20.09.2019



PHILIPS**sonicare****R.O.C.S.**
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

SMART ORAL CARE*

PROProfessional
Solutions*

Товар сертифицирован. На правах рекламы. ♦ Умная гигиена полости рта. ♦ Профессиональные решения.

BIO
friendly

ИДЕАЛЬНАЯ ПАРА



УНИКАЛЬНАЯ ЗУБНАЯ ПАСТА R.O.C.S.® PRO Kids Electro для детей

Специальная формула зубной пасты разработана для использования с инновационной электрической зубной щеткой для детей **PHILIPS SONICARE KIDS**.

Содержит минеральный комплекс – источник кальция, фосфора и магния (структурные элементы эмали зубов) и 12 % ксилит. Формула эффективно защищает от кариеса*, укрепляет и усиливает блеск и белизну молодой эмали*, реминерализует в случае кариеса белого пятна*. Благодаря комплексному экстракту осины

Rópuslus trémula защищает десны от воспаления и кровоточивости. Специальные гранулы диоксида кремния позволяют бережно и качественно очистить труднодоступные участки зубного ряда. Подходит для регулярного ежедневного применения. При необходимости возможно использование с обычной зубной щеткой.

* Эффективность клинически подтверждена. ♦ По данным розничного ежемесячного аудита фармацевтического рынка, проведенного маркетинговым агентством DSM Group в сегменте «Зубные пасты», бренд R.O.C.S.® был самым продаваемым на территории РФ за 2018 год в стоимостном выражении.

www.rocs.ru**Personal-Care.ru**

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

www.philips.ru

ООО «Диарси Центр» ОГРН 1067746306495, юр. адрес: 142800, Россия, Московская область, г. Ступино, село Старая Ситня, километр 5-й (Автомодорога Ступино-Малино тер.), вл. 1, стр. 1.

В.Ю. Альбицкий¹, С.А. Шер², Р.С. Серебряный¹, О.В. Яремчук³¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва Российская Федерация³ Самарский медицинский колледж им. Н. Ляпиной, Самара, Российская Федерация

Охрана здоровья детей в Советской России во время голода 1932–1933 гг. (по материалам Москвы и Самары)

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко

Адрес: 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1, e-mail: albicky1941@yandex.ru

Статья поступила: 01.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Представлены результаты историко-медицинского исследования, отражающие одну из самых трагических страниц в советской истории эпохи сталинизма — голод, охвативший многие регионы СССР в 1932–1933 гг. Цель исследования — анализ ситуации, касающейся охраны здоровья детей во время голода как в целом в стране, так и на примере Средневожского края (будущей Самарской области). Публикации советских историков медицины умалчивают о проблемах охраны здоровья детей во время голода 30-х гг. На основании постсоветских литературных и рассекреченных архивных источников установлено, что в 30-е годы показатели младенческой смертности в государственной демографической статистике были фальсифицированы. Голод сопровождался ростом детской заболеваемости и смертности в результате вспышек особо опасных инфекций (натуральная оспа, холера), сыпного и брюшного тифа, дизентерии, детских инфекций (скарлатина, корь), септической ангины, туберкулеза, малярии. Согласно расчетам авторов, если бы в 1932–1933 гг. младенческая смертность оставалась на уровне 1928 г., то в стране по официальным статистическим данным было бы сохранено полмиллиона, а по оценочным показателям — более миллиона детских жизней.

Ключевые слова: голод 1932–1933 гг., детская заболеваемость, детская смертность.

(Для цитирования: Альбицкий В. Ю., Шер С. А., Серебряный Р. С., Яремчук О. В. Охрана здоровья детей в Советской России во время голода 1932–1933 гг. (по материалам Москвы и Самары). Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (4): 240–246. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2040)

ВВЕДЕНИЕ

Может быть, самая трагичная глава эпохи сталинизма — голод, охвативший в 1932–1933 гг. многие территории СССР. Его результатом стали миллионы погубленных человеческих жизней, в том числе детей.

Истоки голода следует искать с конца 1929 г., когда ноябрьский Пленум ЦК ВКП(б) принял решение о сплошной коллективизации сельского хозяйства. На рубеже 20–30-х годов для индустриализации страны нужны были средства для закупки оборудования за рубежом,

Valery Yu. Albitskiy¹, Stella A. Sher², Roman S. Serebryaniy¹, Oksana V. Yaremchuk³¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³ Samara Medical College n.a. N. Lyapina, Samara, Russian Federation

Children's Healthcare in Soviet Russia During Soviet Famine of 1932–1933 (Following Moscow and Samara Data)

The results of historical and medical research reflecting one of the most tragic pages in the Soviet history and Stalinism era — the famine of 1932–1933 that covers several regions of the country — are presented. The aim of this research was the analysis of situation with children healthcare during the famine in the country in general and in the Middle Volga region (future Samara region) particularly. Publications of Soviet medical historians withhold the data about children's healthcare problems during the famine of the 1930s. It has been established that the data of children mortality in national demographics of the 1930s was falsified (according to post-Soviet literary and declassified archive sources). The famine was accompanied by the increase of children morbidity and mortality due to outbreaks of highly infectious diseases (smallpox, cholera), typhus fever and typhoid fever, dysentery, childhood infections (scarlet fever, measles), septic angina, tuberculosis and malaria. If the level of infant mortality in 1932–1933 yrs could be the same as in 1928, it would be possible to save up to half a million (according to official statistical data) or even one million (according to estimated figures) children lives according to calculations of authors.

Key words: Soviet famine of 1932–1933, children morbidity, children mortality.

(For citation: Albitskiy Valery Yu., Sher Stella A., Serebryaniy Roman S., Yaremchuk Oksana V. Children's Healthcare in Soviet Russia During Soviet Famine of 1932–1933 (Following Moscow and Samara Data). Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (4): 240–246. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2040)

а для населения растущих городов — продовольствие. Западные страны отказывали в финансовой помощи или предоставляли незначительные кредиты [1]. Вот почему сельское хозяйство рассматривалось как главный внутренний ресурс для индустриализации страны. В 1929 г., ставшим стартом эпохи сталинизма в истории СССР и официально обозначенным «годом великого перелома на всех фронтах социалистического строительства»¹, окончательно закончился период НЭПа (новой экономической политики, объявленной еще в 1921 году) и начался процесс сплошной коллективизации. Она должна была обеспечить рост сельскохозяйственного производства. И.В. Сталин поставил задачу ее завершения за 3 года.

Для советских исследователей было наложено табу на тему голода 30-х годов и послевоенных лет, в том числе о его последствиях в области охраны здоровья матери и ребенка. Отсюда отсутствие фактического материала о детской заболеваемости и смертности детей в эти трагические периоды советской истории.

Источники

В 2011 г. российские историки и архивисты при поддержке Федерального архивного агентства, Управления регистрации и архивных фондов ФСБ, Министерства культуры РФ, Департамента по архивам и делопроизводству Министерства юстиции Белоруссии, Комитета информации и архивов Министерства культуры и информации Казахстана опубликовали результаты международного проекта «Голод в СССР. 1929–1934» [1]. Были обнародованы документы из центральных и региональных архивов, ранее недоступные широкой общественности, раскрывающие механизмы развития голода, его реальные масштабы и последствия. Отдельно была проанализирована ситуация с охраной здоровья детей в начале 30-х годов прошлого столетия во время голода, поразившего СССР, на примере отдельного региона — Средневолжского края (образован в 1928 г. из территорий бывших губерний — Самарской, Пензенской, Ульяновской, Оренбургской с административным центром в Самаре). Для этого использованы публикации современников, историков постсоветского периода, опубликованные и неопубликованные архивные документы — материалы Госархива Российской Федерации, Центрального Госархива Самарской области (ЦГАСО), Самарского областного государственного архива социально-политической истории (СОГАСПИ).

Основные результаты

Происходившие в СССР в конце 20-х–начале 30-х годов процессы в народном хозяйстве требовали изменений в социальной политике, и прежде всего в отношении охраны материнства, младенчества и детства. Во-первых, для реализации программ индустриализации и коллективизации был необходим прилив новой рабочей силы, и миллионы женщин вовлекались в работу на промышленных предприятиях, в колхозах и совхозах. Уже в 1932 г. женщины составляли 6,5 млн, или 33% всей рабочей силы промышленности, а в колхозах — 40% [2].

Это, естественно, не могло не повлиять на выполнение женщиной материнской функции, а через нее и на здоровье детей. Во-вторых, с одной стороны, 30-е годы значительно отличались от 20-х проявлением таких негативных явлений, как «схематизм, показуха, пропаганда политических идеалов» [3]. Выступления, постановления, резолюции не только партийных конференций и съездов, но и доклады, касающиеся здравоохранения, охраны материнства и детства были насыщены популистскими фразами: «победоносное строительство социализма», «пятилетку в четыре года», «окончательный поворот к социализму бедняцких масс деревни и ликвидация остатков капиталистических классов...» [4]. Другой же стороной данного явления, с точки зрения авторов, стало умалчивание фактов неблагополучия в системе охраны материнства и детства, а то и их фальсификации.

Проводимые в СССР индустриализация и сплошная коллективизация стали причиной того, что значительное число крестьян бежало в города, а к наиболее зажиточным из них власть применила репрессивные меры. В соответствии с секретным постановлением Политбюро ЦК ВКП(б) от 30 января 1930 г. «О мероприятиях по ликвидации кулацких хозяйств в районах сплошной коллективизации» было принято решение в течение первых четырех месяцев отправить в концлагеря 60 тыс. и выселить в отдаленные необжитые и малообжитые районы 150 тыс. «кулаков». Затем ЦК ВКП(б) поручил ОГПУ (Объединенное государственное политическое управление — орган государственной безопасности при СНК РСФСР) произвести высылку в Северный округ 70 тыс. кулацких семей, в Сибирь — 50 тыс., на Урал и в Казахстан — по 20–25 тыс. [5].

Эта ситуация коснулась жизни и здоровья детей. В результате депортации у большого числа спецпереселенцев, голодных, оставшихся без средств к существованию, без элементарной медицинской помощи, начались болезни, эпидемии, что, конечно же, не могло не отразиться на увеличении уровня смертности, особенно детской [5]. Опасаясь вспышек инфекционных заболеваний и, как следствие, «угрозы невозможности использования» переселенцев во время зимних работ, высокой детской смертности, 2 августа 1931 г. Политбюро ЦК ВКП(б) приняло Постановление, в котором поручалось Наркомздраву РСФСР в целях улучшения ситуации срочно направить в Нарымский край 70 человек среднего медперсонала из других российских территорий, улучшить снабжение медикаментами и дезсредствами, создать 3 санэпидотряда, обеспечив их персоналом, необходимым коечным фондом и передвижными дезкамерами. Указывалось также на необходимость ускорения строительства яслей и лечебных учреждений. Для уменьшения смертности детей из-за неудовлетворительного питания предлагалось создать на 6 мес несколько передвижных питательных пунктов, единовременно охватив ими не менее 2 тыс. детей дошкольного возраста [5].

С целью увеличения зернового экспорта для нужд индустриализации крестьянским хозяйствам установили непосильные задания по хлебосдаче. Так, по сравне-

¹ Сталин И.В. Год великого перелома // Правда. № 259, 7 ноября 1929 г. — С. 2.

нию с 1928 г., в 1930 г. план хлебозаготовок увеличили более чем в 2 раза. В последующие годы эти планы неуклонно росли [6]. Результатом такой политики стал голод населения (до 50 млн человек) в ведущих хлебопроизводящих территориях СССР. Возникла трагическая закономерность, когда отмечалась прямо пропорциональная зависимость числа смертельных исходов в результате голода от объемов зерна, изъятого в названных регионах: чем больше изымалось хлеба, тем больше умирало людей [1]. О правоте данного утверждения свидетельствуют материалы Всесоюзной переписи населения 1937 г. Их сравнение с данными переписи населения 1926 г. показало сокращение темпов роста населения на территориях, охваченных голодом начала 30-х годов. Например, в Казахстане население уменьшилось на 30,9%, в Поволжье — на 23%, на Украине — на 20,5%, на Северном Кавказе — на 20,4% [7].

Потери населения, связанные с голодом начала 30-х годов прошлого века (с учетом сверхсмертности, снижения рождаемости, миграции в другие страны), составили более 7 млн человек. В итоге в ряде регионов был установлен отрицательный естественный прирост, причем наиболее высокие его показатели отмечались в Автономной Республике немцев Поволжья — 74,8%, Саратовском крае — 53,6%, Северо-Кавказском крае — 38,6%, Азово-Черноморском крае — 37%. Падение рождаемости в годы голода сказывалось и на ее последующем уровне из-за так называемой демографической ямы — снижения числа будущих матерей [1].

Ситуацию с голодом усугубила также политика ее замалчивания. Во время голода 30-х годов руководство СССР пропагандировало «успехи коллективизации» и, в отличие от голода 1921–1922 гг., отказалось от помощи голодающим, предложенной рядом общественных организаций Европы [1]. В начале 20-х годов был создан Фонд помощи голодающим Поволжья, и Советская Россия получила поддержку от Международного Красного Креста, английского благотворительного фонда «Спасите детей», американской организации помощи детям «Ара» и еще 15 религиозно-благотворительных обществ [8].

Обращаясь к ситуации в Средневолжском крае, можно без преувеличения сказать, что голод охватил практически все его деревни, во многих из которых от истощения и недоедания население вымирало полностью [9]. В 40 районах Нижневолжского и Средневолжского краев в 1933 г. смертность превышала показатели 1927–1932 и 1934–1935 гг. в среднем в 3,4 раза [9]. В Средневолжском крае в 1932–1933 гг. показатель рождаемости был низким, а смертности — высоким, вследствие чего показатель естественного прироста населения стал отрицательным [10]. В актовых книгах Средневолжского края указывалось, что смертность была «от бесхлебия», «от голода», «от тифа», «от дизентерии», «от малярии» и т.д. [11].

О трагическом положении крестьян в разгар коллективизации убедительно свидетельствуют следующие впервые вводимые в оборот документы Самарского областного государственного архива социально-политической истории.

Совершенно секретно
Секретарю Крайкома ВКП(б)
тов. Шубрикову

...вопрос продовольственного состояния дошел в ряде колхозов до предельной остроты, наблюдаются массовые случаи смерти от истощения: в Петровском сельсовете 7–8 случаев ежедневно, в том числе на днях померло в помещении сельсовета два колхозника, пришедшие просить хлеба. Происходит буквально борьба за ведро барды с винзавода. В отдельных колхозах, обслуживаемых Башмаковской МТС, барду делят лишь между ударниками, наблюдаются массовые случаи выкапывания картофеля и т.д. Наблюдаются случаи роста бандитизма на почве продовольствия.

Ответственный секретарь Сорочинского районного комитета ВКП(б) Средне-Волжского края «тов. Силачев»
от 28.06.1933 г. [11, л. 110]

Крайком ВКП(б)
август 1933 г. № 9/48735

Внеочередное донесение.

Колхозники колхоза имени Буденного Саракташского района в последние 3–4 месяца переживали серьезное продовольственное затруднение. Была масса случаев опухания. В июле месяце в колхозе среди колхозников открылась дизентерия, которая разразилась в массовом масштабе, принося ряд смертей ежедневно. За последние 10–15 дней июля месяца умерло 52 человека. В селе открыт врачебный барак, но врачебных сил по обслуживанию барака, а также и необходимых лекарств недостаточно. Слабо дело обстоит и с питанием, и главным образом за счет жиров и белого хлеба, смертность наблюдается и по другим колхозам... [12].

Ужасная трагедия населения СССР, вызванная голодом начала сталинской эпохи, не могла не коснуться прежде всего самой незащищенной его части — детей. Они составляли немалую часть сельчан, бежавших от голода в крупные города. Так, в РСФСР в 1933 г. численность детей первых 5 лет жизни среди всех мигрантов составляла 5,1%, а среди прибывших из сельской местности — 5,5%, количество детей от 5 до 9 лет — соответственно 4,2 и 5,9%. Таким образом, каждый десятый мигрант, а среди прибывших из сельской местности — каждый восьмой, являлся ребенком младше 10 лет [1].

Закономерным ответом на трудности населения во время проведения индустриализации и коллективизации стал резкий рост младенческой смертности. В 1933 г. ее показатель в СССР, по сравнению с 1928 г., согласно даже официальным данным, вырос на 1/4 [13]. Причем уровень младенческой смертности практически стал одинаков для городских и сельских жителей, хотя в городской местности в конце 20-х годов он был на 20% ниже (табл. 1). Если в 1930 г. младенческая смертность в Самаре составляла 258,5 [10], то в период голода в 1932 г. — уже 329,3 на 1000 родившихся живыми [14].

Следует привлечь внимание к следующему, важному для оценки состояния здоровья детей в советскую эпоху, факту. В 30-е годы начинается недоучет случаев смерти младенцев, т.е. происходит фактическая фаль-

сификация уровня младенческой смертности в государственной демографической статистике. Представление о масштабах фальсификации дают оценочные показатели, установленные специальным исследованием ученых-демографов [15]. Согласно нашим расчетам, если бы в 1931–1933 гг. младенческая смертность хотя бы оставалась на уровне 1928 г., то в стране было бы сохранено, ориентируясь на официальные статистические показатели, полмиллиона, а на оценочные показатели — более миллиона детских жизней.

Результатом массового голода стали истощение беременных и новорожденных, высокая младенческая смертность от врожденной слабости², а детей в возрасте до 2 лет — от диареи и диспепсии [1]. Пневмония как ведущая наряду с острой желудочно-кишечной патологией причина младенческой смерти отступила на второй план. О справедливости сказанного в известной мере свидетельствует обнаруженная в архивах секретная записка начальника отдела населения и здравоохранения Центрального статистического управления Госплана СССР В. Хотимского, датированная августом 1936 г. [17]. Используя данные этого документа, демограф В. Б. Жиромская составила таблицу основных причин смерти детей первого года жизни (табл. 2) [18]. Из нее следует, что 3/4 всех случаев смерти детей первого

года жизни в СССР были связаны с острыми желудочно-кишечными заболеваниями, болезнями новорожденных и болезнями органов дыхания.

В своей записке В. Хотимский подчеркнул, что «вследствие неточности в регистрации причин смерти новорожденных от врожденной слабости, удельный вес этой группы в общей смертности детей в возрасте до 1 года значительно выше». Наиболее высокая доля младенческой смертности от врожденной слабости наблюдалась на территории Европейской части СССР, во многом и потому, что на эти территории во время голода направлялись беженцы с Украины [1]. В упомянутой записке имеются также статистические данные по младенческой смертности в городах страны для периода сразу после окончания голода (табл. 3). Легко заметить, что в 30-е годы уровень детской смертности в РСФСР был заметно ниже, чем в целом по стране.

Кроме голодного истощения, распространенными причинами смерти как среди взрослых, так и детей старше года являлись сыпной и брюшной тиф. Голод стал причиной вспышки так называемой септической ангины. Вот как об этом свидетельствуют данные по одному из районов Средневолжского края: «В Спасском районе люди были сильно истощены. Есть приходилось одни черные лепешки из картофельной шелухи, хлеба вовсе не было.

Таблица 1. Младенческая смертность в СССР в 30-е годы (на 1000 родившихся живыми) [13]

Table 1. Infant mortality in USSR in 1930s (per 1000 live births) [13]

Годы	Город	Село	Всего	Оценочные показатели
1928	149,8	187,3	182,5	182
1931	184,8	207,8	204,4	210
1932	210,1	209,9	209,9	213
1933	211,2	232,6	228,7	317

Таблица 2. Основные заболевания, ставшие причиной младенческой смертности в результате голода 1932–1933 гг. в СССР (% от общего числа случаев смерти) [18]

Table 2. Primary diseases causing infant mortality during the Soviet famine of 1932–1933 (% of the total death number) [18]

Территории	Болезни новорожденных, врожденная слабость	Бронхит, бронхопневмония	Острые желудочно-кишечные заболевания	Итого
СССР	21,3	15,2	36,8	73,3
СССР (Европейская часть)	23,2	17,3	30,3	70,8
РСФСР	21,6	18,3	32,5	72,4

Таблица 3. Основные заболевания, ставшие причиной младенческой смертности в результате голода 1932–1933 гг. в городах СССР с населением свыше 50 тыс. жителей (на 1000 родившихся живыми) [1]

Table 3. Primary diseases causing infant mortality during the Soviet famine of 1932–1933 in USSR towns with a population exceeding 50 ths. people (per 1000 live births) [1]

Территории	Годы	Врожденная слабость	Болезни органов дыхания (кроме крупозной пневмонии)	Острые желудочно-кишечные заболевания
СССР (Европейская часть)	1934	38,2	43,1	39,1
	1935	35,3	34,8	49,0
РСФСР	1934	26,2	23,7	28,7
	1935	22,4	26,2	34,1

² Для современного читателя следует пояснить, что под врожденной слабостью раньше понимали состояние «функциональной неспособности к внеутробной жизни» при отсутствии патологических изменений со стороны внутренних органов у новорожденных, родившихся с низким весом [16]. В настоящее время это состояние обозначают «severe malnutrition» или «тяжелая недостаточность питания».

Люди пухли от голода. Положение усугублялось тем, что через Спасский район протянулись толпы беженцев с детьми из других голодающих районов Поволжья. Они кормились на полях остатками не убранного с прошлых лет зерна, заболели септической ангиной, многие погибли» [1]. Септическая ангина, зарегистрированная впервые в СССР в 1932 г., позже получила более точное название — алиментарно-токсическая алейкия. Заболевание начиналось с симптомов пищевого отравления, затем присоединялись высокая лихорадка, некротическая ангина, резко нарушались функции кроветворения, обнаруживались признаки угнетения гемопоэза с развитием агранулоцитоза, анемии, тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, кровотечения). Причиной этого тяжелейшего заболевания являлись токсические вещества, кумариноподобные токсины, выделяемые грибами, которыми были заражены перезимовавшие под снегом злаковые культуры (просо, пшеница, рожь). Употребление в пищу такого зерна в 50–80% случаях приводило к смерти [19].

В 1932 г. вновь резко возросла среди детского и взрослого населения заболеваемость туберкулезом, особенно легочным, который к концу 20-х годов пошел на убыль в результате проведенных массовых лечебно-профилактических противотуберкулезных мероприятий. Как на Европейской, так и Азиатской части территории страны был зарегистрирован подъем заболеваемости малярией, обусловленный интенсивным перемещением населения из районов с широким распространением инфекции в «спокойные» по данному заболеванию регионы [12].

Публикации советских историков медицины не содержат сведений о проблемах охраны здоровья матери и ребенка в 30-х годах во время голода [20–22]. Исследования организации лечебно-профилактической помощи детям раннего возраста в Средневолжском крае во время голода 1932–1933 гг. выявил следующий парадокс. В этих экстремальных условиях официально планировались мероприятия не по уменьшению числа детских лечебно-профилактических учреждений, а по дальнейшему поступательному развитию системы охраны материнства и младенчества [23]. В планах на первую пятилетку (1928–1933 гг.) в крае была поставлена задача значительного (в разы!) роста детских лечебно-профилактических учреждений. Так, городских яслей планировалось увеличить с 37 до 121, в сельской местности — с 10 до 811 постоянных и со 150 до 4807 сезонных, соответственно детских консультаций в городах с 33 до 66, а на селе с 5 до 178 [24].

Как же указанные планы, согласно публикациям самарских исследователей того времени, претворялись в жизнь? Они утверждали, что за этот период тенденция на укрепление охраны младенчества продолжалась. Так, врач, автор статьи «Обзор состояния работы детских учреждений ОММ в Средне-Волжском крае» Н.П. Хмелькова писала о выполнении в 1932–1933 гг. намеченного пятилетнего плана по развертыванию ясельной сети в городах на 95%, о «сильно выросшей сети сезонных яслей и постоянных сельских» [25]. По ее словам, увеличение происходило за счет «энергичного» роста совхозов и колхозов в крае. Н.П. Хмелькова также

указывает на значительный рост числа домов ребенка в Средневолжском крае — с 5 в 1928 г. до 14 в 1934. Но автор не раскрывает причины такой динамики. Архивные же данные указывают на то, что в городах подкинутых детей негде было размещать, поэтому сеть домов ребенка и детских домов в городах края резко увеличилась, а яслей — сократилась [26]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что автор скрывала имеющиеся проблемы системы охраны младенчества в период голода 30-х годов.

Аналогичные сведения о росте детских лечебно-профилактических учреждений в г. Самаре приводит сотрудник краевого НИИ ОММ П.И. Ильинский [27]. Но опять же очевиден факт умалчивания. Так, число молочных кухонь в городе увеличилось с 2 до 4, а детских консультаций — с 4 до 6. Но из-за того, что из сел в города области бежало большое количество, как правило, многодетных семей сельчан, имеющиеся в городе детские консультации были перегружены, охват консультативной помощью младенцев составлял всего 4% [28]. Такая же тенденция прослеживалась в отношении молочных кухонь: во время голода в них остро ощущался недостаток молока. В городах Средневолжского края молочные кухни снабжали детей только «лечебными» молочными смесями, в 1932 г. охват детей в них составлял всего 25% [29].

Большинство ясельных учреждений закрывали, передавали под детские дома и приемники-распределители. В сельской местности края ясли закрывались из-за отсутствия средств [30]. В рассекреченных архивных документах также сообщается о том, что в селах ясли не открывались «по причине не имеющихся продуктов» [31]. В городских яслях дети питались одним ржаным хлебом и молоком, овощи и фрукты не выдавались. Зачастую молоко давали прокисшим и грязным. Снабжающие организации заменяли необходимые продукты (например, рис — макаронами и пшеном), которые не восполняли потребности детского организма [32].

Вместе с тем волна голода потребовала увеличения закрытых детских учреждений. В городах Средневолжского края наблюдался рост детской беспризорности из-за прибывших детей из деревень, которые размещались в необорудованных рабочих бараках и сараях. Местные органы власти подбирали детей на улицах и помещали в приемники-распределители, откуда потом направляли в детские дома. Они были перегружены в Самаре на 340 детей, в Оренбурге — на 220, в Ульяновске — на 380, в Кузнецке — на 200. Поступающие дети были крайне истощены, отмечалась высокая смертность [31]. Переполнен был и краевой институт ОММ. При 50 штатных койках в 1933 г. в него поступило 709 детей, что привело к чрезвычайному переполнению учреждения [27].

Архивные фонды ЦГАСО и СОГАСПИ также содержат материалы, отражающие ситуацию с положением детей во время голода 1932–1933 гг. Так, прокурор края Буромистров сообщал, что из-за прекращения централизованного снабжения детских учреждений и отсутствия местных финансовых фондов в г. Бугуруслане обнаружено несколько случаев «голодовки, опухания детей на почве голода», «подкидывания детей» в детские

лечебно-профилактические учреждения. В Соль-Илецком районе в особенно тяжелом положении очутились детдома и ясли для детей-казаков. В одной красноармейской семье, где мать и двое детей опухли с голоду, зарезали кошку и съели. За отсутствием хлеба детей кормят сечкой, вследствие чего от систематического недоедания в двух детских приемниках умерло в декабре-январе 50 детей, а в яслях — 35 из 60 детей [32]. В сельской местности и районных городах отмечались вспышки натуральной оспы, сыпного и брюшного тифа, холеры, дизентерии, туберкулеза, летних детских поносов, за счет чего отмечалась высокая детская смертность, особенно среди беспризорников [29]. Регистрировался высокий уровень заболеваемости скарлатиной и корью у детей первых 3 лет жизни. Пик заболеваемости скарлатиной пришелся на 1930–1932 гг. Посещаемость в яслях была низкая ввиду введения карантина, связанного с ростом инфекционной заболеваемости [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом голода начала 30-х годов, одной из ведущих причин которого были методы насильственной коллективизации в сельском хозяйстве, стали значительные потери детского населения, вызванные, прежде всего, ростом уровня младенческой смертности. Голод сопровождался ростом заболеваемости и смертности детского населения от особо опасных инфекций (натуральная оспа, холера), детских инфекционных заболеваний (скарлатина, корь), сыпного и брюшного тифа, дизентерии, туберкулеза, малярии. Спутником голода стала ранее не фиксируемая в СССР так называемая септическая ангина (алиментарно-токсическая алейкия). Официальные заявления и публикации советского периода об успешном выполнении первой пятилетки в сфере развития охраны здоровья детей нельзя признать достоверными, по крайней мере для территорий, охваченных голодом. Анализ рассекреченных архивных

документов приводит к выводу о том, что волна голода 1932–1933 годов не позволила в Средневолжском крае выполнить планы первой пятилетки по росту сети детских лечебно-профилактических учреждений, о чем фактически не сообщалось (скрывалось) в печати. Как показывают материалы Средневолжского края (будущей Самарской области), во время голода 1932–1933 гг. прекратился рост числа детских консультаций и значительно сократилось количество яслей в связи с их перепрофилированием в спецприемники, дома ребенка, детские дома — в городах и закрытием из-за отсутствия средств — в сельской местности. Проведенное исследование затрагивает первые пласты огромной по своему масштабу трагедии во время голода 1932–1933 гг., пережитой детским населением в одном из регионов СССР — Среднем Поволжье. Продолжает оставаться актуальным (не только как научная проблема, но и как нравственный долг) полномасштабное исследование состояния здоровья детского населения в годы голода — в тридцатые и послевоенные годы — на территории Советской России.

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

С. А. Шер

<http://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голод в СССР. 1929–1934. В 3 томах. Т. 1. Кн. 2 / Отв. составитель В.В. Кондрашин. — М.: МФД, 2011. (Россия. XX век. Документы). [Golod v SSSR. 1929–1934: In 3 volumes. V. 1. Books 2. Ed by V.V. Kondrashin. Moscow: MFD, 2011. (Russia. XX century. Documents) (In Russ).]
2. Бахмутская С.А., Доброхотова А.И., Ладыгина Н.Ф., и др. За здоровую коммунистическую смену. — М.-Л.: Государственное медицинское издательство, 1934. — 118 с. [Bahmutskaja SA, Dobrohotova AI, Ladygina NF, i dr. Za zdorovuyu kommunisticheskuyu smenu. Moscow-Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo, 1934. 118 p. (In Russ).]
3. Рябинина Н.В. Социальная политика Советской России (октябрь 1917–1920-е годы): женщины, семья и дети в новом обществе. — Ярославль, 2004. — С. 11. [Ryabinina NV. Sotsial'naya politika Sovetskoy Rossii (oktyabr' 1917–1920-e gody): zhenshchiny, sem'ya i deti v novom obshchestve. Yaroslavl', 2004. P. 11. (In Russ).]
4. Государственный Архив Российской Федерации (ГАРФ). Резолюции I Всесоюзной конференции по планированию здравоохранения и рабочему отдыху. Объяснительная записка по II пятилетнему плану здравоохранения «К составлению пятилетнего плана по здравоохранению на 1933–1937 гг.». 1932–1933 гг. Фонд А-482, опись 2, дело 297. Л. 23. [State Archive of the Russian Federation (SARF). Rezolyutsii I Vsesoyuznoy konfer-

- entsii po planirovaniyu zdravookhraneniya i rabochemu otdykh. Ob'yasnitel'naya zapiska po II pyatiletnemu planu zdravookhraneniya «K sostavleniyu pyatiletnego plana po zdravookhraneniyu na 1933–1937 gg.» 1932–1933. Fund A-482, inventory 2, case 297. L. 23. (In Russ).]
5. Спецпереселенцы — жертвы «сплошной коллективизации». Из документов «особой папки» Политбюро ЦК ВКП(б). 1930–1932 гг. // Исторический архив. — 1994. — № 4. — С. 145–180. [Spetspereselentsy — zhertyy “sploshnoy kollektivizatsii”. From documents of “the special folder” of the Political Bureau of the Central Committee of the All-Union Communist Party (bolsheviks). 1930–1932. Historical Archive. 1994;(4):145–180. (In Russ).]
6. «Говорить о голоде считалось чуть ли не контрреволюцией». Документы Российских архивов о голоде 1932–1933 гг. в СССР // Отечественные архивы. — 2009. — № 2. — С. 94–102. [«Govorit' o golode schitalos' chut' li ne kontrevolyutsiyey». Documents of the Russian Archives on the Famine of 1932–1933 in the USSR. National Archives. 2009;(2):94–102. (In Russ).]
7. Кондрашин В.В. Голод 1932–1933 годов: трагедия Российской деревни. — М.: Российская политическая энциклопедия; Фонд Первого Президента России Б.Н. Ельцина, 2008. 519 с. [Kondrashin VV. Golod 1932–1933 godov: tragediya Rossiyskoy derevni. Moscow: Russian political encyclopedia; Foundation of the First President of Russia B.N. Yeltsin, 2008. 519 p. (In Russ).]

8. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. *Истоки и становление государственной системы охраны здоровья детей в Советской России (1917–1930)*. — М., 2018. — 224 с. [Albitskiy VYu, Sher SA. *Beginnings and formation of the State system of Child health care in Soviet Russia (1917–1930)*. Moscow, 2018. 224 p. (In Russ).]
9. Кондрашин В.В. Голод 1932–1933 годов в деревнях Поволжья // *Вопросы истории*. — 1991. — № 6. — С. 176–181. [Kondrashin VV. Golod 1932–1933 godov v derevnyakh Povolzh'ya. *Questions of the History*. 1991;(6):176–181. (In Russ).]
10. ЦГАСО (Центральный государственный архив Самарской области). Фонд Р-342, опись 1, дело 8. Л. 80, 104, 118, 200. [Central State Archive of the Samara Region (CSASR). Fund R-342. Inventory 1, Case 8. L. 80, 104, 118, 200. (In Russ).]
11. СОГАСПИ (Самарский областной государственный архив социально-политической истории). Фонд 1141, опись 14, дело 6. Л. 110, 119. [Samara Regional State Archive of Social and Political History (SRSASPH). Fund 1141, Inventory 14, case 6. L. 110, 119. (In Russ).]
12. СОГАСПИ. Фонд 1141, опись 20, дело 1519. Л. 150, 228. [SRSASPH. Fund 1141, Inventory 20, Case 1519. L. 150, 228 (In Russ).]
13. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)*. Социальная педиатрия. Вып. 9. — М.: Союз педиатров России, 2009. — С. 61. [Baranov AA, Albitskiy VYu. *Mortality of the Russian children population (trends, causes and ways of decline)*. Social pediatrics. Issue 9. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2009. P. 61. (In Russ).]
14. ЦГАСО. Фонд Р-973, опись 1, дело 12. Л. 4. [CSASR. Fund R-973, Inventory 1, Case 12. L. 4. (In Russ).]
15. Андреев Е., Дарский Л., Хорькова Т. Опыт оценки численности населения СССР 1926–1941 гг. (Краткие результаты исследования) // *Вестник статистики*. — 1990. — № 7. — С. 34–46. [Andreev E, Darsky L, Hor'kova T. Experience of evaluation the population of the USSR 1926–1941 (Brief results of the study). *Journal of Statistics*. 1990;(7):34–46. (In Russ).]
16. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Н.А. Семашко. Т. 2. — М.: Акционерное общество «Советская энциклопедия, 1928. — С. 19–20. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Ed by N.A. Semashko. Vol. 2. Moscow: Akcionernoe obshchestvo "Sovetskaia jenciklopediia"; 1928. pp. 19–20. (In Russ).]
17. Российский государственный архив экономики. Фонд 1562, опись 329, дело 110. Л. 4–5. [Russian State Archive of Economics. Fund 1562. Inventory 329, Case 110. L. 4–5. (In Russ).]
18. Жиромская В.Б. *Демографическая история России в 1930-е гг.: Взгляд в неизвестное*. — М., 2001. — С. 26. [Zhiromskaya VB. *Demograficheskaya istoriya Rossii v 1930-e gg.: Vzgljad v neizvestnoye*. Moscow, 2001. P. 26. (In Russ).]
19. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровский. Т. I. — М.: Изд-во «Советская энциклопедия, 1974. — С. 227–228. [Great medical encyclopedia. Ed by B.V. Petrovskiy. Vol. I. Moscow: Izdatel'stvo "Sovetskaia jenciklopediia"; 1974. pp. 227–228. (In Russ).]
20. Конюс Э.М. *Пути развития советской охраны материнства и младенчества (1917–1940)*. — М., 1954. — 404 с. [Konus EM. *Puti razvitiya sovetskoy okhrany materinstva i mladenchestva (1917–1940)*. Moscow, 1954. 404 p. (In Russ).]
21. Гольдфельд А.Я. *Очерки по истории педиатрии СССР*. — М.: Медицина, 1970. — 184 с. [Golfeld AYa. *Ocherki po istorii pediatrii SSSR*. Moscow: Medicina; 1970. 184 p. (In Russ).]
22. Гречишникова Л.В. *Материнство и детство в СССР. Руководство по педиатрии*. Т. X. — М.: Медицина, 1965. — С. 720–761. [Grechishnikova LV. *Materinstvo i detstvo v SSSR. Rukovodstvo po pediatrii*. Vol. X. Moscow: Medicina; 1965. pp. 720–761. (In Russ).]
23. Яремчук О.В. *Становление и развитие системы охраны здоровья детей первых трех лет жизни в СССР в период с 1917 по 1950-е гг. (на материалах Самарской области)*: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2019. — 189 с. [Yaremchuk OV. *Formation and development of the system of children health care of the first three years of life in the USSR during the period from 1917 to 1950 (on the data of the Samara region)* [dissertation] Moscow; 2019. 189 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/7c0/Dissertatsiya_YAremchuk.pdf. Ссылка активна на 12.07.2019.
24. *Пятилетний план здравоохранения Средневолжского края*. — Самара: Издание Средневолжского крайздравотдела, 1930. — С. 6–15. [Pyatiletniy plan zdravookhraneniya Srednevolzhskogo kraja. Samara: Izdanie Srednevolzhskogo krajzdravotdela; 1930. pp. 6–15. (In Russ).]
25. Хмелькова Н.П. *Обзор состояния работы детских учреждений ОММ в Средне-Волжском крае*. В сб. Куйбышевского научно-практического института охраны материнства и младенчества «V 1929–1934» / Под ред. Я.А. Теплоухова, В.М. Курзона, Н.В. Крупеникова, П.И. Ильинского. — Куйбышев: Куйбышевск. краев. ин-т охраны материнства и младенчества, 1935. — С. 6–10. [Khmelkova NP. *Review of the condition working status of Children's Institutions of Maternity and Infancy health care in the Middle Volga Region*. In: Sbornik Kuybyshevskogo nauchno-prakticheskogo instituta okhrany materinstva i mladenchestva "V 1929–1934". Ed by Ya.A. Teploukhov, V.M. Kurzon, N.V. Krupenikov, P.I. Il'inskiy. Kuybyshev: Kuybyshevsk. krayev. in-t okhrany materinstva i mladenchestva; 1935. pp. 6–10. (In Russ).]
26. СОГАСПИ. Фонд 1141, опись 14, дело 5. Л. 272. [SRSASPH. Fund 1141, Inventory 14, Case 5. L. 272. (In Russ).]
27. Ильинский П.И. *Анализ количественного и качественного состояния учреждений по обслуживанию детей раннего возраста в г. Куйбышеве*. В сб. краевого НИИ ОММ. — Самара, 1935. — С. 57–62. [Ilinskiy PI. *Analiz kolichestvennogo i kachestvennogo sostoyaniya uchrezhdeniy po obsluzhivaniyu detey rannego vozrasta v g. Kuybysheve*. In: Sbornik krayevogo NII OMM. Samara; 1935. pp. 57–62. (In Russ).]
28. ЦГАСО. Фонд Р-2148, опись 1, дело 58. Л. 104. [CSASR. Fund R-2148, Inventory 1, Case 58. L. 104. (In Russ).]
29. ЦГАСО. Фонд Р-2148, опись 1, дело 79. Л. 4, 72. [CSASR. Fund R-2148, Inventory 1, Case 79. L. 4, 72. (In Russ).]
30. СОГАСПИ. Фонд 1141, опись 20, дело 1484. Л. 7, 7об. [SRSASPH. Fund 1141, Inventory 20, Case 1484. L. 7, 7 back. (In Russ).]
31. СОГАСПИ. Фонд 1141, опись 14, дело 7. Л. 80, 136. [SRSASPH. Fund 1141, Inventory 14, Case 7. L. 80, 136. (In Russ).]
32. СОГАСПИ. Фонд 1141, опись 14, дело 8. Л. 28–30. [SRSASPH. Fund 1141, Inventory 14, Case 8. L. 28–30. (In Russ).]

Е.Г. Макарова^{1, 2}, Т.В. Клепикова¹, С.Е. Украинцев¹¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Минимальные расстройства пищеварения: когда проблемы есть, а лечить еще рано

Контактная информация:

Макарова Евгения Георгиевна, медицинский научный советник ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: evgeniya.makarova@ru.nestle.com

Статья поступила: 19.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Анатомо-физиологические особенности и функциональная незрелость пищеварительной системы новорожденных являются факторами риска развития функциональных расстройств пищеварения. При этом повышенная тревожность и беспокойство родителей даже при наличии у ребенка минимальных расстройств пищеварения являются причиной частого обращения к врачу. В статье обсуждаются аспекты этиологии гастроинтестинальных симптомов, ассоциированных с продолжающимся развитием пищеварительного тракта у детей раннего возраста. Освещены методы профилактики и коррекции пищеварительного дискомфорта у детей первого года жизни.

Ключевые слова: пищеварительный дискомфорт, минимальные расстройства пищеварения, гастроинтестинальные симптомы, дети раннего возраста, загустители, пробиотики, дети.

(Для цитирования: Макарова Е. Г., Клепикова Т. В., Украинцев С. Е. Минимальные расстройства пищеварения: когда проблемы есть, а лечить еще рано. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 247–256. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2041)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первый год жизни ребенка характеризуется быстрым ростом и развитием органов и систем организма. Именно в этом возрастном периоде часто регистрируются симптомы пищеварительного дискомфорта, не имеющие в своей основе никаких органических причин. Необходимо отметить, что развитие пищеварительного тракта включает в себя не только изменения отдельных органов, но и сложные межсистемные взаимодействия интестинальной, иммунной, нервной и эндокринной систем. Важнейшую роль в этих процессах играет кишечная микробиота, становление которой также активно происходит на протяжении первых 3 лет жизни. Изучение гастроинтестинальных симптомов, ассоцииро-

ванных с развитием пищеварительного тракта (определяемых как функциональные нарушения пищеварения) в раннем возрасте, и разработка эффективных мероприятий по устранению их негативного влияния на будущее здоровье в настоящее время находятся в фокусе фундаментальных и клинических исследований [1–3]. Из-за различных критериев и методологий, используемых для диагностики функциональных расстройств пищеварения, данные о частоте их возникновения у детей раннего возраста разнятся (табл. 1). В опубликованном в 2005 г. популяционном проспективном исследовании авторы отметили, что каждый второй здоровый ребенок первого полугодия жизни страдает по крайней мере от одного симптома пищеварительного дискомфорта [5].

Evgeniya G. Makarova^{1, 2}, Tatiana V. Klepikova¹, Sergey E. Ukraintsev¹¹ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Minimal Gastrointestinal Disorders in Infants: When It Is Too Early to Treat

Functional and anatomical development coupled with functional immaturity of gastrointestinal tract present major risk factor for functional gastrointestinal disorders development in infants. The article discusses some aspects of aetiology, prevention and early treatments of gastrointestinal discomfort in infants.

Key words: gastrointestinal discomfort, minimal gastrointestinal disorders, gastrointestinal symptoms, infants, thickeners, probiotics, children.

(For citation: Makarova Evgeniya G., Klepikova Tatiana V., Ukraintsev Sergey E. Minimal Gastrointestinal Disorders in Infants: When It Is Too Early to Treat. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 247–256. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2041)

Таблица 1. Частота функциональных расстройств пищеварения у детей раннего возраста [3, 4]
Table 1. The incidence of digestive system functional disorders in infants

Симптомы/синдромы	Частота, %
Регургитация	30–67
Колики	5–20
Функциональные запоры	3–27
Функциональная диарея	6–7
Дисхезия	2,4
Синдром младенческой руминации	1,9

МИНИМАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ

Пищеварительный дискомфорт у детей первого года жизни с нечастыми эпизодами плача и беспокойства, невыраженными, клинически незначимыми срыгиваниями или неустойчивым стулом со склонностью к запорам могут определяться как минимальные расстройства пищеварения или гастроинтестинальные симптомы, ассоциированные с продолжающимся развитием пищеварительного тракта [6]. В таких случаях появившиеся симптомы еще не выражены и не стали регулярными, но уже доставляют беспокойство как ребенку, так и его родителям. Хотя в случае минимальных проявлений расстройств пищеварения симптомы пищеварительного дискомфорта обычно незначительны и не представляют угрозы здоровью ребенка, их наличие зачастую приводит родителей в замешательство, формирует у них тревожность и является основной причиной обращения к педиатру, диетологу или детскому гастроэнтерологу [7]. Очевидно, что функциональные расстройства пищеварения у детей раннего возраста уже на этапе минимальных проявлений могут приводить к снижению качества жизни членов семьи. Вне зависимости от выраженности симптомов пищеварительного дискомфорта — от минимальных расстройств пищеварения, когда, с медицинской

точки зрения, оснований для активной медикаментозной терапии еще нет, до выраженных проявлений симптомов функциональных расстройств пищеварения (ФРП) — их коррекция нередко сопровождается неоправданной сменой детской молочной смеси, назначением медикаментозного и/или немедикаментозного лечения [8]. Нередко родители обращаются за консультацией к фармацевтам и провизорам, получая при этом самые различные рекомендации, не всегда обоснованные с точки зрения доказательной медицины [9]. Назначаемые по поводу ФРП лекарственные препараты зачастую не только не эффективны в коррекции симптомов функциональных расстройств, но могут вызывать побочные реакции, еще больше усугубляя тревожность родителей. Кроме того, родители обращаются за советом и помощью к членам семьи, друзьям, обмениваются опытом и пользуются советами в социальных сетях [8]. В работе зарубежных исследователей было продемонстрировано, что наличие формирующейся патологии в семье ребенка, страдающего ФРП, приводит к негативным изменениям во взаимодействии родитель–ребенок, особенно отец–ребенок, а также родитель–родитель (табл. 2) [10]. В научной литературе имеются данные об ассоциации между младенческими кишечными коликами и возникновением после-

Таблица 2. Влияние функциональных расстройств пищеварения на психологическую обстановку в семье и долгосрочное здоровье ребенка
Table 2. The digestive system functional disorders impact on psychological situation in the family and on the child long-term health

Варианты влияния	Исследования
Усталость и апатия у матерей	[12]
Симптомы послеродовой депрессии у матерей	[13]
Субоптимальное социальное и эмоциональное поведение матерей во время кормления ребенка	[14]
Преждевременное прекращение грудного вскармливания	[15]
Частая и необоснованная смена детских смесей	[16]
Небезопасное обращение матери с ребенком	[12]
Субоптимальное взаимодействие в моделях «мать–ребенок», «отец–ребенок», «мать–отец»	[10]
Синдром детского сотрясения (англ. shaken baby syndrome)	[17, 18]
Снижение работоспособности родителей	[19]
Семейный стресс и меньшая удовлетворенность семейной жизнью на протяжении 3 лет/до школьного возраста ребенка	[20, 21]
В возрасте 3,5 лет дети все еще воспринимаются матерями более ослабленными	[22]
Проблемы с поведением (сложности управления эмоциями, частые вспышки гнева, импульсивный когнитивный стиль в возрасте 3; 4; 8 и 10 лет)	[23–26]
Проблемы со сном в возрасте 3 и 10 лет	[25]
Абдоминальные боли в возрасте 4; 8; 10 и 13 лет	[19, 23, 24]

родовой материнской депрессии, а также небезопасным обращением с ребенком [11].

Таким образом, медицинская консультация ребенка с симптомами пищеварительного дискомфорта должна сопровождаться и оценкой уровня тревожности родителей, и того, как они справляются с ситуацией [5]. Исходя из этих данных, своевременная коррекция функциональных нарушений пищеварения уже на этапе их минимальных проявлений представляется весьма актуальной.

Этиология минимальных расстройств пищеварения

Большинство родителей активно запрашивают информацию о причинах, вызвавших гастроинтестинальные симптомы у ребенка. Полное разъяснение возможных механизмов родителям в легкодоступной для понимания форме может уменьшить их тревожность, укрепить чувство эмпатии к ребенку и уверенность в своих силах [7, 27]. Однако для этого необходимо понимать связь между физиологическими процессами в период созревания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), естественной эволюцией специфических расстройств и процессами психологической адаптации родителей к наличию у ребенка симптомов пищеварительной дисфункции. Например, в развитии регургитации и рефлюкса могут вносить свой вклад, с одной стороны, большой объем кормлений, кормление в горизонтальном положении или перевод в горизонтальное положение сразу после кормления, а с другой — анатомо-физиологические особенности ребенка (короткий внутрибрюшной пищевод, тупой угол Гиса, особенности регуляции нижнего пищеводного сфинктера и пр.) [28]. Патогенез развития младенческих кишечных колик рас-

сматривают с позиций двух гипотез — гастроинтестинальной и поведенческой [29, 30]. Гастроинтестинальная гипотеза предполагает наличие функциональной незрелости ЖКТ, нарушение процессов становления кишечной микробиоты и нарушение коммуникации в оси кишечная микробиота–мозг, нарушение баланса в системе интестинальных гормонов, а также гиперчувствительность к пищевым аллергенам [29, 30]. Поведенческая гипотеза учитывает нарушения взаимодействия в модели мать–ребенок, материнскую тревогу, особенности темперамента ребенка [29, 30]. Понимание и принятие факта, что плач ребенка не всегда свидетельствует о боли [29, 30], может помочь родителям более адекватно относиться к состоянию ребенка, не прибегая к необоснованным медикаментозным и/или диетологическим вмешательствам. Этиология функциональных запоров включает как семейную предрасположенность, так и диетические погрешности, включающие избыточное потребление белка, недостаточное потребление жидкости и пищевых волокон [31, 32].

Анатомическое и функциональное развитие пищеварительного тракта в первые 1000 дней жизни

Как с анатомической, так и с функциональной точки зрения, кишечник является одним из сложнейших органов тела человека. Клетки и ткани кишечника формируются из трех герминативных листков: эпителиальные — из мезодермы, мышечные — из энтодермы, клетки энтеральной нервной системы — из эктодермы [33]. В развитии кишечника можно выделить четыре базовых процесса: клеточную дифференцировку, переваривание, абсорбцию и моторику (табл. 3) [34].

Таблица 3. Основные этапы развития пищеварительного тракта [34]

Table 3. Main stages of gastrointestinal tract development

Этапы развития	Периоды гестации, нед
Клеточная дифференцировка	
Развитие сегментов кишечника	10
Развитие крипт и ворсинок	9–20
Апоптоз эпителиальных клеток ворсинок	18
Переваривание	
Экспрессия рецепторов к витамину B ₁₂	6–30
Определение активности пептидаз, сахаразы, лактазы, инсулина и глюкагона, холецистокинина и секретина, инсулиноподобного фактора роста 1	9–12
70%-я активность сахаразы	34
Максимум активности лактазы	40
Исчезновение в толстой кишке крипт и ворсинок, сахаразной и аминопептидазной активности	36–40
Повышение активности желудочной липазы	24–40
Абсорбция	
Натрийзависимый транспортер глюкозы 1 (SGLT 1)	17–40*
Глюкозный транспортер на базолатеральной мембране (GLUT 2)	17–30
Моторика	
Заглатывание амниотической жидкости	20–40
Моторика тонкой и толстой кишки	24–36–40**

Примечание. * — активность белка при рождении ниже таковой у взрослых; ** — с 24-й нед гестации — отсутствие координированной моторики, с 36-й нед — развитие моторики обусловлено процессами пищеварения.

Note. * — protein activity at birth is lower than in adults; ** — from 24th week of gestation — lack of coordinate motility, from 36th week — the development of motility is caused by nutritional process.

К моменту рождения пищеварительный тракт претерпевает серьезные морфологические изменения, которые касаются как его длины, так и площади всасывающей поверхности. Известно, что в середине беременности длина кишечника у плода составляет 50 см, увеличивается вдвое к сроку окончания доношенной беременности и затем увеличивается до 200 см в первые недели жизни младенца [35]. Крайне важными в этом процессе являются стимулы энтерального питания, в частности молозива: в нем содержится большое количество гликопротеинов с высокой молекулярной массой и факторов роста, которые способствуют созреванию слизистой оболочки ЖКТ, и в частности кишечника [34]. Параллельно с увеличением размеров кишечника идут процессы эпителиальной пролиферации и дифференцировки, благодаря которым каждые несколько дней происходит полное обновление эпителиоцитов на поверхности кишечника. У новорожденного складки и ворсинки слизистой, мышечная оболочка и лимфоидный аппарат выражены слабо. Также имеются особенности дифференцировки эпителия кишечника: среди клеток эпителия много бокаловидных клеток (впоследствии их количество уменьшается), глубина либеркуловых крипт вдвое меньше, чем в кишечнике взрослого человека, клетки Панета многочисленны, и они обнаруживаются на поверхности ворсинок [35]. Дуоденальные железы у младенцев небольших размеров, гистогенез их не завершен [35]. После рождения постепенно устанавливается сложное взаимодействие между эпителиальными, гладкомышечными клетками и клетками энтеральной нервной системы, обеспечивающее перистальтические движения и однонаправленное продвижение пищевого субстрата [33].

С учетом приведенных анатомо-физиологических особенностей и функциональной незрелости пищеварительной системы новорожденных следует рассматривать как группу повышенного риска по развитию функциональных расстройств пищеварения, особенно при недоношенности, перенесенной внутриутробной гипоксии или асфиксии в родах, рождении путем кесарева сечения или раннего (особенно необоснованного) искусственного вскармливания.

Колонизация пищеварительного тракта в первые 1000 дней жизни

Процесс естественной микробной колонизации кишечника новорожденного оказывает стимулирующее воздействие на морфологическое и функциональное созревание кишечного эпителия [36]. Кишечный микробиом вносит значительный вклад в регуляцию моторики кишечника путем выработки различных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые оказывают существенное регулирующие влияние на самые разные аспекты функции ЖКТ [37].

Новые молекулярные методы диагностики существенно изменили наше представление о кишечной микробиоте. Открыты новые штаммы микроорганизмов, удалось продвинуться в понимании разнообразия и численности представителей кишечной микробиоты. Установлено, например, что в 1 г кишечного содержимого обнаруживается порядка 10^{13} микроорганизмов [36], а количество выделенного генетического материала кишечных бактерий примерно в 100 раз превышает геном самого человека [38]. Особенно важным стало открытие двустороннего взаимодействия кишечной микробиоты и организма человека, которое реализуется посредством так называемых осей микробиота–мозг, микробиота–легкие, микробиота–печень [39–41]. Следовательно, значение кишечной микробиоты не ограничивается лишь локальными эффек-

тами (ферментация с образованием КЦЖК, синтез витаминов и т.д.), а играет важную роль во взаимодействии с энтеральной и центральной нервной системой организма человека. Представление о том, что внутриутробный ребенок находится в стерильных условиях, в последние годы было поставлено под сомнение в связи с обнаружением микроорганизмов в амниотической жидкости, пуповинной крови и плаценте, на мембранах плода [35]. В этой связи высказано предположение, что вагинальная и кишечная микробиота матери во время беременности может оказывать влияние на становление кишечной микробиоты внутриутробного и новорожденного ребенка [42, 43]. После рождения происходит быстрая микробная колонизация кишечника новорожденного, источником которой выступает не только микробиом матери, но и окружающая среда [36]. Первыми колонизирующими агентами являются представители родов *Escherichia* и *Enterococcus*. За ними появляются анаэробные бактерии родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*. Таким образом, первыми кишечник заселяют факультативные анаэробы (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacter*), что способствует развитию анаэробной среды в кишечнике и последующему заселению облигатных анаэробов (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*) [44]. Наибольшее влияние на процесс колонизации кишечника оказывают тип родоразрешения и вид вскармливания. Оперативные роды ассоциируют с доминированием в составе кишечной микробиоты в первые два года жизни ребенка представителей класса *Firmicutes* и более низким содержанием *Bacteroidetes*, а также появлением *Bacteroidetes* в первые 6 мес после рождения, т.е. позднее, чем после вагинальных родов. Тип вскармливания также оказывает значимое влияние на становление кишечной микробиоты. Известно, что существуют различия как по видовому составу, так и по разнообразию кишечной микробиоты у детей, находящихся на разных видах вскармливания. По сравнению с младенцами на грудном вскармливании, у детей, находящихся на искусственном вскармливании, в составе кишечного микробиома снижается общее количество *Bifidobacterium* и увеличивается количество *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* и других газообразующих бактерий [45].

В раннем возрасте, когда основными представителями кишечной микробиоты в норме являются бифидобактерии, ацетат является основным метаболитом сахаролитических бактерий [37]. Разные КЦЖК оказывают разное действие на функциональное и морфологическое созревание кишечника, способствуя укреплению мукозального барьера, увеличению синтеза муцина и усилению процессов регенерации эпителия [46, 47]. Кроме того, КЦЖК являются главным источником энергии для колоноцитов: окисление КЦЖК покрывает 60–70% потребности эпителиоцитов в энергии [37]. Низкий pH, связанный с КЦЖК, является неблагоприятной средой для жизнедеятельности патогенных бактерий, препятствует их колонизации кишечника младенца [37]. У детей на грудном вскармливании основная часть метаболитов сахаролитической флоры представлена ацетатом и лактатом, которые способствуют позднему началу деградации муцина и более позднему преобразованию холестерина в копростанол [48]. У детей на искусственном вскармливании в связи с изменением состава кишечного микробиома увеличивается доля бутирата и пропионата, что может отрицательно сказываться на созревании и адекватном формировании функций ЖКТ в раннем возрасте, создавая предпосылки для возникновения гастроинтестинальных симптомов [49].

В настоящее время грудное молоко рассматривается как новый путь коммуникации между кишечной

микробиотой матери и ребенка. Согласно этой гипотезе, получившей свое подтверждение в экспериментальных работах, бактерии из кишечной микробиоты матери проникают в грудное молоко через так называемый энтеро-маммарный путь [42]. Таким образом, помимо олигосахаридов, определяющих направление видовой колонизации кишечника младенца с доминированием бифидобактерий, грудное молоко является для ребенка источником других микроорганизмов, которые способствуют созреванию пищеварительного тракта и иммунного ответа. Показано, что в 800 мл грудного молока в среднем содержится порядка 10^5 – 10^7 КОЕ микроорганизмов, представленных в основном родами *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium* [42, 50]. Совершенно очевидно, что для новорожденного наиболее благоприятной является ситуация, когда первые 6 мес он вскармливается исключительно грудным молоком, компоненты которого играют специфическую защитную роль в отношении ЖКТ ребенка, включая стимуляцию роста бифидобактерий и лактобацилл, благоприятное влияние на созревание и формирование функций ЖКТ [51, 52]. В случае невозможности обеспечить ребенку грудное вскармливание с целью профилактики и коррекции симптомов пищеварительного дискомфорта обосновано включение в детские молочные смеси компонентов с доказанной эффективностью и безопасностью применения.

Профилактика и коррекция симптомов пищеварительного дискомфорта

В первую очередь важно определить, являются ли гастроинтестинальные симптомы клиническими проявлениями какого-либо заболевания, или они связаны с физиологией развития пищеварительного тракта, являясь, по сути, «функциональными». Кроме того, необходимо уточнить, какими дополнительными источниками информации пользуются родители для оценки состояния своего ребенка, чтобы избежать вероятной некомпетентности и дать рекомендации по уходу за младенцем и, при необходимости, диетической коррекции возникших симптомов. Важным является исключение в таких случаях необоснованного назначения лекарственных препаратов. По данным зарубежных исследователей [53], распространенной практикой является эмпирическое и длительное назначение ингибиторов протонной помпы для лечения возможных эзофагитов на фоне беспокойства и плача или клинических симптомов регургитации. Вместе с тем, согласно результатам метаанализа [54], такие препараты не влияют на продолжительность плача, но могут быть причиной нежелательных реакций. Необходимо отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства эффективности симетикона в лечении младенческих коликов [29, 55]. В работе бразильских исследователей было продемонстрировано, что прокинетики, такие как домперидон и бромоприд, часто встречаются в схемах терапии гастроэзофагеального рефлюкса и регургитации [56], что противоречит большинству современных рекомендаций [57].

В соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению детей с ФРП [57–59], наличие гастроинтестинальных симптомов у ребенка не является показанием к прекращению грудного вскармливания. У младенцев, которые не могут получать грудное молоко, ключевое значение в предупреждении и контроле симптомов пищеварительного дискомфорта принадлежит использованию детских молочных смесей, содержащих загустители, пробиотики и умеренно гидролизированный белок, эффективных для профилактики и коррекции симп-

томов расстройств пищеварения [57–59]. Кроме того, в таких смесях обосновано снижение содержания лактозы вследствие физиологической транзиторной лактазной недостаточности, нередко возникающей у детей первых месяцев жизни и являющейся возможной причиной пищеварительного дискомфорта [57–59]. У таких детей должна быть исключена аллергия к белкам коровьего молока, а при ее подтверждении, при грудном вскармливании ребенка, — проведена соответствующая диетическая коррекция рациона питания кормящей матери. В случае же искусственного вскармливания необходимо выбрать либо аминокислотную смесь, либо смесь на основе высокогидролизованного белка [60].

Загустители в коррекции срыгиваний. Загустители добавляют в детские смеси прежде всего с целью придания им повышенной вязкости в готовом к употреблению виде. Применение того или иного вида загустителя в антирефлюксных смесях не имеет четких клинических преимуществ [61]. Замедление скорости эвакуации смеси с загустителем из желудка не является наряду с уменьшением частоты эпизодов регургитации обязательным признаком эффективности антирефлюксной смеси — замедление скорости эвакуации желудочного содержимого представляется, скорее, нежелательным эффектом. Однако наличие загустителя в составе смеси не всегда приводит к замедлению скорости эвакуации смеси из желудка. В работе F. Indrio и соавт. (2017) было продемонстрировано, что в результате применения антирефлюксной смеси с крахмалом, частично гидролизированным белком и пробиотиком происходило не только снижение частоты эпизодов регургитации, но и ускорение эвакуации смеси из желудка, что является более физиологичным, поскольку поддерживает оптимальные процессы функционирования ЖКТ [62]. Влияние на эффективность смеси загустителя и его концентрации, белкового компонента (наличие цельного либо частично гидролизованного белка), пробиотиков, а также осмолярности продукта, частоты и объема кормлений показано и в ряде других исследований [61, 63].

Следует отметить, что введение загустителя в детскую смесь обеспечивает снижение частоты и видимого объема регургитации, что может успокоить родителей. Однако уменьшение регургитации не обязательно влияет на время экспозиции кислого содержимого желудка на слизистую оболочку нижних отделов пищевода, поскольку заброс более густого содержимого желудка может не достигать полости рта [61].

Не менее важен вопрос оценки смесей с загустителем с точки зрения безопасности. Картофельный крахмал придает смеси оптимальную вязкость, полностью переваривается и хорошо абсорбируется, имеет низкую осмолярность, менее, чем неперевариваемые загустители (камедь плодов рожкового дерева), подвержен ферментации микробиотой, что снижает риск возникновения пищеварительного дискомфорта, связанного с процессами избыточной ферментации в кишечнике [64, 65].

Пробиотики в профилактике минимальных расстройств пищеварения. Причинно-следственная связь между нарушениями микробиоценоза кишечника и заболеваниями ЖКТ уже не вызывает сомнений у современных исследователей. Становление кишечной микробиоты сопряжено с процессами созревания кишечного эпителия, формирования защитного кишечного барьера и иммунного ответа. У отдельных детей становление микробиома может сопровождаться изменениями его состава, что можно рассматривать и как процесс адаптации, и как пограничное состояние. Исследователями

еще в эру использования культурального метода описывались изменения состава микробиоты у данной категории пациентов, в частности снижение содержания лактобацилл и бифидобактерий, по сравнению со здоровыми детьми [66, 67]. Дальнейшее изучение с использованием современных методов исследования (метагеномный анализ и др.) продемонстрировало снижение разнообразия и изменение структуры кишечной микробиоты у детей с коликами по сравнению со здоровыми детьми [68]. В частности, описано уменьшение доли *Bifidobacterium* [69, 70], *Bacteroides* и *Lactobacillus* [71] при доминировании *Clostridium*, *Staphylococcus*, а также таких энтеробактерий, как *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella* [72].

Снижение разнообразия и стабильности состава кишечной микробиоты в первые недели жизни может приводить к изменениям в бактериальном метаболоме [68], что в свою очередь может замедлять скорость кишечного транзита, приводить к повышенному газообразованию и развитию симптомов пищеварительного дискомфорта [73]. В результате дисрегуляции моторной функции наблюдаются спастические движения кишечника, которые проявляются болевым синдромом. Кроме того, снижение разнообразия кишечной микробиоты коррелирует с повышением уровня кальпротектина — маркера воспаления [68]. Как уже было описано выше, у детей с коликами отмечается увеличение численности оппортунистических и комменсальных штаммов *Enterobacteriaceae* по сравнению со здоровыми детьми [67, 70]. Известно, что эти штаммы в процессе своего метаболизма выделяют значительные количества газа [74], что приводит к развитию метеоризма и появлению симптомов пищеварительного дискомфорта у таких пациентов [75]. Кроме того, липополисахариды клеточной стенки (lipopolysaccharides, LPS) *Enterobacteriaceae* характеризуются большей провоспалительной активностью в сравнении с LPS других грамотрицательных кишечных бактерий, например бактероидов [76]. Известно, что воспалительный эффект LPS, опосредованный через Toll-подобные рецепторы, оказывает влияние на висцеральную чувствительность и болевой порог [77–79]. Благодаря этому механизму, повышение численности *Enterobacteriaceae* может приводить к усилению воспаления в стенке кишки и повышению висцеральной чувствительности у детей с коликами. Напротив, согласно данным клинических исследований, увеличение численности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в составе кишечной микробиоты детей оказывает профилактическое действие в отношении колик и плача [66, 68]. Данный эффект может быть связан с тем, что *Lactobacillus* способны повышать экспрессию противовоспалительных цитокинов [80], оптимизировать моторную функцию кишечника и снижать висцеральную чувствительность

[81, 82]. Кроме того, *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* защищают от колик посредством модуляции иммунного ответа (табл. 4) [83].

Изменения состава кишечной микробиоты у детей с ФРП является достаточным основанием для изучения эффективности применения пробиотиков с целью управления данной нозологией. В многоцентровом (9 центров, Италия) плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в профилактике ФРП [85]. В исследование включили 589 здоровых доношенных детей в возрасте до 1 нед, рандомизированных в группы *L. reuteri* DSM 17938 (1×10^8 КОЕ) и плацебо для ежедневного приема продукта в течение 90 сут. В возрасте 1 мес в группе детей, получавших пробиотик, были отмечены (по данным записей родителей) меньшая продолжительность плача (рис. 1) и большее число дефекаций (4,0 против 2,8 в сутки; $p < 0,01$). При этом статистически значимых различий в частоте срыгиваний не зафиксировано (2,7 и 3,3 в сутки; $p = 0,35$). В возрасте 3 мес статистически значимые различия групп были отмечены по всем трем конечным точкам: в группе пробиотика — уменьшение средней продолжительности плача и количества регургитаций, а также увеличение числа дефекаций в сутки (рис. 1, 2). Экономический анализ результатов исследования показал, что применение *L. reuteri* DSM 17938 позволит сэкономить на одного пациента в среднем 88 евро (119 долларов США) из бюджета семьи и дополнительно 104 евро (140 долларов США) из государственного бюджета. Авторы делают вывод, что профилактическое применение *L. reuteri* DSM 17938 в раннем периоде жизни у здоровых младенцев снижает вероятность появления симптомов пищеварительного дискомфорта, а также снижает расходы семьи и государственные затраты на лечение младенцев с ФРП.

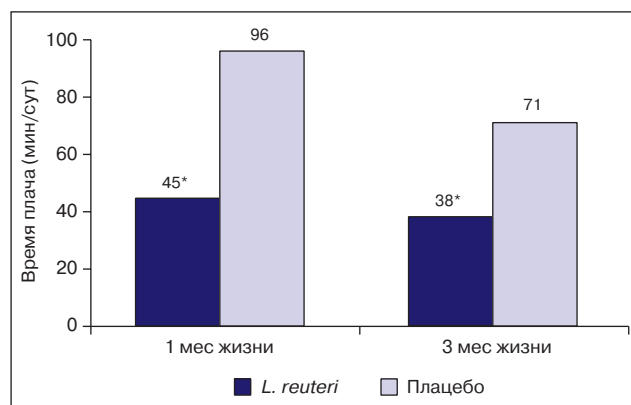
При анализе литературы E. Davis и соавт. выявили разницу в результатах приема пробиотических препаратов, связанную с использованием различных штаммов, суточной дозировкой и продолжительностью приема [86]. Опубликованы результаты Кокрейновского систематического обзора «Пробиотики в профилактике младенческих колик». В обзоре были проанализированы данные 6 рандомизированных клинических исследований, опубликованных до января 2018 г., целью которых было изучение эффектов и безопасности применения пробиотиков в профилактике младенческих колик у здоровых детей [87]. На основании полученных данных был сделан вывод, что в настоящее время нет убедительных доказательств влияния пробиотиков на частоту младенческих колик, однако они могут сокращать время ежедневного плача у младенцев. По-видимому, такие результаты обусловлены много-

Таблица 4. Роль кишечной микробиоты в генезе младенческих колик
Table 4. The role of intestinal microbiota in the origin of infantile colic

Микробиота	Изменения	Клинические проявления
Разнообразие и стабильность [67, 68, 84]	Снижение	Нарушение кишечного транзита
		Спастические сокращения гладкой мускулатуры кишечника
		Повышенное газообразование
		Повышение уровня кальпротектина, воспаление
<i>Enterobacteriaceae</i> [67, 70]	Увеличение	Повышение газообразования: метеоризм и пищеварительный дискомфорт
		Провоспалительный ответ и гипералгезия как реакция на липополисахариды <i>Enterobacteria</i>
<i>Bifidobacterium</i> [67, 69]	Снижение	Модуляция иммунного ответа
<i>Lactobacillus</i> [67, 69]	Снижение	Экспрессия генов противовоспалительного ответа

Рис. 1. Влияние *L. reuteri* DSM 17938 на продолжительность плача здоровых доношенных младенцев: результаты рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования [85]

Fig. 1. The effect of *L. reuteri* DSM 17938 on duration of crying in healthy term infants: the results of randomised placebo controlled clinical trial



Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с показателем в группе плацебо.

Note. * — $p < 0,01$ by comparison with index in placebo group.

образом пробиотиков, включенных в обзор (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium animalis*) и неодинаковой их эффективностью в профилактике младенческих колик. Тем не менее авторы обзора особо выделили результаты исследований наиболее изученного пробиотического штамма — *L. reuteri* DSM 17938, поскольку только в этой подгруппе была показана эффективность в профилактике симптомов ФРП: снижение ежедневного времени плача на 44 мин у младенцев с коликами из группы пробиотика в сравнении с детьми, получавшими плацебо. Не было никакой разницы в сообщениях о побочных эффектах пробиотиков или плацебо, что является важным подтверждением безопасности применения *L. reuteri* DSM 17938 [87].

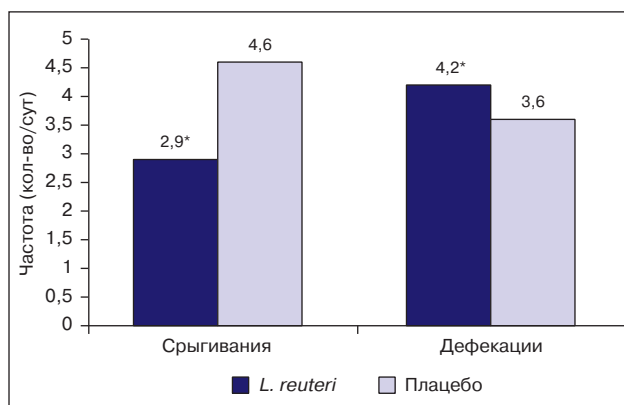
Изучение влияния раннего назначения *L. reuteri* DSM 17938 на частоту срыгиваний у здоровых новорожденных проводилось в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, в которое было включено 40 здоровых доношенных новорожденных в возрасте 3 сут жизни [88]. Все дети находились на грудном вскармливании и были разделены на 2 группы: в течение 4 нед 20 детей получали *L. reuteri* DSM 17938 в дозе 1×10^8 КОЕ/сут однократно, другие 20 младенцев — плацебо. Результаты исследования продемонстрировали (согласно оценке родителей), что раннее назначение *L. reuteri* DSM 17938 статистически значимо снижает число эпизодов срыгиваний у детей первого месяца жизни по сравнению с плацебо (рис. 3).

Детские смеси с пробиотиками в профилактике и коррекции минимальных расстройств пищеварения.

Детские молочные смеси, обогащенные пробиотиками, призваны обеспечить нормализацию состава кишечной микробиоты у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 мес, находящихся на искусственном вскармливании, было продемонстрировано положительное влияние пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* BB-12 на функцию кишечника [89]. Показано, что длительное применение штаммов *B. lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* (в течение более чем 200 сут) в составе детской смеси NAN Кисломолочный (Nestle, Швейцария) обеспечивает клинически значимое

Рис. 2. Влияние *L. reuteri* DSM 17938 на симптомы ФРП у здоровых доношенных младенцев через 3 мес: результаты рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования [85]

Fig. 2. The effect of *L. reuteri* DSM 17938 on digestive system functional disorders symptoms in healthy term infants after 3 months: results of randomised placebo controlled clinical trial



Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с показателем в группе плацебо. ФРП — функциональные расстройства пищеварения.

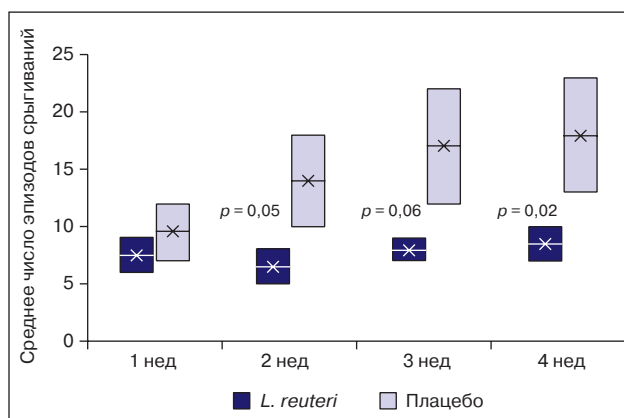
Note. * — $p < 0,01$ by comparison with index in placebo group.

уменьшение количества эпизодов плача у детей, связанных с кишечными коликами, по сравнению с детьми контрольной группы (4,4 против 5,7 сообщений об эпизодах колик и плача за период 100 сут; $p < 0,001$). Данное исследование продемонстрировало также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности длительного применения детской смеси с пробиотиком [89].

Эффективность применения детской смеси с пробиотиком *L. reuteri* DSM 17938 в профилактике развития ФРП у детей первого полугодия жизни была продемонстрирована в российском сравнительном клиническом исследовании, целью которого было изучение влияния вскармливания детской смесью с пробиотиком Nestogen 1 (Nestle, Швейцария) на динамику клинических симптомов пищеварительного дискомфорта, состав микробиоты и уровень маркеров воспаления в кишечнике у детей, находящихся на искусственном вскармливании [90]. Детей контрольной группы вскармливали стандартной детской

Рис. 3. Частота эпизодов срыгиваний у детей при приеме *L. reuteri* DSM 17938 в сравнении с плацебо (адаптировано из [88])

Fig. 3. The incidence of possetting in children on administration with *L. reuteri* DSM 17938 in comparison with placebo (adapted from [88])



Примечание. Разброс значений описан с указанием стандартного отклонения (на рисунке соответствует размеру столбцов).

Note. Range of values is defined with a statement of standard dispersion (on the figure it corresponds to the column size).

молочной смесью. Исходно и через 3 мес были исследованы комплекс клинических симптомов, уровни каль-протектина и КЦЖК в кале, проведен посев кала на дис-бактериоз. В результате было установлено, что детская смесь с пробиотиком способствовала формированию микробиоценоза кишечника, подобного микробиоценозу младенцев, находящихся на грудном вскармливании, на фоне чего происходило снижение активности воспаления, частоты и выраженности симптомов пищеварительного дискомфорта. Таким образом, исследование подтвердило связь функционального состояния кишечной микробиоты и формирования гастроинтестинальных симптомов. Был продемонстрирован профилактический эффект применения детской смеси с пробиотиком в предупреждении возникновения симптомов минимальных расстройств пищеварения.

В случаях минимальных проявлений нарушений функции ЖКТ у детей на искусственном вскармливании обосновано назначение смеси с пробиотиками, но отличающейся от стандартных смесей низким содержанием лактозы и наличием в ней крахмала. Примером такой смеси, эффективность которой изучалась в многоцентровом клиническом исследовании, является смесь Nestogen 1 Комфорт Plus (Nestle, Швейцария) [91]. В исследование включили 1127 детей в возрасте 1–3 мес, находившихся на искусственном вскармливании и имевших расстройства пищеварения (срыгивания, младенческие колики и/или функциональный запор). Эффективность смеси в коррекции симптомов расстройств пищеварения и ее переносимость оценивал врач через 30 сут. Показано, что применение смеси с пробиотиком *B. lactis*, сниженным содержанием лактозы и крахмалом в качестве загустителя обеспечило снижение частоты колик, вздутия живота, эпизодов выраженного беспокойства (крики/плач) через 1 нед у 84%, к концу исследования — у 96% детей. Кроме того, на фоне применения смеси снижалась частота и интенсивность срыгиваний (на 68 и 23% соответственно), у 98% детей был отмечен стул мягкой консистенции. Исследование продемонстрировало хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности детской смеси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди детей раннего возраста высока распространенность гастроинтестинальных симптомов, связанных с продолжающимся развитием пищеварительного трак-

та. Родители таких пациентов отличаются повышенной тревожностью, что требует от лечащего врача внимания к психологической атмосфере в семье, умения оценивать опыт родителей по уходу за ребенком, более четко и подробно разъяснять родителям суть состояния ребенка, избегать эмпирического и не всегда обоснованного назначения лекарственных препаратов. Важным аспектом ведения таких детей является поддержка и сохранение грудного вскармливания. Для детей на искусственном вскармливании с целью профилактики расстройств пищеварения обосновано применение детских смесей для здоровых детей с введенными в их состав пробиотическими штаммами с доказанной профилактической эффективностью в отношении ФРП (*L. reuteri* DSM 17938). Для коррекции минимальных расстройств пищеварения достаточно назначения смесей с пробиотиками, отличными от *L. reuteri*, но с низким содержанием лактозы и добавлением крахмала в сравнении со стандартными смесями. Адекватная и своевременная коррекция ФРП уже на этапе их минимальных проявлений позволяет уменьшить выраженность пищеварительного дискомфорта и улучшить качество жизни членов семьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи являются сотрудниками ООО «Нестле Россия».

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article are employees of Nestle Russia LLC.

ORCID

Е. Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

Т. В. Клепикова

<https://orcid.org/0000-0002-1664-0104>

С. Е. Украинцев

<http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184–194. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.008.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2015;104(5):449–457. doi: 10.1111/apa.12962.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00182–187. [Of print] doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
- Morais MB. Signs and symptoms associated with digestive tract development. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3 Suppl 1):S46–56. doi: 10.1016/j.jped.2016.02.008.
- Rosh JR. Recurrent abdominal pain and the pediatric gastroenterologist: how are we functioning? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):6–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ae362b.
- Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207–216. doi: 10.5223/pghn.2019.22.3.207.
- Hinds R, Loveridge N, Lemberg DA, et al. Functional gastrointestinal disorders in infants: practice, knowledge and needs of Australian pharmacists. *J Paediatr Child Health*. 2019. [Of print] doi: 10.1111/jpc.14536.
- Raiha H, Lehtonen L, Huhtala V, et al. Excessively crying infant in the family: mother-infant, father-infant and mother-father interaction. *Child Care Health Dev*. 2002;28(5):419–429. doi: 10.1046/j.1365-2214.2002.00292.x.
- Akman I, Kuscü K, Ozdemir N, et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child*. 2006;91(5):417–419. doi: 10.1136/adc.2005.083790.
- Kennedy HP, Spichiger E, et al. Crying babies, tired mothers: what do we know? A systematic review. *Midwifery*. 2011;27(2):187–194. doi: 10.1016/j.midw.2009.05.012.

13. Vik T, Grote V, Escribano J, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr.* 2009;98(8): 1344–1348. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x.
14. Keefe MR, Kotzer AM, Froese-Fretz A, Curtin M. A longitudinal comparison of irritable and nonirritable infants. *Nurs Res.* 1996; 45(1):4–9. doi: 10.1097/00006199-199601000-00002.
15. Howard CR, Lanphear N, Lanphear BP, et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med.* 2006;1(3):146–155. doi: 10.1089/bfm.2006.1.146.
16. Nevo N, Rubin L, Tamir A, et al. Infant feeding patterns in the first 6 months: an assessment in full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(2):234–239. doi: 10.1097/MPG.0b013e31803e1706.
17. Barr RG. Crying as a trigger for abusive head trauma: a key to prevention. *Pediatr Radiol.* 2014;44 Suppl 4:S559–564. doi: 10.1007/s00247-014-3100-3.
18. Simonnet H, Laurent-Vannier A, Yuan W, et al. Parents' behavior in response to infant crying: abusive head trauma education. *Child Abuse Negl.* 2014;38(12):1914–1922. doi: 10.1016/j.chiabu.2014.06.002.
19. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Infantile colic, regurgitation, and constipation: an early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders in children? *Eur J Pediatr.* 2015;174(6):841–842. doi: 10.1007/s00431-014-2467-3.
20. Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, Sillanpaa M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics.* 1995;96(1 Pt 1):43–47.
21. Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(5):254–262. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01487.x.
22. Forsyth BW, Canny PF. Perceptions of vulnerability 3 1/2 years after problems of feeding and crying behavior in early infancy. *Pediatrics.* 1991;88(4):757–763.
23. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional». *Acta Paediatr.* 2000; 89(1):13–17. doi: 10.1080/080352500750028988.
24. Savino F, Castagno E, Bretto R, et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr.* 2005;94:129–132. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x.
25. Neu M, Robinson J. Infants with colic: their childhood characteristics. *J Pediatr Nurs.* 2003;18(1):12–20. doi: 10.1053/j.pjdn.2003.3.
26. Santos IS, Matijasevich A, Capilheira MF, et al. Excessive crying at 3 months of age and behavioural problems at 4 years age: a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(7):654–659. doi: 10.1136/jech-2014-204568.
27. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013;167(10):977–978. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.99.
28. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131(5): e1684–1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
29. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr.* 2007;96(9): 1259-1264. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00428.x.
30. Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57 Suppl 1:S1–45. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a154ff.
31. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3): 256–268. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181afdc3.
32. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2401–2409.
33. Wells JM, Spence JR. How to make an intestine. *Development.* 2014;141(4):752–760. doi: 10.1242/dev.097386.
34. Commare CE, Tappenden KA. Development of the infant intestine: implications for nutrition support. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22(2):159–713. doi: 10.1177/0115426507022002159.
35. Якушин А.С., Украинцев С.Е., Денисов М.Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 487–492. [Yakushin AS, Ukraintsev SE, Denisov MYu. Intestinal microbiota: formation at an early age, health effects, methods of correction. *Current Pediatrics.* 2017;16(6): 487–492. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1821.
36. Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):174–182. doi: 10.1177/0115426507022002174.
37. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2009. — Т. 87. — № 3. — С. 104–109. [Bulatova EM, Bogdanova NM, Lobanova EA, Gabrusskaya TV. Intestinal microbiota: current views. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2009;87(3):104–109. (In Russ).]
38. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38. doi: 10.1186/2049-2618-2-38.
39. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405–413. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x.
40. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150–156. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
41. Das P, Makharia GK. Makharia. Gut-liver axis and disease infidelity: a subject worth exploring. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(6):503–506. doi: 10.1007/s12664-014-0503-x.
42. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):1–10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
43. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, et al. The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis.* 2015;47(12):1007–1012. doi: 10.1016/j.dld.2015.07.008.
44. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, et al. The first thousand days — intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(5):428–438. doi: 10.1111/pai.12232.
45. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:94. doi: 10.3389/fcimb.2012.00094.
46. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr.* 2002;41 Suppl 1:32–37. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.
47. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(6):1124–1130. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1124S.
48. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(430):47–57. doi: 10.1080/080352599750029736.
49. Бельмер С.В. *Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: учебно-методич. пособие.* — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 24 с. [Belmer SV. *The use of prebiotics for the prevention and treatment of microflora disorders in children: a study method. allowance.* Moscow: GOU VUNMTC MZiSR RF; 2005. 24 p. (In Russ).]
50. Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;26: 141–147. doi: 10.1016/j.copbio.2013.12.012.
51. Thompson FM, Catto-Smith AG, Moore D, et al. Epithelial growth of the small intestine in human infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(5):506–512. doi: 10.1097/00005176-199805000-00004.
52. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):767–775. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.009.
53. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):8–14. doi: 10.1097/MPG.0b013e31823890b4.
54. Gieruszczak-Bialek D, Konarska Z, Skorka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2015;166(3): 767–770.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.030.
55. Akhnikh S, Engelberts AC, van Sleuwen BE, et al. The excessively crying infant: etiology and treatment. *Pediatr Ann.* 2014;43(4): e69–75. doi: 10.3928/00904481-20140325-07.

56. Soares AC, de Freitas CL, de Moraes MB. [Knowledge and practice of Brazilian pediatricians concerning gastroesophageal reflux disease in infants. (In Portuguese)]. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):12–18. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.005.
57. Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, et al. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684–1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
58. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from espghan and naspghan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
59. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition (naspghan) and the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition (espghan). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
60. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, 2018. [Allergy to cow's milk proteins in children. Clinical recommendations [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ.)] Доступно по: https://mirvracha.ru/article/klinicheskie_rekomendatsii_allergiya_k_belkam_korovego_moloka_u_detey. Ссылка активна на 12.05.2019.
61. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, et al. Thickened infant formula: what to know. *Nutrition*. 2018;49:51–56. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.010.
62. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, et al. Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and lactobacillus reuteri DSM 17938 on regurgitation and gastric motility. *Nutrients*. 2017;9(11). pii: E1181. doi: 10.3390/nu9111181.
63. Savino F, Cresi F, Maccario S, et al. «Minor» feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;91(441):86–90. doi: 10.1080/08035320310018736.
64. Gonzalez-Bermudez CA, Frontela-Saseta C, Lopez-Nicolas R, et al. Effect of adding different thickening agents on the viscosity properties and in vitro mineral availability of infant formula. *Food Chem*. 2014;159:5–11. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.02.168.
65. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1268–1277. doi: 10.1542/peds.2008-1900.
66. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1582–1588. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
67. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550–558. doi: 10.1542/peds.2012-1449.
68. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr*. 2009;155(6):823–828.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012.
69. Partty A, Kalliomaki M, Endo A, et al. Compositional development of bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One*. 2012;7(3):e32495. doi: 10.1371/journal.pone.0032495.
70. Roos S, Dicksveld J, Tarasco V, et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with lactobacillus reuteri DSM 17938. *PLoS One*. 2013;8(2):e56710. doi: 10.1371/journal.pone.0056710.
71. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001;322(7298):1327. doi: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
72. Lehtonen L, Korvenranta H, Eerola E. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19(3):310–314. doi: 10.1097/00005176-199410000-00009.
73. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(5):588–592. doi: 10.1097/00008480-200210000-00005.
74. Acs N, Bagi Z, Rakhely G, et al. Bioaugmentation of biogas production by a hydrogen-producing bacterium. *Bioresour Technol*. 2015;186:286–293. doi: 10.1016/j.biortech.2015.02.098.
75. de Weerth C, Fuentes S, de Vos WM. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes*. 2013;4(5):416–421. doi: 10.4161/gmic.26041.
76. Lindberg AA, Weintraub A, Zahringer U, Rietschel ET. Structure-activity relationships in lipopolysaccharides of bacteroides fragilis. *Rev Infect Dis*. 1990;12 Suppl 2:S133–141. doi: 10.1093/clindis/12.supplement_2.s133.
77. Benson S, Kattoor J, Wegner A, et al. Acute experimental endotoxemia induces visceral hypersensitivity and altered pain evaluation in healthy humans. *Pain*. 2012;153(4):794–799. doi: 10.1016/j.pain.2011.12.001.
78. Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, et al. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats. *Am J Pathol*. 2005;167(4):1071–1079. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61196-0.
79. Wegner A, Elsenbruch S, Rebernik L, et al. Inflammation-induced pain sensitization in men and women: does sex matter in experimental endotoxemia? *Pain*. 2015;156(10):1954–1964. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000256.
80. van Baarlen P, Troost FJ, van Hemert S, et al. Differential NF-kappaB pathways induction by lactobacillus plantarum in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2371–2376. doi: 10.1073/pnas.0809919106.
81. Verdu EF. Probiotics effects on gastrointestinal function: beyond the gut? *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(5):477–480. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01297.x.
82. Chichlowski M, Rudolph C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(2):172–181. doi: 10.5056/jnm15025.
83. Wadher K, Mahore J, Umekar J. Probiotics: living medicines in health maintenance and disease prevention. *Int J Pharma Bio Sci*. 2010;(1):1–9.
84. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(6):825–829. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb03025.x.
85. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):228–233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
86. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2017;8(2):143–171. doi: 10.1080/19490976.2016.1278104.
87. Ong TG, Gordon M, Banks SS, et al. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2.
88. Garofoli F, Civarri E, Indrio F, et al. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(5):646–648. doi: 10.3109/09637486.2014.898251.
89. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267. doi: 10.1093/ajcn/79.2.261.
90. Корниенко Е.А., Козырева Л.С., Нетребенко О.К. Микробный метаболизм и кишечное воспаление у детей первого полугодия жизни в зависимости от вида вскармливания // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 19–26. [Kornienko EA, Kozyreva LS, Netrebenco OK. Microbial metabolism and intestinal inflammation in children aged up to 6 months depending on feeding type. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):19–26. (In Russ.)]
91. Assathiany R, Lesaint L, Hanh T, Piloquet H. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une formule infantile épaissie et contenant des fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides en cas de troubles digestifs associés du nourrisson de moins de 6 mois: résultats d'une enquête observationnelle réalisée par Nestlé Nidal sur 1127 nourrissons. *Med Enfance*. 2016;36(5–6).

Н.В. Самбурова, И.А. Пименов, Т.Н. Жевак, П.Ф. Литвицкий

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

Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза

Контактная информация:

Самбурова Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: nsamburova@bk.ru

Статья поступила: 07.07.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Статья посвящена одной из наиболее распространенных у детей опухолей костной ткани — саркоме Юинга. Анализируются эпидемиологические данные, наиболее частые зоны поражения костей, клинические признаки, методы диагностики и терапии. Основное внимание уделено молекулярно-генетическим механизмам инициации канцерогенеза.

Ключевые слова: опухоли костной ткани, саркома Юинга, распространенность, диагностика, терапия, канцерогенез, молекулярно-генетические механизмы.

(Для цитирования: Самбурова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 257–263. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042)

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются второй по частоте причиной смерти детей и продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. В последнее десятилетие в Российской Федерации число детей с онкологическими заболеваниями, в том числе их редкими клиническими формами, продолжает неуклонно увеличиваться [1]. Совершенствование методов медицинской генетики позволило сформировать эффективные программы молекулярно-генетической диагностики новообразований и открыло пути оптимизации применения противоопухолевых препаратов. В настоящее время в терапии онкологической патологии взрослых пациентов применяются препараты, назначаемые с учетом генетического профиля пациента и опухолевых клеток. Наряду с традиционными методами лечения онкозаболеваний — химио-, гормоно- и иммунотерапией — стала применяться и таргетная терапия.

ОПУХОЛИ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА**Формы**

В 1990-х годах принят термин «опухоли семейства саркомы Юинга», объединивший близкородственные

злокачественные новообразования, характеризующиеся высокоагрессивным течением и способностью поражать как кости, так и мягкие ткани [2–4]. Гистологически и генетически эти новообразования связаны с клетками нервного гребешка и являются злокачественной трансформацией нейроэктодермальных и/или мезенхимальных клеток [5–7]. Опухоли, относящиеся к этому семейству, включают недифференцированную типичную саркому Юинга, описанную и выделенную в самостоятельную нозологическую форму в 1921 году американским онкологом Джеймсом Юингом [1, 8, 9], ее внескелетную форму, опухоль Аскина (злокачественная мелкоклеточная нейроэктодермальная опухоль торакопульмональной зоны) и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли [2, 10].

Эпидемиология

Саркома Юинга составляет 4–6% всех первичных злокачественных неоплазий костной ткани, у детей — 10–15% [11]. Новообразования этой группы могут возникать в любом возрасте, однако 75% случаев заболевания составляют опухоли, диагностируемые у детей [9, 12], с пиком заболеваемости саркомой Юинга в воз-

Natalia V. Samburova, Igor A. Pimenov, Tatiana N. Zhevak, Peter F. Litvitsky

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

Ewing's Sarcoma: Molecular Genetic Pathogenic Mechanisms

This article is devoted to the most common bone tissue tumor among children — Ewing's sarcoma. The epidemiological data, most frequent afflicted zones of bones, clinical signs, diagnostics and treatment methods are analysed. The main focus is on the molecular genetic mechanisms of carcinogenesis initiation.

Key words: bone tissue tumors, Ewing's sarcoma, incidence, diagnostics, treatment, carcinogenesis, molecular genetic mechanisms.

(For citation: Samburova Natalia V., Pimenov Igor A., Zhevak Tatiana N., Litvitsky Peter F. Ewing's Sarcoma: Molecular Genetic Pathogenic Mechanisms. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 257–263. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042)

расте 10–15 лет [8]. Дети этого возраста составляют более 50% всех пациентов [13]. Отмечено преобладание пациентов мужского пола, особенно в первые 2–3 десятилетия жизни [2, 8, 13]. Соотношение лиц мужского и женского пола составляет 1,6/1 [11, 14]. По разным данным, опухоль в 10 раз чаще диагностируется у детей европеоидной расы [15], чем у коренных жителей и выходцев из стран Африки и Азии [2, 14]. В США среди населения афроамериканского происхождения в год регистрируется 0,6 случаев саркомы Юинга на 1 млн детей, тогда как среди белых детей — 3,4 [16, 17]. Попытки объяснить расовые отличия базируются на результатах генетических исследований [18, 19].

Локализация

Саркома Юинга может поражать любую кость любого отдела скелета, а также мягкие ткани головы, туловища и конечностей [8, 10]. Более чем в 70% опухоль возникает в длинных трубчатых костях и костях таза [2, 20]. Характерно более частое, чем при остеогенных саркомах, вовлечение в процесс плоских костей.

Согласно популяционным данным, локализация саркомы Юинга в костях нижних конечностей составляет 45–50%: в 20–27% случаев — это бедренные, в 15–17% — берцовые кости. Кости таза (подвздошная, седалищная и лонная) и крестец поражаются в 18–29% случаев. В области верхних конечностей чаще встречаются опухоли плечевой кости (12–16%). Реже поражаются позвонки и ребра (12%), лопатки, кости черепа (6–9%) и мелкие кости стопы и кисти [2, 16]. Локализация в области головы и шеи составляет от 1 до 4% случаев [11, 13, 21], с более частым поражением лобной или теменной костей.

Преимущественная локализация опухоли у детей — бедренная, мало- и большеберцовая и плечевая кости. Поражение саркомой Юинга плоских костей таза, черепа, ребер, позвонков, лопатки чаще встречается у взрослых [16].

Поражение длинных трубчатых костей, как правило, начинается с метафиза с последующим вовлечением в неопластический процесс диафиза [16]. При развитии первичной саркомы Юинга в костной ткани опухоль замещает интрамедуллярное пространство и затем разрушает кортикальный слой, формируя мягкотканый компонент. Внескелетные локализации саркомы Юинга включают мягкие ткани паравerteбрального пространства, нижних конечностей, таза, головы и шеи [16]. Редко внескелетную форму саркомы Юинга обнаруживают в забрюшинном пространстве, сальнике, на кожных покровах, в мягких тканях грудной клетки и области орбиты [13, 22].

Клиническая картина

Клинические проявления саркомы Юинга неспецифичны и определяются локализацией неоплазии [22]. Так, при поражении костей нижних конечностей появляется хромота [16]. Прогрессирование опухолевого процесса в позвонках может манифестировать радикулопатией, компрессионно-ишемической миелопатией с явлениями параплегии, нарушением функции тазовых органов [2].

Типичным неспецифическим проявлением, особенно при поражении саркомой Юинга костей конечностей, является наличие болезненной при пальпации опухоли с гиперемией, пастозностью и повышением температуры

над областью поражения [22]. Ранний симптом поражения длинных трубчатых костей конечностей — локальная боль [16]. Первоначально боль слабая или умеренная с самопроизвольным купированием (так называемые светлые промежутки), в дальнейшем нарастает, утрачивает интермиттирующий характер, становится интенсивной, постоянной, нарушающей активность и сон пациента, вызывает ограничение движений в близлежащем суставе [16]. В отличие от болей при воспалительном поражении, боль при саркоме Юинга не ослабевает в покое и при фиксации конечности, усиливается по ночам. При метафизарном расположении (у 5–10% пациентов) заболелание может осложниться развитием патологического перелома в месте локализации опухоли [16].

Прогрессирование опухолевого процесса сопровождается общими симптомами интоксикации — слабостью, снижением аппетита, субфебрильной и фебрильной лихорадкой, потерей массы тела. При первичном обращении общие симптомы имеют приблизительно 25% больных [16]. Регистрируемые изменения клинко-биохимических показателей включают лейкоцитоз, анемию, увеличение скорости оседания эритроцитов и повышение активности лактатдегидрогеназы [2, 16].

Метастазирование

Для опухолей семейства саркомы Юинга характерна высокая вероятность метастазирования, преимущественно гематогенным путем [2]. На момент установления первичного диагноза отдаленные метастазы обнаруживаются у 20–25% больных [5]. По данным И. Шалыга и соавт. [8], до 50% всех пациентов обращаются за врачебной помощью по поводу жалоб, вызванных именно метастатическим поражением органов. У 75–80% пациентов метастазы проявляются в течение первых 2 лет после обнаружения первичной опухоли. Наиболее частой их локализацией являются легкие (57%), несколько реже костный мозг и другие кости (34%) [2]. Метастазы в тканях головы и шеи встречаются в 12,5%, а в центральной нервной системе — в 10–37% случаев [11]. Инвазивный рост опухоли в окружающие мягкие ткани [23] вовлекает в патологический процесс регионарные лимфатические узлы (поражаются в 5–15% случаев) [2]. До применения системной терапии метастазы развивались почти у 90% больных [8]. Отдаленные метастазы могут быть обнаружены в лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства, в центральной нервной системе в виде поражения менингеальных оболочек, головного и спинного мозга [16].

Молекулярно-биологические основы канцерогенеза

Современные представления об общем канцерогенезе базируются на представлениях онкогенно-антионкогенной теории. В этой связи все новообразования рассматриваются как полиэтиологические и развивающиеся по общим законам канцерогенеза. Последний представляется многоступенчатым процессом, индуцируемым различными канцерогенами физической, химической или биологической природы экзогенного и эндогенного происхождения, способствующими активации клеточных или вирусных онкогенов, вызывающих пролиферацию и нарушение дифференцировки поврежденных клеток, ингибированию механизмов репарации изменен-

ных участков ДНК, подавлению экспрессии генов-супрессоров и генов, активирующих апоптоз [24, 25].

Причинные факторы для саркомы Юинга не установлены. Описанные случаи одновременного развития саркомы Юинга у сиблингов позволяют судить о важной роли наследственных факторов и генетических дефектов в возникновении этого заболевания [2]. Опухоли, относящиеся к группе саркомы Юинга, характеризуются хромосомными транслокациями, которые соединяют ген *EWSR1*, кодирующий высококонсервативный РНК-связывающий белок EWS (ewing sarcoma) на хромосоме 22, с одним из генов семейства транскрипционных факторов *ETS* (erythroblast transformation-specific), чаще с *FLI1* (friend leukemia integration 1), расположенным на хромосоме 11, t (11; 22), или *ERG* (ETS-related gene) на хромосоме 21, t (21; 22) [4, 10, 26]. Эти факторы участвуют в клеточной пролиферации и росте новообразования.

Варианты генетических аномалий в саркоме Юинга

Большинство случаев саркомы Юинга (85–95%) являются результатом транслокации между геном *EWSR1* на хромосоме 22 и геном *FLI1* хромосомы 11 [t (11;22) (q24; q12)] [8, 27, 28]. Слияние генов *EWS-FLI1* (11; 22) (q24; q12) возможно в двух известных вариантных группах: слияние типа 1 (60% всех случаев слияния генов *EWS-FLI1*), в котором экзоны 1–7 гена *EWS* слиты с экзонами 6–9 гена *FLI1*; и слияние типа 2, в котором экзоны 1–7 гена *EWS* соединяются с экзонами 5–9 [16]. Транслокации генов *EWSR1-ERG* [t (21; 22) (q22; q12)] обнаруживаются в 5–15% случаев, другие транслокации менее распространены и включают соединение гена *EWS* с другими генами семейства *ETS* (*ERG*, *ETV1*) или *E1AF* (*EWS-ETV1*, *EWS-ETV4*, *EWS-FEV*) [26, 29, 30].

Редки также случаи саркомы, связанные с геном *FUS* (fused in sarcoma), который, подобно гену *EWS*, является членом семейства *FET* (*FUS*, *EWS* и *TAF15*). Описаны также варианты соединения генов *FUS-ERG* или *FUS-FEV* [29]. Помимо этих последовательных аберраций с участием гена *EWSR1* при 22q12, в клетках саркомы Юинга наблюдались дополнительные числовые и структурные аберрации. Эти хромосомные аномалии включают удлинение хромосомы 8 в 50% случаев, удлинение хромосомы 12 и 1q — в 25%, делеции на коротком плече 6 хромосомы и 1p36 потери. Примерно в 20% случаев выявлялась транслокация t (1; 16) (q12; q11.2) с переменными точками разрыва, с 1q приростом и 16q потерями [29]. В 10–20% случаев агрессивные варианты саркомы Юинга связаны с трисомией по 20-й паре.

Индукция онкогенеза

Изменения в гене *EWS* приводят к появлению химерных белков, которые опосредуют аберрантные онкогенные транскрипционные программы и препятствуют основным сигнальным путям, участвующим в клеточном росте, дифференцировке и пролиферации [16, 31].

Белок *EWS* представляет собой РНК и ДНК-связывающий протеин, который непосредственно участвует в регуляции сплайсинга. *FLI-1* является членом семейства транскрипционных факторов *ETS*, который связывает GGAA-микросателлитные элементы, внедренные в области промотора/энхансера целевых генов. Карбоксильная концевая половина *FLI1* в слитом бел-

ке *EWS-FLI1* сохраняет свой ДНК-связывающий домен [4, 30]. Соединение белка *EWS-FLI1* с ДНК в миоцитах и фибробластах индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз [21]. Однако в нейроэктодермальных и мезенхимальных клетках полученные в результате хромосомных транслокаций белки запускают специфическую онкогенную программу, которая определяет неопластическую трансформацию клеток [21, 29]. Индукция онкогенеза белком *EWS-FLI1* зависит от линии клеток-хозяев, что указывает на значение дополнительных мутаций, специфичных для этих клеток. В саркоме Юинга аберрации обнаруживаются в трех генах — *STAG2* (15–17%), *CDKN2A* (12–22%) и *TP53* (6–7%) [10, 29, 32]. Редкие варианты генов *STAG2* и *CDKN2A* являются взаимоисключающими и наблюдаются в первичных опухолях, а также клеточных линиях. Пациенты с изменениями нуклеотидной последовательности в генах *STAG2* и/или *TP53* отличаются более низкой выживаемостью [10].

В человеческих клетках слияние генов *EWS-FLI1* индуцирует экспрессию генов эмбриональных стволовых клеток *OCT4*, *SOX2* и *NANOG12*, многокомпонентного репрессора *EZH2*, а также активирует транскрипционные факторы *NKX2.2*, *NR0B1*, *GLI1*, *BCL11B* и *E2F3*. Белок *EWSR1-ETS* влияет на экспрессию генов: в основном он ее подавляет, прямо и опосредованно. Прямое влияние осуществляется путем связывания с областями хроматина, обогащенными повторами GGAA, индукцией синтеза энхансеров *de novo* и активацией транскрипции генов-мишеней. *EWS-FLI1*-связывающие сайты ассоциируют с H3K4me3 (химическая модификация гистона H3 с добавлением трех метильных групп к лизину 4), участвующим в регуляции экспрессии генов, что является признаком инициации транскрипции [33, 34]. Опосредованное влияние связано со взаимодействием с комплексом корепрессоров NuRD и повышением уровня вышеперечисленных факторов транскрипции. Иницирование транскрипции обычно регулируется не одним, а несколькими факторами транскрипции, которые взаимодействуют друг с другом [34–36]. Взаимодействие *EWSR1-ETS* с такими факторами транскрипции, как *E2F3* и *Sp1*, усиливает его способность индуцировать активацию гена [29, 35, 36].

Транскрипционные мишени EWS-FLI1

Прямой транскрипционной мишенью *EWS-FLI1* является белок группы polycomb (polycomb-group proteins, PcG) семейства белков, которые способны ремоделировать хроматин) *EZH2* (enhancer of zester homolog 2). *EZH2* обычно присутствует в слабодифференцированных и активно делящихся клетках, представляет собой метилтрансферазу гистонов и негистоновых белков, регулирующую регенеративную пролиферацию прогениторных клеток и восстановление тканей [37]. Потеря *EZH2* нарушает регенеративные процессы в тканях, тогда как избыточный синтез ведет к неопластической трансформации клетки. *EZH2* репрессирует транскрипцию метилированием гистона 3 в участке лизина 27 (H3K27me3). Изменения в H3K27me3 способствуют онкогенезу.

Чрезмерно выражена в саркоме Юинга экспрессия еще одного белка группы PcG — *BMI-1* [29]. Предполагают, что *BMI-1* участвует в контроле образования в митохондриях реактивных форм кислорода, способных вызвать

повреждения ДНК [38]. BMI-1, необходимый для пролиферации стволовых клеток, может быть индуцирован *EWS-FLI1*, хотя механизм индукции не является прямым. В комплексе с его поликомпонентным белком-партнером RING1B — убиквитина гистон 2A — BMI-1 приводит к уплотнению хроматина и подавлению генов. Чистым эффектом этих многокомпонентных модификаций является подавление дифференциации и поддержание полипотентности, двух движущих сил в процессе злокачественной трансформации [29].

EWSR1-ETS влияет не только на экспрессию генов, но и некодирующих РНК, включая как микроРНК (miRNAs), так и длинные некодирующие РНК (lncRNAs). MiRNAs регулируют более 60% человеческих генов, главным образом связыванием в 3'UTR мРНК. Около 10% изученных miRNAs оказывают значительное ингибирующее или активирующее влияние на ген *EWS*. Туморогенные пути разнообразны и включают ремоделирование хроматина, восстановление плюрипотентности и повреждения ДНК. Активность одной из microRNA — miRNA34a, контролирующей экспрессию белков, участвующих в передаче каскада реакций роста и дифференцировки клеток, апоптозе, ремоделировании хроматина и геномном стрессе, — регулируется TP53 и NF-κB [18].

Роль онкосупрессоров

Роль изменений нуклеотидной последовательности гена-супрессора *TP53* в канцерогенезе изучена для многих типов опухолей. Дисфункция белка p53 является универсальным проявлением молекулярных изменений в клетках различных новообразований человека. Аномалии белка-онкосупрессора p53, отменяя или ослабляя его важнейшие функции, ведут к нарушению работы внутриклеточных сигнальных систем, блокирующих при повреждении ДНК клеточный цикл в G1- и G2-фазах, подавляют индукцию апоптоза, снижают эффективность репарации ДНК, ослабляют контроль над структурой теломера, подавляют дифференцировку [24]. Результаты ряда молекулярно-генетических исследований позволяют предположить, что одним из ключевых механизмов канцерогенеза саркомы Юинга является повреждение гена *TP53* и гена, который кодирует синтез рецептора трансформирующего фактора роста β II и также относится к белкам-супрессорам [29].

Нарушение регуляции аутофагии и апоптоза

Белок *EWS-FLI1* регулирует жизнеспособность клеток через ген *LRWD1* (leucine-rich repeat and WD repeat-containing protein 1), который регулирует формирование пререпликативного комплекса, способствуя репликации ДНК (необходимой для фазового перехода G1/S клеточного цикла) [10]. Кроме того, белок *EWS-ETS* индуцирует нарушение процессов аутофагии через изменение экспрессии гена *ATG4B* (autophagy related 4B cysteine peptidase), кодирующего белок семейства аутофагина, обозначаемого также как член семейства цистеиновых протеаз C-54. В конечном итоге, это приводит к более высокой скорости пролиферации и более низкой скорости апоптоза [10] — важнейшим свойствам неопластических клеток. Уход от апоптоза существенно повышает жизнеспособность опухолевых клеток и делает их менее чувствительными к факторам противоопухолевого иммунитета.

Формирование опухолевого атипизма

В связи с участием *EWS-ETS* в регулировании процессов онкогенеза в клетках саркомы повышается биосинтез серина с помощью фосфолипиддегидрогеназы (PGHDH), участвующей в регуляции образования белков, липидов и нуклеиновых кислот, необходимых для удовлетворения потребности клеточной пролиферации. Важно, что повышенная экспрессия PGHDH является самой высокой в саркоме Юинга по сравнению с другими линиями опухолевых клеток, а также с нормальной тканью. Ингибирование PGHDH снижает пролиферацию клеток в саркоме Юинга, но не в других линиях, что указывает на специфичность этого PGHDH-зависимого метаболического фенотипа, обнаруживаемого исключительно в саркоме Юинга [10, 39, 40].

Опухолевая трансформация клеток при саркоме Юинга сопровождается изменением белков клеточной мембраны, определяющих взаимодействие с микроокружением опухоли, что способствует васкуляризации новообразованной ткани и появлению способности опухолевых клеток к инвазии. Примерами таких внешних мембранных белков, активированных белком *EWS-ETS*, являются STEAP1, GPR64, CD99, CAV1 и CHM1 [18]. Активация экспрессии опухолевыми клетками внешних мембранных белков используется в дифференциальной диагностике саркомы Юинга с другими опухолями.

Диагностика

Основным методом, позволяющим выявить патологический очаг в костной ткани, является рентгенография. Для уточнения диагноза рекомендованы компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, позитронно-эмиссионная томография, ангиография, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, биопсия образования, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования [2, 11].

МРТ- и КТ-исследования позволяют уточнить локализацию и размер опухоли, распространенность в костной ткани и за ее пределами, выявить наличие отдаленных метастазов (в легкие, печень, другие кости или лимфатические узлы) [41]. МРТ выявляет состояние костного мозга, мышц и соединительной ткани вокруг пораженной кости. Радионуклидное сканирование (сцинтиграфия) с помощью технеция-99 дает информацию о поражении других костей и мягких тканей [2]. Для обнаружения метастазов в легких используется рентгенологическое исследование грудной клетки.

Исследование периферической крови у больного саркомой Юинга может как выявить лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов, так и быть без отклонений от нормы. Повышенная активность лактатдегидрогеназы в биохимическом анализе крови является основанием заподозрить большой объем опухоли и метастатический процесс.

Обязательной для уточнения диагноза саркомы Юинга является биопсия тканей опухоли с последующим проведением цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Однако выявление при гистологическом исследовании патоморфологических признаков саркомы Юинга недостаточно для постановки диагноза из-за необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими мелко-клеточными злокачественными неоплазиями — нейробла-

стомой, неходжкинской лимфомой, саркомой мягких тканей и др.

Саркома Юинга демонстрирует положительную реакцию на виментин и антиген CD99 (иммуногистохимический метод исследований). Эти реакции характерны не только для саркомы Юинга, но и для рабдомиосаркомы. Окрашивание десмином или миогенином позволяет подтвердить саркому Юинга или примитивные нейроэктодермальные опухоли и исключить рабдомиосаркому. Выявленная положительная реакция на мембранный белок CD99 специфична для саркомы Юинга [11].

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) используется для обнаружения слитого гена *EWS-FLI1* [13] транслокации t (11; 22) [11, 16, 22]. Транскрипты слияния гена *EWS* могут быть выявлены не только в геномных ДНК, полученных из опухолевых тканей саркомы Юинга, но также при «жидкой биопсии», удобной для неинвазивного продольного мониторинга aberrантных геномных признаков в крови [16].

Лечение

Согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России, лечение пациентов с саркомой Юинга, требующее комплексного подхода при обязательном системном воздействии на весь организм, должно проводиться в специализированных центрах [2, 9, 10]. Стандартное мультимодальное лечение включает индукционную химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией, затем проводят химиотерапию в режиме консолидации несколькими препаратами для борьбы с субклиническими микрометастазами [5, 30]. Главным условием операбельности пациентов является радикальность и абластичность удаления опухоли, что гарантирует отсутствие рецидива [42]. При планировании хирургического лечения, в первую очередь, рассматривается возможность выполнения органосохраняющей операции с последующим замещением удаленной кости и сустава трансплантатом или протезом [43]. Современные протоколы лечения саркомы Юинга включают химиотерапию как до, так и после операции. Препараты первой линии — доксорубин, винкристин, циклофосфамид, этопозид и ифосфамид [2, 13, 22]. У пациентов с неоперабельной опухолью, ее метастазами и рецидивирующим течением химиотерапия является предпочтительным вариантом лечения [22].

Проблемой химиотерапевтического лечения саркомы Юинга является резистентность опухоли к цитостатическим препаратам. Изучение механизмов резистентности позволило выделить гены (*CCAR1*, *TUBA1A*, *POLDIP2*, *SMARCA4* и *SMARCB1*), определяющие защиту от эффектов доксорубина и винкристина [5].

По данным L. Horbach и соавт. [5], резистентность к химиотерапевтическим препаратам сопровождается дифференцированными изменениями экспрессии генов в клетках саркомы Юинга. При устойчивости новообразования к доксорубину значительно снижается экспрессия генов *CCAR1* (cell division cycle and apoptosis regulator protein 1) и *TUBA1A*, усиливается экспрессия генов *SMARCB1* и *SMARCA4*. При резистентности к винкристину в клетках опухоли отмечается низкая экспрессия гена *TUBA1A*. В отличие от этого экспрессия гена *POLDIP2*, напротив, была значительно повышена в клетках, устой-

чивых к любому препарату. Резистентность к алкалоидам винка (винкристину) включает сверхэкспрессию генов АТФ-связывающих белков-транспортёров семейства ABC (ATP binding cassette), таких как Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости — MDR1, CD243, мембранный протеин), обеспечивающего перенос липидов, стероидов, пептидов и других веществ через мембрану клетки [5].

Клетки саркомы Юинга радиочувствительны, но риски, связанные с действием излучения на организм, ограничивают использование лучевой терапии [22]. Лучевая терапия может быть причиной нарушения репродуктивной функции у девушек и женщин после проведенного лечения при локализации опухоли в бедренной или тазовой области. И чем моложе пациентка на момент лучевого лечения, тем выше вероятность развития в последующем бесплодия.

Успешное применение хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией значительно повысило выживаемость больных с саркомой Юинга. Так, в 1960-х годах примерно половина пациентов умирала в течение первого года с момента установления диагноза, двухлетняя выживаемость составляла всего 21% [23, 44]. В настоящее время общая пятилетняя выживаемость составляет 53–75% [22, 42, 45], хотя имеются сообщения о 5- и 10-летней выживаемости на уровне 84 и 74% соответственно [12, 27].

Следует отметить, что выживаемость больных во многом зависит от локализации первичной опухоли и стадии опухолевого процесса. Прогностически неблагоприятными факторами при саркоме Юинга считают наличие отдаленных метастазов [9], возраст больного старше 14 лет, объем опухоли больше 200 мл, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, «срединное» поражение (например, опухоль таза и позвоночника), низкая эффективность химиотерапевтического лечения, рецидив после предыдущего лечения [15, 28, 32], лимфогенное распространение метастазов (является редким и всегда указывает на неблагоприятный прогноз) [8, 22, 45].

Крайне сложной для лечения в связи с резистентностью к стандартным методам терапии продолжают оставаться рецидивная и метастатическая формы саркомы Юинга. Применяемые комбинации цитостатических препаратов в этих случаях малоэффективны [46].

Перспективным представляется метод таргетной терапии саркомы Юинга — медикаментозного лечения опухоли, при котором вводятся препараты, блокирующие специфические молекулы, участвующие в росте и распространении опухолевых клеток. Разновидностью таргетной терапии является иммунотерапия. Имеются данные о высокой активности при терапии пациентов с саркомой Юинга ингибиторов инсулиноподобного фактора роста (IGF 1R). Проходят клинические испытания ингибиторов m-TOR и VEGF, исследуются возможности иммунотерапии [46].

Присутствие в клетках саркомы Юинга специфической транслокации *EWS/FLI1* (11:22), которая отсутствует в неизмененных клетках, открывает возможности применения молекулярно-направленной терапии новообразования препаратами, ингибирующими продуцируемый химерный белок *EWS/FLI1*, что подтверждают испытания

на клеточных линиях мышей [46]. Ведется поиск целей, на которые можно воздействовать при этом виде неоплазии. Опубликованы результаты использования препарата УК-4-279, вызывающего диссоциацию РНК-хеликаз и EWS/FLI1, что инициировало апоптоз в линиях клеток саркомы Юинга [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркома Юинга, механизмы инициации и развития которой остаются предметом дальнейших исследований, является крайне сложным заболеванием для разработки эффективной стратегии терапии пациентов. Во многом это вызвано ее резистентностью к стандартным методам лечения. В настоящее время ни один из применяемых методов терапии пациентов с саркомой Юинга не показал качественного превосходства над другими, что делает возможным и необходимым дальнейшие углубленные исследования в этой области. Изучение генетических особенностей опухоли может способствовать созданию уникальных препаратов для таргетной терапии, что позволит обеспечить высокую эффективность лечения и выживаемость пациентов с саркомой Юинга.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. В. Самбутова

<https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

И. А. Пименов

<https://orcid.org/0000-0003-1707-2409>

Т. Н. Жевак

<http://orcid.org/0000-0003-4295-7436>

П. Ф. Литвицкий

<https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рыков М.Ю., Суслёва Н.А., Чумакова О.В., и др. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6. — С. 686–691. [Rykov MYu, Susulyova NA, Chumakova OV, et al. Cancer incidence of child population of the Russian Federation and its provision of medical care (doctors, bedspace, diagnostic and therapeutic technologies): analysis of statistical data for 2013. *Current Pediatrics*. 2015;14(6):686–691. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477.
2. Билялутдинова Д.И., Коваленко С.Г., Спичак И.И. Клинический случай опухоли семейства саркомы Юинга (примитивной нейроэктодермальной опухоли) редкой локализации в теменной кости // *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2015. — № 2. — С. 70–75. [Bilyalutdinova DI, Kovalenko SG, Spichak II. Klinicheskiy sluchay opukholy semeystva sarkomy Yuinga (primitivnoy neyroektodermal'noy opukholy) redkoy lokalizatsii v temennoy kosti. *Pediatricheskiy vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015;(2):70–75. (In Russ).]
3. von Heyking K, Roth L, Ertl M, et al. The posterior HOXD locus: its contribution to phenotype and malignancy of Ewing sarcoma. *Oncotarget*. 2016;7(27):41767–41780. doi: 10.18632/oncotarget.9702.
4. Minas TZ, Surdez D, Javaheri T, et al. Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. *Oncotarget*. 2017;8(21):34141–34163. doi: 10.18632/oncotarget.9388.
5. Horbach L, Sinigaglia M, Da Silva CA, et al. Gene expression changes associated with chemotherapy resistance in Ewing sarcoma cells. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(6):719–724. doi: 10.3892/mco.2018.1608.
6. Tanabe Y, Suehara Y, Kohsaka S, et al. IRE1α-XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcoma. *Oncotarget*. 2018;9(18):14428–14443. doi: 10.18632/oncotarget.24467.
7. Kovar H, Amatruda J, Brunet E, et al. The second European interdisciplinary Ewing sarcoma research summit — a joint effort to deconstructing the multiple layers of a complex disease. *Oncotarget*. 2016;7(8):8613–8624. doi: 10.18632/oncotarget.6937.
8. Шалыга И.Ф., Ачинович С.Л., Козловская Т.В., и др. Саркома Юинга // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2018. — № 1. — С. 101–105. [Shalyga IF, Achinovich SL, Kozlovskaya TV, et al. Ewing's sarcoma. *Problems of health and ecology*. 2018;(1): 101–105. (In Russ).]
9. Lacroix J, Kis Z, Josupeit R, et al. Preclinical testing of an oncolytic parvovirus in Ewing sarcoma: protoparvovirus H-1 induces apoptosis and lytic infection in vitro but fails to improve survival in vivo. *Viruses*. 2018;10(6):302. doi: 10.3390/v10060302.
10. Hoang NT, Acevedo LA, Mann MJ, Tolani B. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1089–1114. doi: 10.2147/CMAR.S159641.
11. Lin JK, Liang J. Sinonasal Ewing sarcoma: a case report and literature review. *Perm J*. 2018;22:17–086. doi: 10.7812/TPP/17-086.
12. Becker RG, Gregorian LJ, Galia CR, et al. What is the impact of local control in Ewing sarcoma: analysis of the first Brazilian collaborative study group EWING1. *BMC Cancer*. 2017;17(1):420. doi: 10.1186/s12885-017-3391-5.
13. Negru ME, Sponghini AP, Rondonotti D, et al. Primary Ewing's sarcoma of the sinonasal tract, eroding the ethmoid and sphenoid sinus with intracranial extension: a rare case report. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):807–810. doi: 10.3892/mco.2015.548.
14. Karski EE, McIlvaine E, Segal MR, et al. Identification of discrete prognostic groups in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):47–53. doi: 10.1002/pbc.25709.
15. Monument MJ, Johnson KM, McIlvaine E, et al. Clinical and biochemical function of polymorphic NROB1 GGAA-microsatellites in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *PLoS One*. 2014;9(8):e104378. doi: 10.1371/journal.pone.0104378.
16. Семенова А.И. Саркома Юинга и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (клиника, диагностика, лечение) // *Практическая онкология*. — 2005. — Т. 6. — № 4. — С. 234–239. [Semenova AI. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors (clinic, diagnosis, treatment). *Practical Oncology*. 2005;6(4):234–239. (In Russ).]
17. Allegretti M, Casini B, Mandoj C, et al. Precision diagnostics of Ewing's sarcoma by liquid biopsy: circulating EWS-FLI1 fusion transcripts. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918774337. doi: 10.1177/1758835918774337.
18. Sand LG, Suzhai K, Hogendoorn PC. Sequencing overview of Ewing sarcoma: a journey across genomic, epigenomic and transcriptomic landscapes. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):16176–16215. doi: 10.3390/ijms160716176.

19. Beck R, Monument MJ, Watkins WS, et al. EWS/FLI-responsive GGAA microsatellites exhibit polymorphic differences between European and African populations. *Cancer Genet.* 2012; 205(6):304–312. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.04.004.
20. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(10):1771–1779. doi: 10.1002/pbc.26096.
21. Kawano H, Nitta N, Ishida M, et al. Primary pericranial Ewing's sarcoma on the temporal bone: a case report. *Surg Neurol Int.* 2016;7(Suppl 15):S444–S448. doi: 10.4103/2152-7806.183545.
22. Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, et al. Extraosseous Ewing sarcoma: diagnosis, prognosis and optimal management. *Indian J Surg.* 2016;78(1):49–53. doi: 10.1007/s12262-015-1399-0.
23. Hockertz T, Velickovic M. Successful spontaneous pregnancy after treatment for Ewing sarcoma including sacrectomy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:2484036. doi: 10.1155/2018/2484036.
24. Самбурова Н.В., Калинин С.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хондробластома: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения // *Онкопедиатрия.* — 2018. — Т. 5. — № 4. — С. 248–256. [Samburova NV, Kalinin SA, Zhevak TN, Litvitsky PF. Chondroblastoma: etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment. *Oncopediatrics.* 2018;5(4):248–256. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v5i4.1968.
25. Травкина Ю.В., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хордома: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 266–271. [Travkina JV, Zhevak TN, Litvitsky PF. Chordoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Current pediatrics.* 2018;17(4):266–271. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917.
26. Pedersen EA, Menon R, Bailey KM, et al. Activation of Wnt/ β -catenin in Ewing sarcoma cells antagonizes EWS/ETS function and promotes phenotypic transition to more metastatic cell states. *Cancer Res.* 2016;76(17):5040–5053. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3422.
27. Kim SK, Park YK. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. *Hum Pathol.* 2016;55:91–100. doi: 10.1016/j.humpath.2016.05.008.
28. Joseph SA, Bhandari R, Albert A, et al. Saving the hand: Role of multimodality therapy for Ewing's sarcoma family tumor of the palm. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3(2):205–208. doi: 10.1016/j.adro.2018.01.005.
29. Lawlor ER, Sorensen PH. Twenty years on: what do we really know about Ewing sarcoma and what is the path forward? *Crit Rev Oncog.* 2015;20(3–4):155–171. doi: 10.1615/critrevoncog.2015013553.
30. Passacantilli I, Frisone P, De Paola E, et al. hnRNPM guides an alternative splicing program in response to inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in Ewing sarcoma cells. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(21):12270–12284. doi: 10.1093/nar/gkx831.
31. Li T, Zhang F, Cao Y, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the ileum: case report of a 16-year-old Chinese female and literature review. *Diagn Pathol.* 2017;12(1):37. doi: 10.1186/s13000-017-0626-3.
32. Lerman DM, Monument MJ, McIlvaine E, et al. Tumoral TP53 and/or CDKN2A alterations are not reliable prognostic biomarkers in patients with localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(5):759–765. doi: 10.1002/pbc.25340.
33. Yuan B, Ji W, Xia H, Li J. Combined analysis of gene expression and genome binding profiles identified potential therapeutic targets of ciclopirox in Ewing sarcoma. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):4291–4298. doi: 10.3892/mmr.2018.8418.
34. Loganathan SN, Tang N, Fleming JT, et al. BET bromodomain inhibitors suppress EWS-FLI1-dependent transcription and the IGF1 autocrine mechanism in Ewing sarcoma. *Oncotarget.* 2016;7(28):43504–43517. doi: 10.18632/oncotarget.9762.
35. Katschnig AM, Kauer MO, Schwentner R, et al. EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal autoregulatory feedback in Ewing sarcoma. *Oncogene.* 2017;36(43):5995–6005. doi: 10.1038/ncr.2017.202.
36. Johnson KM, Taslim C, Saund RS, Lessnick SL. Identification of two types of GGAA-microsatellites and their roles in EWS/FLI binding and gene regulation in Ewing sarcoma. *PLoS One.* 2017; 12(11):e0186275. doi: 10.1371/journal.pone.0186275.
37. Son J, Shen SS, Margueron R, Reinberg D. Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin. *Genes Dev.* 2013;27(24):2663–2677. doi: 10.1101/gad.225888.113.
38. Liu J, Cao L, Chen J, et al. Bmi1 regulates mitochondrial function and the DNA damage response pathway. *Nature.* 2009; 459(7245):387–392. doi: 10.1038/nature08040.
39. Katschnig AM, Kauer MO, Schwentner R, et al. EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal autoregulatory feedback in Ewing sarcoma. *Oncogene.* 2017;36(43):5995–6005. doi: 10.1038/ncr.2017.202.
40. von Heyking K, Calzada-Wack J, Gollner S, et al. The endochondral bone protein CHM1 sustains an undifferentiated, invasive phenotype, promoting lung metastasis in Ewing sarcoma. *Mol Oncol.* 2017;11(9):1288–1301. doi: 10.1002/1878-0261.12057.
41. Minami Y, Matsumoto S, Ae K, et al. Successful complete response of tumor thrombus after combined with chemotherapy and irradiation for Ewing sarcoma. *Case Rep Orthop.* 2018;2018: 5238512. doi: 10.1155/2018/5238512.
42. Huh WW, Daw NC, Herzog CE, et al. Ewing sarcoma family of tumors in children younger than 10 years of age. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(4). doi: 10.1002/pbc.26275.
43. Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга) // *Злокачественные опухоли.* — 2017. — Т. 7. — № 3-S2. — С. 203–215. [Fedenko AA, Bohyan AYU, Gorbunova VA et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors (osteosarcomas, Ewing's sarcoma). *Malignant tumors.* 2017;7(3-S2):203–215. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-203-215.
44. Jacobs AJ, Fishbein J, Levy CF, et al. Chest wall Ewing sarcoma: a population-based analysis. *J Surg Res.* 2016;204(2):475–480. doi: 10.1016/j.jss.2016.05.033.
45. Pilbeam K, Wang H, Taras E, et al. Targeting pediatric sarcoma with a bispecific ligand immunotoxin targeting urokinase and epidermal growth factor receptors. *Oncotarget.* 2017;9(15): 11938–11947. doi: 10.18632/oncotarget.21187.
46. Subbiah V, Anderson P. Targeted therapy of Ewing's sarcoma. *Sarcoma.* 2011;2011:686985. doi: 10.1155/2011/686985.

А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Кардиоваскулярная автономная нейропатия и гипогликемия как независимые предикторы удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1-го типа: когортное исследование

Контактная информация:

Демяненко Александра Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета; педиатр, врач функциональной диагностики Смоленской областной детской клинической больницы

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, e-mail: alex-gl@mail.ru

Статья поступила: 13.03.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

264

Обоснование. Удлинение интервала QTc — фактор риска внезапной сердечной смерти. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) удлинение интервала QTc может быть связано с гипогликемией и кардиоваскулярной нейропатией (КАН). Независимая роль этих факторов в возникновении удлинения QTc при СД1 остается неизученной.

Цель исследования — изучить роль кардиоваскулярной автономной нейропатии и гипогликемии как независимых факторов риска удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с СД1. **Методы.** В когортное исследование включали больных с СД1 в возрасте 10–17 лет. Всем пациентам проводилось параллельное суточное мониторирование электрокардиограммы и гликемии. Оценивали результаты мониторирования ночного периода (23:00–07:00). Патологическим считали удлинение QTc > 450 мс. КАН устанавливали при снижении ≥ 2 параметров временной области (SDNN < 101 мсек, SDNNi < 48 мсек, SDANN < 85 мсек, rMSSD < 25 мсек). Гипогликемию классифицировали как 1-го ($\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л), 2-го ($\geq 2,2$ и < 3,0 ммоль/л) или 3-го ($\leq 3,9$ ммоль/л при наличии когнитивных нарушений и необходимости оказания помощи для купирования гипогликемии) уровня. Также выделяли пролонгированную (< 3,0 ммоль/л длительностью ≥ 120 мин) и бессимптомную ($\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии адренергических симптомов) ночную гипогликемию. Периоды гипергликемии (> 9,0 ммоль/л) не анализировали.

Результаты. Удлинение QTc > 450 мс зарегистрировано у 28 из 100 пациентов. Пациенты с QTc > 450 мс были сопоставимы по полу, возрасту, уровню HbA_{1c} с пациентами без эпизодов удлинения QTc, но отличались большей длительностью СД1, более высокой частотой гипогликемии 2-го уровня и бессимптомных ночных гипогликемий. По данным многомерного регрессионного анализа, независимыми предикторами удлинения QTc были КАН — отношение шансов (ОШ) 9,0 (95% доверительный интервал [ДИ] 3,3–24,2), гипогликемия 2-го уровня — ОШ 4,4 (95% ДИ 1,4–14,2), бессимптомная ночная гипогликемия — ОШ 2,9 (95% ДИ 1,1–7,7) и длительность СД1 — ОШ 1,3 (95% ДИ 1,0–1,5).

Заключение. КАН и гипогликемия (клинически значимая и бессимптомная ночная) являются независимыми предикторами удлинения QTc у подростков с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, гипогликемия, бессимптомная ночная гипогликемия, интервал QT, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование гликемии.

(Для цитирования: Демяненко А. Н., Алимова И. Л. Кардиоваскулярная автономная нейропатия и гипогликемия как независимые предикторы удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1-го типа: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (4): 264–269. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2043)

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что удлинение интервала QTc на электрокардиограмме у больных сахарным диабетом (СД) ассоциировано с наступлением внезапной смерти во сне [1] в результате возникновения пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии с переходом в фибрилляцию желудочков или асистолию [2, 3]. Несмотря на серьезный прогноз, в большом числе случаев удлинение интервала QTc не сопровождается клиническими проявлениями и является электрокардиографической находкой

[4]. Удлинение QTc у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции [5]. Предикторами удлинения интервала QTc у детей и взрослых с СД 1-го типа (СД1) являются мужской пол [6], большая длительность заболевания [6, 7], уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [6, 8, 9], наличие кардиоваскулярной нейропатии (КАН) и эпизоды гипогликемии [9].

Ночная гипогликемия — распространенное явление у детей с СД1. Известно, например, что эпизоды ночной гипогликемии, по данным непрерывного мони-

торирования уровня глюкозы, регистрируются у 48% ($< 2,9$ ммоль/л) – 68% ($< 3,9$ ммоль/л) пациентов детского возраста. При этом более 70% эпизодов ночных гипогликемий носят бессимптомный характер [10] и чаще обнаруживаются у больных с КАН [11, 12]. Вместе с этим и ночные гипогликемии, и КАН ассоциированы с удлинением интервала QTc [13, 14]. Независимая роль этих факторов как предикторов удлинения интервала QTc остается неизученной, что ограничивает наше понимание патофизиологических механизмов удлинения QTc и препятствует разработке более эффективных методов лечения.

Цель исследования — изучить роль кардиоваскулярной автономной нейропатии и гипогликемии как независимых факторов риска удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с СД1.

МЕТОДЫ

Результаты исследования были частично опубликованы ранее и включали анализ основных параметров ритма сердца у детей с СД1 в зависимости от уровня гликемии [15] и характеристики гипогликемий у пациентов с КАН [11].

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе отделения № 1 со специализированными детскими эндокринологическими койками ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» (Смоленск) в период с июля 2013 по июль 2015 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- установленный диагноз СД1;
- возраст 10–17 лет;
- базисно-болюсная инсулинотерапия многократными инъекциями инсулина;
- подписанное ребенком и его родителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии не включения:

- наличие органической патологии сердечно-сосудистой системы;
- острая декомпенсация углеводного обмена (кетонацидоз);
- прием препаратов, удлиняющих интервал QTc.

Описание критериев соответствия

Во всех случаях диагноз СД1 устанавливал детский эндокринолог Смоленской областной детской клинической больницы [1]. Данные о терапии (инсулинотерапия, препараты, влияющие на QTc) соответствуют лечению больных на момент включения в исследование. Критерии не включения устанавливали на основании клинико-анамнестических данных и результатов эхокардиографического исследования.

Целевые показатели исследования

Основным показателем исследования считали долю пациентов с QTc > 450 мс. Дополнительно изучали ассоциацию клинико-демографических показателей (пол, возраст, длительность заболевания, уровень HbA_{1c}, наличие КАН), уровня гипогликемии по данным непрерывного

Alexandra N. Demyanenko, Irina L. Alimova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Cardiac Autonomic Neuropathy and Hypoglycemia as Independent Predictors of QTc Elongation at Night in Adolescents With Type 1 Diabetes: Cohort Study

Background. QTc elongation is the risk factor of sudden cardiac death. Patients with type 1 diabetes (T1D) can have QTc elongation due to hypoglycemia and cardiac autonomic neuropathy (CAN). The separate role of this two factors in QTc elongation development in T1D patients is still unknown. **Objective.** The aim was to study the role of cardiac autonomic neuropathy and hypoglycemia as independent risk factors of QTc elongation at night in adolescents with T1D. **Methods.** Patients at the age of 10–17 years old with T1D were enrolled in the cohort study. All patients have undergone simultaneous 24-hour monitoring of electrocardiogram and glycemia. Results of nocturnal monitoring (23:00–07:00) were estimated. QTc elongation > 450 ms was regarded pathological. CAN was diagnosed at decrease of ≥ 2 time domain parameters (SDNN < 101 ms, SDNNi < 48 ms, SDANN < 85 ms, rMSSD < 25 ms). Hypoglycemia was classified as 1st (≥ 3.0 and ≤ 3.9 mmol/L), 2nd (≥ 2.2 and < 3.0 mmol/L) or 3rd (≤ 3.9 mmol/L along with cognitive defects and the need of acute hypoglycemia treatment) level. We also have distinguished prolonged (< 3.0 mmol/L and ≥ 120 min) and asymptomatic (≤ 3.9 mmol/L and no adrenergic symptoms) nocturnal hypoglycemia. We didn't analyse hypoglycemia periods with > 9.0 mmol/L. **Results.** QTc elongation > 450 ms was revealed in 28 out of 100 patients. All patients with QTc > 450 ms were similar on gender, age, HbA_{1c} level with patients without any QTc elongation but they have longer history of T1D and higher frequency of 2nd level hypoglycemia and asymptomatic nocturnal hypoglycemia. According to the data from multivariate regression analysis independent predictors of QTc elongation were the following: CAN — odds ratio (OR) 9.0 (95% confidential interval [CI] 3.3–24.2), 2nd level hypoglycemia — OR 4.4 (95% CI 1.4–14.2), asymptomatic nocturnal hypoglycemia — OR 2.9 (95% CI 1.1–7.7) and T1D duration — OR 1.3 (95% CI 1.0–1.5). **Conclusion.** CAN and hypoglycemia (both clinically significant and asymptomatic nocturnal) are independent predictors of QTc elongation in adolescents with T1D.

Key words: type 1 diabetes, children, hypoglycemia, asymptomatic nocturnal hypoglycemia, QT interval, Holter monitoring, 24-hour glycemia monitoring.

(For citation: Demyanenko Alexandra N., Alimova Irina L. Cardiac Autonomic Neuropathy and Hypoglycemia as Independent Predictors of QTc Elongation at Night in Adolescents With Type 1 Diabetes: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 264–269. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2043)

мониторирования и показателей вариабельности ритма сердца с удлинением QTc > 450 мс.

Методы измерения целевых показателей

Суточное мониторирование электрокардиограммы проводили (А. Н. Демяненко) с использованием аппарата Philips DigiTrac Plus (Philips Healthcare, США). Длительность интервала QTc (корректированный на частоту сердечных сокращений интервал QT) рассчитывалась автоматически по формуле Базетта. Наличие КАН устанавливали при снижении не менее 2 параметров временной области ниже 5-го перцентиля: SDNN (стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R) < 101 мсек, SDNNi (средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R для всех 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения) < 48 мсек, SDANN (стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения) < 85 мсек, rMSSD (среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R) < 25 мсек [16, 17].

Суточный мониторинг гликемии выполнен (А. Н. Демяненко) с использованием системы i-Pro2 (Medtronic MiniMed, США). Информация об уровне гликемии была доступна только по завершению работы монитора. Гипогликемией считали показатель $\leq 3,9$ ммоль/л. Периоды гипергликемии (> 9,0 ммоль/л) не анализировались в связи с ранее полученными данными о наиболее неблагоприятном влиянии гипогликемии на показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с СД1 [15]. Гипогликемию классифицировали по следующим уровням: уровень 1 ($\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л); уровень 2 ($\geq 2,2$ и < 3,0 ммоль/л) — клинически значимая гипогликемия; уровень 3 ($\leq 3,9$ ммоль/л, сопровождающаяся когнитивными нарушениями и требующая оказания помощи со стороны родителей и/или медицинских работников для купирования гипогликемии) — тяжелая гипогликемия, а также клинически значимая пролонгированная гипогликемия (< 3,0 ммоль/л длительностью ≥ 120 мин) [18]. Бессимптомной ночной гипогликемией считали уровень глюкозы в сыворотке крови $\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии адренергических симптомов (пациенты не просыпались, не предпринимали мер по нормализации уровня гликемии) согласно данным дневников самоконтроля и отчетным данным мониторинга гликемии [1].

Для анализа данных суточного контроля электрокардиограммы и гликемии был выбран ночной период (23:00–07:00), во время которого ритм сердца не подвержен влиянию нейрогенных (стресс, психоэмоциональное напряжение), а уровень гликемии — экзогенных (физическая активность, прием пищи) факторов. Мониторирование гликемии и электрокардиограммы проводили параллельно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA, версия 7.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25; 75-го перцентилей). Сравнение бинарных показателей в независимых группах проведено с применением критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера при ожидаемом числе наблюдений < 10. Связь количественных показателей оценивали путем корреля-

ционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). За критический уровень значимости принимали значение $p = 0,05$. Для выявления факторов риска, ассоциированных с удлинением QTc (длительность интервала > 450 мс), использовали многомерную логистическую регрессионную модель. В качестве независимых переменных использовали показатели, связанные с зависимой переменной (QTc > 450 мс) по результатам однофакторного анализа (при $p < 0,05$). Многомерную модель формировали путем однократного включения всех независимых переменных. В числе характеристик регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации (R^2).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 13 от 25.11.2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

В исследование были включены 100 пациентов с СД1 (44% женского пола), медиана возраста 14 лет (12; 15), с длительностью заболевания 2–12 лет, медиана 4 года (2,6; 7,0). Показатель HbA_{1c} у детей варьировал в пределах 8,3–12,9%, медиана 10,4% (9,1; 11,6).

Основные результаты исследования

Длительность QTc > 450 мс в ночные часы была зафиксирована у 28 пациентов. Пациенты этой группы были сопоставимы с пациентами с длительностью QTc ≤ 450 ($n = 72$) по возрасту, полу, уровню HbA_{1c}, частоте случаев ночной гипогликемии. Вместе с тем группа пациентов с QTc > 450 мс отличалась большей длительностью СД1, более высокой частотой гипогликемии 1-го и 2-го уровней, а также эпизодов бессимптомной ночной гипогликемии (табл. 1).

Анализ вариабельности сердечного ритма показал более низкие значения всех параметров, за исключением SDNNi, а также большую частоту значений ниже 5-го перцентиля в группе пациентов с QTc > 450 мс (табл. 2). Снижение 2 и более показателей вариабельности сердечного ритма (диагностические критерии КАН) одновременно было отмечено у 18 (64%) пациентов с QTc > 450 мс и у 12 (16%) в группе сравнения ($p < 0,001$).

Предикторы удлинения интервала QTc

По данным многомерного регрессионного анализа, независимыми статистически значимыми предикторами удлинения интервала QTc у детей с СД1 были наличие КАН, клинически значимые (уровень 2) и бессимптомные ночные гипогликемии, а также большая длительность заболевания (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Удлинение интервала QTc > 450 мс в ночные часы зафиксировано у 28% детей в возрасте 10–17 лет с СД1, находящихся на базисно-болюсной инсулинотерапии. Основными предикторами удлинения интервала QTc были КАН, клинически значимая и бессимптомная ночная гипогликемия, а также большая длительность заболевания.

Ограничения исследования

На момент начала исследования в Смоленской области состояло на учете 208 пациентов с СД1, из них в возрасте старше 10 лет — 123 пациента. В данное исследование было включено 100 пациентов, что составило

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от длительности QTc
Table 1. Characteristics of patients with T1D due to the length of QTc interval

Показатели	Пациенты с QTc > 450 n = 28	Пациенты с QTc ≤ 450 n = 72	p
Возраст, лет	12,5 (12,0; 13,8)	13,5 (12,0; 15,0)	0,229
Пол (женский), абс. (%)	16 (58)	28 (39)	0,099
HbA _{1c} (%)	10,4 (9,7; 12,6)	10,4 (8,6; 11,5)	0,221
Длительность заболевания, лет	7,5 (4,0; 9,0)	4,0 (2,5; 6,0)	0,045
Ночная гипогликемия, абс. (%)	12 (42)	28 (38)	0,717
Гипогликемия (уровень 1), абс. (%)	2 (16)	22 (78)	0,001
Гипогликемия (уровень 2), абс. (%)	8 (67)	6 (21)	0,020
Гипогликемия (уровень 3), абс. (%)	0	0	-
Пролонгированная гипогликемия	2 (17)	0	-
Бессимптомные ночные гипогликемии, абс. (%)	11 (90)	13 (46)	0,012

Примечание. Уровень 1 ($\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л), уровень 2 ($\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л), уровень 3 ($\leq 3,9$ ммоль/л при наличии когнитивных нарушений и необходимости оказания помощи), пролонгированная гипогликемия ($< 3,0$ ммоль/л длительностью ≥ 120 мин), бессимптомные ночные гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии адренергических симптомов гипогликемии).

Note. 1st level (≥ 3.0 and ≤ 3.9 mmol/L), 2nd level (≥ 2.2 and < 3.0 mmol/L) or 3rd level (≤ 3.9 mmol/L along with cognitive defects and the need of acute hypoglycemia treatment), prolonged hypoglycemia (< 3.0 mmol/L and ≥ 120 min), asymptomatic nocturnal hypoglycemia (≤ 3.9 mmol/L and no adrenergic symptoms of hypoglycemia).

Таблица 2. Показатели вариабельности ритма сердца по данным холтеровского мониторирования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа
Table 2. The indexes of heart rate variability according to the data from Holter monitoring of patients with T1D

Показатели	Пациенты с QTc > 450 n = 28	Пациенты с QTc ≤ 450 n = 72	p
SDNN, мсек < 101 мсек, абс. (%)	97,4 (85,0; 138,0) 14 (50)	148,2 (125,5; 177,1) 0	0,024 -
SDNNi, мсек < 48 мсек, абс. (%)	84,7 (78,8; 89,2) 16 (57)	87,8 (70,1; 101,4) 10 (14)	0,681 0,001
SDANN, мсек < 85 мсек, абс. (%)	47,6 (41,6; 115,7) 18 (64)	124,7 (109,2; 145,3) 24 (33)	0,004 0,005
rMSSD, мсек < 25 мсек, абс. (%)	28,1 (22,0; 64,6) 14 (50)	52,6 (42,3; 79,8) 6 (8)	0,004 0,001

Таблица 3. Результаты многомерной логистической регрессии факторов риска, ассоциированных с удлинением QTc > 450 мс
Table 3. The results of multivariate logistic regression of risk factors associated with QTc elongation > 450 ms

Показатели	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Длительность заболевания, лет	1,25	1,04–1,50	4,02	0,029
Гипогликемия (уровень 1)	0,18	0,04–0,80	3,41	0,007
Гипогликемия (уровень 2)	4,40	1,37–14,19	5,24	0,017
Бессимптомные гипогликемии	2,94	1,12–7,73	1,51	0,003
КАН	9,00	3,34–24,24	9,16	0,021
SDNN	0,94	0,89–0,99	2,94	0,037
SDANN	0,99	0,96–1,02	2,30	0,435
rMSSD	1,05	0,99–1,10	2,92	0,090

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал. Характеристики модели: $R^2 = 0,71$.

Note. ОШ — odds ratio, ДИ — confidential interval. Model characteristics: $R^2 = 0,71$.

81% от данного возрастного состава больных. Остальные 19% находились на помповой инсулинотерапии и не соответствовали критериям включения. Включение этих пациентов в исследование, вероятно, снизило бы частоту регистрации эпизодов QTc > 450 мс, учитывая, что часто-

та регистрации гипогликемии у пациентов на помповой инсулинотерапии ниже, в сравнении с пациентами, находящимися на базисно-болюсной инсулинотерапии многократными инъекциями инсулина [1]. Ограничением исследования является минимальный возраст обследо-

ванных (10 лет), чьи законные представители согласились на участие в данном исследовании, что ограничивает возможность экстраполировать полученные данные на пациентов с СД1 младшего возраста.

Процедура отбора предикторов удлинения интервала QTc, введенных в регрессионную модель, осуществлялась исключительно на основании статистической значимости ассоциации факторов риска с анализируемым исходом (по результатам однофакторного анализа). Вместе с тем среди возможных предикторов удлинения QTc в ранее выполненных исследованиях отмечались пол [7] и уровень гликированного гемоглобина [6, 8, 9], прогностическое значение которых в нашем исследовании не было подтверждено. Включение этих факторов в многофакторную модель не влияло на ее характеристики. Необходимо, однако, учитывать, что стойкая компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7,5\%$) ассоциирована с низким риском развития диабетических осложнений, в том числе КАН [1].

Ограничением исследования являются особенности определения гликемии с использованием аппарата i-Pro2. В частности, минимальный уровень гликемии, определяемый i-Pro2, составляет 2,2 ммоль/л, поэтому оценить градиацию гликемии ниже 2,2 ммоль/л в исследовании не представлялось возможным.

Интерпретация результатов исследования

Результаты исследований, посвященных изучению длительности электрической систолы у пациентов с СД1, показали значимую роль гипогликемии в удлинении интервала QTc [9, 19]. Особую опасность представляют бессимптомные ночные гипогликемии с высоким риском возникновения синдрома «смерти в постели» (death-in-bed syndrome), в связи с чем нами изучалась длительность QTc на фоне гипогликемии именно в ночные часы. В большинстве исследований, посвященных изучению длительности QTc, учитывались длительность лишь среднесуточного интервала QTc [9, 19] или показатели QTc на электрокардиограмме покоя [7].

В нашем исследовании у пациентов с QTc > 450 мс гипогликемии чаще регистрировались в диапазоне клинически значимых (< 3,0 ммоль/л) и бессимптомных в ночной период гипогликемий. Ранее было установлено, что гликемия < 4,0 ммоль/л приводит к удлинению QTc у детей с СД1 во время эпизодов экспериментальной и клинической гипогликемии [19]. Удлинение QTc связывали со снижением уровня калия во время экспериментальных эпизодов гипогликемии в результате прямого действия высоких доз инсулина на Na^+/K^+-ATP азу кардиомиоцитов, а также с повышением уровня адреналина в результате контринсулярного ответа на гипогликемию. Последний оказывает прямое или опосредованное действие на кардиомиоциты путем воздействия на β -адренорецепторы с задержкой инактивации входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия [19]. Контринсулярный ответ на гипогликемию нивелировать невозможно. Более того, этот механизм обуславливает способность пациентов распознавать гипогликемию (возможность соотносить появление вегетативных симптомов с развивающейся гипогликемией и, следовательно, самостоятельно ее купировать [20]). Напротив, удлинение QTc в результате прямого действия высоких доз инсулина на Na^+/K^+-ATP азу кардиомиоцитов может быть предупреждено достижением компенсации углеводного обмена при строгом гликемическом контроле.

По данным литературы, удлинение интервала QT рассматривается одним из маркеров КАН [9, 13, 21].

По результатам проведенного нами многомерного анализа, шансы удлинения QTc увеличивались в 9 раз при наличии кардиоваскулярной автономной нейропатии. Механизм удлинения QTc при КАН связан с гиперсимпатикотонией (вагусной денервацией), возникающей вследствие хронической гипергликемии с поражением волокон вегетативной нервной системы. Клинически это проявляется тахикардией покоя — одним из ранних признаков КАН [14]. Таким образом, удлинение QTc — обязательный спутник КАН, а КАН, в свою очередь, — независимый фактор риска удлинения QTc.

Длительность заболевания увеличивала на 25% шансы удлинения интервала QTc на каждый год анамнеза, что нашло отражение в клинической характеристике групп, где длительность заболевания оставалась единственным достоверным различием и была больше у пациентов группы с QTc > 450 мс. Ранее указывалось, что с увеличением длительности заболевания увеличивается продолжительность интервала QTc [8]. Кроме того, указывалось, что длительность среднесуточного интервала QTc у детей и подростков с СД1 увеличивается с длительностью заболевания только при коррекции на другие факторы, оказывающие влияние на длительность QTc [19]. Это нашло отражение и в нашей многомерной регрессионной модели, согласно которой длительность диабета в сочетании с другими клиническими показателями является предиктором удлинения интервала QTc.

Следует отметить, что все пациенты, включенные нами в исследование, находились на режиме многократных ежедневных инъекций инсулина, и мониторинг гликемии у них проводится с ослеплением с помощью прибора i-Pro2. В настоящее время одной из мер профилактики гипогликемий у детей с СД1 является перевод на помповую инсулинотерапию и использование непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени, что, согласно полученным нами результатам, в первую очередь показано пациентам с КАН [22]. Перспективным направлением дальнейших исследований видится изучение длительности интервала QTc у детей, находящихся на помповой инсулинотерапии, ввиду снижения частоты гипогликемий у данных лиц как одного из основных предикторов удлинения QTc, а также улучшения компенсации углеводного обмена, являющегося профилактикой хронических осложнений СД, в том числе КАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологическое удлинение QTc носит прогностически неблагоприятный характер в связи с высокой вероятностью развития внезапной сердечной смерти, в том числе и у больных СД1. Наиболее значимыми независимыми факторами риска удлинения интервала QTc у детей с СД1 являются наличие КАН, возникновение эпизодов клинически значимой и бессимптомной гипогликемии, а также большая длительность заболевания.

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. Н. Демяненко

<http://orcid.org/0000-0002-8787-6819>

И. Л. Алимова

<http://orcid.org/0000-0003-3230-1337>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. SPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105–114. doi: 10.1111/pedi.12737.
2. Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Современные подходы к лечению наследственных жизнеугрожающих аритмий у детей // *Педиатрия*. — 2018. — Т. 97. — № 3. — С. 133–141. [Ildarova RA, Shkolnikova MA. Modern approaches to hereditary life-threatening arrhythmias treatment in children. *Pediatrics*. 2018;97(3):133–141. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-133-141.
3. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного Q-T интервала // *Анналы аритмологии*. — 2015. — Т. 12. — № 2. — С. 114–126. [Bokeria OL, Sanakoev MK. Long Q-T syndrome. *Annaly aritmologii*. 2015;12(2):114–126. (In Russ).] doi: 10.15275/annaritmol.2015.2.7.
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761–1767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
5. Лаптев Д.Н., Шмушков И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // *Сахарный диабет*. — 2012. — Т. 15. — № 1. — С. 25–30. [Laptev DN, Shmushkovich IA. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia. *Diabetes mellitus*. 2012;15(1):25–30. (In Russ).]
6. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, et al. Prevalence of QT interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischaemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 2002;25(4):702–707. doi: 10.2337/diacare.25.4.702.
7. Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2002;141(1):59–63. doi: 10.1067/mpd.2002.125175.
8. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В. Факторы, влияющие на продолжительность интервала QT у детей с сахарным диабетом типа 1 и возможность прогнозирования его удлинения // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2016. — Т. 58. — № 2. — С. 132–135. [Malyuzhinskaya NV, Kozhevnikova KV, Polyakova OV. Factors affecting the QT interval duration in children with type 1 diabetes and the ability to predict its elongation. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;58(2):132–135. (In Russ).]
9. Лаптев Д.Н. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — № 4. — С. 87–92. [Laptev DN. Relationship of hypoglycemia and glycose variability with autonomic dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):87–92. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2014487-92.
10. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, et al. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Pediatr*. 2011;159(2):297–302. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.064.
11. Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Характеристика ночных гипогликемий у детей с кардиоваскулярной автономной нейропатией / Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»; 22–25 мая 2019. — М.: УП ПРИНТ, 2019. — С. 554–555. [Alimova IL, Demyanenko AN. *Kharakteristika nochnykh gipoglikemii u detei s kardiovaskulyarnoi avtonomnoi neiropatiei*. In: (Collection of theses) VIII (XXVI) National'nogo kongressa endokrinologov s mezhdunarodnym uchastiem «Personalizirovannaya meditsina i prakticheskoe zdoravookhraneniye»; dated 22–25 May 2019. Moscow: UP PRINT; 2019. pp. 554–555. (In Russ).]
12. Светлова О.В., Гурьева И.В., Пузин С.Н., и др. Взаимосвязь между автономной невропатией и бессимптомными гипогликемиями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — № 4. — С. 76–79. [Svetlova OV, Gur'eva IV, Puzin SN, et al. Vzaimosvyaz' mezhdu avtonomnoi
- neuropatiei i bessimptomnymi gipoglikemiyami u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):76–79. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5596.
13. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
14. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 185–193. [Popov KA, Tokmakova AY, Bondarenko IZ. Predictors of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):185–193. (In Russ).] doi: 10.14341/8156.
15. Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 5. — С. 69–74. [Alimova IL, Demyanenko AN. Functional condition of the cardiovascular system in children with type 1 diabetes depending on the level of glycemia. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018;63(5):69–74. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-69-74.
16. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 6–71. [Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian journal of cardiology*. 2014;2:6–71. (In Russ).]
17. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1988;11:592–597.
18. Danne T, Nimri R, Battelino T. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
19. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В., Соболев А.В., и др. Связь гликемии и длительности интервала QTc с двигательной активностью у детей и подростков с сахарным диабетом 1-типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — № 6. — С. 24–31. [Laptev DN, Ryabykina GV, Sobolev AV, et al. The relationship between the level of glycemia, the length of the QT-interval, and locomotor activity in children and adolescents presenting with type 1 diabetes mellitus. *Problems of endocrinology*. 2010;56(6):24–31. (In Russ).]
20. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — № 6. — С. 513–523. [Klimontov VV. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes mellitus*. 2018;21(6):513–523. (In Russ).] doi: 10.14341/DM9597.
21. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 185–193. [Popov KA, Tokmakova AY, Bondarenko IZ. Predictors of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):185–193. (In Russ).] doi: 10.14341/8156.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № S1. — С. 1–209. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1):1–209. (In Russ).]

И.А. Криулин¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, Б.И. Бурсагова², К.В. Савостьянов², Н.В. Журкова², А.А. Пушков², А.В. Аникин², А.М. Нестеров²

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

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), вызванный вариантом с.943A>G гена *NLRP3*: клинический случай

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей; директор Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 22.07.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Обоснование. Криопиринассоциированные периодические синдромы — группа редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, включающая семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром Макла–Уэллса и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром. Синдромы рассматривают как клинические варианты одной болезни с различной степенью выраженности признаков и тяжести патологического процесса. Синдромы обычно дебютируют на первом году жизни с появлением лихорадки, уртикарной сыпи и различными вариантами поражения суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых формах, а также поражением нервной системы. В России описаны единичные случаи криопиринассоциированных периодических синдромов. **Описание клинического случая.** Заболевание дебютировало в возрасте 1 года 8 мес лихорадкой и сыпью с присоединением генерализованного суставного синдрома. На основании результатов общего и биохимического анализов крови, данных магнитно-резонансной томографии, а также молекулярно-генетического исследования заподозрен аутовоспалительный синдром. Методом прямого автоматического секвенирования исследованы экзоны 2, 3 и 4 гена *TNFRSF1A* и 04 гена *NLRP3* с прилегающими интронными областями. Выявлен вариант с.943A>G в гетерозиготном состоянии в гене *NLRP3*. Ребенку проведена терапия ингибитором интерлейкина 1 бета (канакинумаб) с положительным эффектом. **Заключение.** Диагностика криопиринассоциированного периодического синдрома у детей является сложной клинической задачей. Своевременное ее решение с использованием молекулярно-генетических методов является залогом успешной таргетной терапии.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, криопиринассоциированный периодический синдром, ген *TNFRSF1A*, ген *NLRP3*, ингибитор интерлейкина 1 бета канакинумаб.

(Для цитирования: Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Бурсагова Б.И., Савостьянов К.В., Журкова Н.В., Пушков А.А., Аникин А.В., Нестеров А.М. Криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS), вызванный вариантом с.943A>G гена *NLRP3*: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 270–276. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2044)

ОБОСНОВАНИЕ

Криопиринассоциированные периодические синдромы (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний. CAPS включают семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle-Wells syndrome, MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease, CINCA/NOMID) [1–3]. Все эти заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены вариантами гена *NLRP3* (альтернативное написание: *NALP3*, *PYPAF1*, *CATERPILLER1.1*, *CIAS1*), локализованного на длинном плече хромосомы 1 [4]. Ген *NLRP3* кодирует белок криопирин [4]. Нарушение структуры криопирина

при изменении нуклеотидной последовательности гена приводит к нарушению функционирования инфламмосомы — супрамолекулярного комплекса, обеспечивающего превращение проинтерлейкина 1β в активную форму, избыточному образованию интерлейкина 1β и, как следствие, развитию системного воспаления [1, 2, 5]. Изменения нуклеотидной последовательности гена *NLRP3* обнаруживаются у 60% пациентов с CAPS, у 50–70% — с MWS, у 65–75% — с CINCA/NOMID [1]. Большинство случаев CINCA/NOMID — спорадические, хотя описаны семейные случаи заболевания [1, 6].

Клинические проявления CAPS, как правило, дебютируют на первом году жизни с появлением лихорадки, уртикарной сыпи, развитием различных вариантов поражения суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых формах, а также поражением нервной системы [7]. В настоящее время синдромы CAPS рассматривают как клинические

варианты одной болезни с различной степенью выраженности признаков и тяжести патологического процесса, при этом FCAS считается легкой, MWS — средней тяжести, CINCA/NOMID — самой тяжелой формой CAPS [1, 2, 8].

К настоящему времени накоплено недостаточно данных по ведению, ранней диагностике и особенностям терапии детей с CAPS. И хотя стандартом диагностики заболевания является генетическое исследование, заподозрить диагноз возможно и на поликлиническом этапе, что необходимо для своевременного направления пациента в профильный стационар. Педиатрам необходимо быть осведомленными о наличии подобных заболеваний, скрывающихся под «масками» юношеского артрита с системным началом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент А., возраст 1 год 8 мес, поступил в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) с жалобами на повышенную температуру тела (до 39°C), обильную пятнисто-папулезную сыпь, боли в суставах, беспокойство, плаксивость.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне хронической анемии и хронического дрожжевого кольпита у матери. Во время беременности у матери обнаружено носительство цитомегаловирусной, герпесвирусной и токсоплазменной инфекции; на 36-й нед мать перенесла острую респираторную инфекцию (ОРИ). Роды на 38-й нед. Масса тела при рождении 3378 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Вскармливание с рождения искусственное. Противотуберкулезная вакцинация в роддоме не проводилась (отказ матери), ребенок привит (БЦЖ) в возрасте 10 мес. Перенесенные инфекции: ОРИ на первом году жизни. Аллергоанамнез: пищевая аллергия (1 год 1 мес); на фоне приема диметиндена — улучшение состояния.

Анамнез болезни. Ребенок заболел в возрасте 1 года 3 мес, когда спустя 1 мес после перенесенной ОРИ появились пятнистая сыпь на лице и туловище, через несколько дней — повышение температуры до 39°C. Мальчик госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства с диагнозом «Вирусно-бактериальная инфекция, ассоциированная с пиогенным стрептококком. Гепатит неясной этиологии. Лимфаденопатия. Острая аллергическая реакция. Первичный иммунодефицит?». При поступлении в клиническом анализе крови (по данным выписного эпикриза) лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 22 мм/ч. Через несколько недель после возникновения первых симптомов заболевания ребенок перестал ходить по причине длительной утренней скованности и выраженного суставного синдрома с артралгиями суставов нижних конечностей. В течение месяца с момента поступления ребенок получал антибактериальную и противовирусную терапию (информация о препаратах в выписке отсутствовала) без положительной динамики. В связи со стойкой гипертермией и неэффективностью антибактериальной терапии через месяц после поступления внутривенно вводился раствор дексаметазона по 0,25 мл 3 раза/сут. В биохимическом анализе крови при поступлении отмечено повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Проведены трехкратный посев крови, иммуноферментный анализ на цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр, определение антител к вирусам гепатита В и С — во всех случаях результат отрицательный. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, определяется увеличение количества парааортальных и паракавадных лимфатических узлов диаметром до 9 мм. Рентгенограмма органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных теней. Пациент через 1,5 мес после госпитализации в педиатрическое отделение (возраст 1 год 4,5 мес) переведен в инфекционное отделение краевой детской больницы с диагнозом

Ivan A. Kriulin¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Bella I. Bursagova², Kirill V. Savostyanov², Natalya V. Zhurkova², Alexander A. Pushkov², Anatoli V. Anikin², Artem M. Nesterov²

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

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) Caused by c.943A>G Variant of NLRP3 Gene: Clinical Case

Background. Cryopyrin-associated periodic syndromes is a group of rare congenital autoinflammatory diseases such as familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome and chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome. These syndromes are considered as clinical variants of one disease with different intensity of clinical features and severity of pathologic process. The onset of these syndromes is usually on the first year of life, and they start with fever, urticarial rash, various variants of joint diseases (from arthralgia to residual and persistent arthritis) and nervous system disturbances. There are only single case reports of cryopyrin-associated periodic syndromes in Russia. **Clinical Case Description.** The disease onset was at the age of 1 year 8 months with fever and rash as well as generalized joint syndrome. Autoinflammatory syndrome was suspected due to results of blood tests, MRI, molecular genetic testing. Exons 2, 3 and 4 of TNFRSF1A gene and exon 4 of NLRP3 gene with nearby introns were studied with the method of direct automated sequencing. The c.943A>G variant in heterozygous state in NLRP3 gene was revealed. The child was treated with IL-1 beta inhibitor (canakinumab) with positive effect. **Conclusion.** Diagnostics of cryopyrin-associated periodic syndrome in children is the serious challenge. Timely decision with help of molecular genetic methods is crucial for successful target therapy.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, cryopyrin-associated periodic syndrome, TNFRSF1A gene, NLRP3 gene, IL-1 beta inhibitor canakinumab.

(For citation: Kriulin Ivan A., Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Bursagova Bella I., Savostyanov Kirill V., Zhurkova Natalya V., Pushkov Alexander A., Anikin Anatoli V., Nesterov Artem M. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) Caused by c.943A>G Variant of NLRP3 Gene: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 270–276. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2044)

зом «Острый лекарственный гепатит, тяжелое течение». Проведен серологический анализ крови на аутоиммунные гепатиты — результат отрицательный. Ребенок начал курс терапии глюкозо-солевыми растворами и преднизолоном в дозе 13 мг/сут. Состояние улучшилось через 10 сут после госпитализации. Мальчик выписан домой.

В возрасте 1 год 5 мес у мальчика на фоне полного благополучия вновь произошло повышение температуры тела до 40°C, отмечался редкий кашель. На следующий день ребенок был осмотрен участковым педиатром и госпитализирован в педиатрическое отделение городской больницы с диагнозом «Двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная двусторонним плевритом. Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа. Анемия тяжелой степени. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Гепатит. Спленомегалия. Кандидоз кожи слизистых оболочек. Иммунодефицитное состояние. Последствие перинатального поражения центральной нервной системы: заместительная сообщающаяся гидроцефалия». Выполнена КТ органов грудной клетки: в S1–S2 правого легкого субплеврально — ограниченный участок воспалительного уплотнения легочной ткани размерами 3,0×1,5 см, верхняя граница которого сливается с апикальной плеврой. Слева в S1–S2 аналогичный участок, но меньших размеров — 2,5×0,7 см. В заднем синусе и по ходу костальной плевры определяется небольшое количество жидкости объемом 300 мл справа и 150 мл слева. Реакция Манту с 2 ТЕ (международные туберкулиновые единицы), Диаскинтест — результат отрицательный. Выполнены бактериологический посев промывной воды из желудка, а также трехкратная полимеразная цепная реакция на кислотоустойчивые микобактерии — результат отрицательный. Общий и иммунологический анализ крови при поступлении (по данным выписного эпикриза): гемоглобин 55 г/л, лейкоциты $30,77 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 7,1%, циркулирующие иммунные комплексы 60 усл. ед., CD20 26,7%, сывороточный ферритин 1351 нг/мл. На фоне антибактериальной терапии и переливания отмытых эритроцитов состояние ребенка оставалось тяжелым. Лихорадку удавалось купировать только введением дексаметазона внутривенно по 0,25 мл.

Через 2 нед после госпитализации в педиатрическое отделение мальчик был переведен в торакальное отделение краевой детской больницы. При поступлении в клиническом анализе крови (по данным выписного эпикриза) лейкоцитоз (лейкоциты $31,3\text{--}18,7\text{--}22,6 \times 10^9/\text{л}$ — трижды взятый анализ крови в динамике, здесь и далее), тромбоцитоз до $520 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 28 мм/ч. Биохимический анализ крови: повышение АЛТ (72,3–22,4–19,4 Ед/л), АСТ (46,7–47,4–40,2 Ед/л). Рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя очагово-сливная пневмония, реактивный плеврит. Ребенку проведена пункция гребней подвздошных костей — признаков патогенной пролиферации не выявлено. В торакальном отделении в течение 12 сут проводилась антибактериальная терапия: меропенем в дозе 250 мг/3 раза, линезолид по 130 мг, фосфомицин по 1200 мг/3 раза, ванкомицин по 180 мг/4 раза; противогрибковая терапия — натамицин; внутривенное введение нормального иммуноглобулина человека в дозе 65 мл № 5. На 6-е сут госпитализации у пациента отмечался отек межфаланговых суставов пальцев левой и правой кисти. При осмотре ревматологом установлен диагноз «Юношеский идиопатический артрит с системным началом», в связи с чем ребенок переведен в ревматологическое отделение краевой детской больницы. При поступлении состояние ребенка тяжелое, масса тела

12,4 кг (6-й центильный коридор), рост 80 см (4-й центильный коридор). Мальчик плаксивый, капризный. Сидит с опорой на подушки. Эпизоды лихорадки (38–39°C) по 3–4 за сутки, сыпь по всему телу с четкими границами. Кожный покров бледный, сухой, выражена мраморность, капиллярит на коже ладоней. Суставной синдром: не встает на ноги, кожа над коленными и голеностопными суставами горячая, суставы деформированы с двух сторон. Отмечается также деформация межфаланговых суставов второго и третьего пальцев кистей рук с ограничением движения. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки — признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с положительной динамикой. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости — гепатоспленомегалия. УЗИ коленных суставов — признаки синовита коленных суставов, артрита голеностопных суставов. Электрокардиография: ритм синусовый 142/мин; диффузные изменения миокарда. Ребенку выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». По жизненным показаниям решено провести терапию генно-инженерным биологическим препаратом, ингибитором интерлейкина 6 тоцилизумабом из расчета 12 мг/кг 1 раз в 14 сут (140 мг). На фоне введения тоцилизумаба (в течение 3 сут) отмечена нормализация температуры. Купирование кожного синдрома произошло после пульс-терапии метилпреднизолоном. Отмечено улучшение по суставному синдрому: мальчик самостоятельно сидит, опирается на ноги, играет игрушками. Однако эффект от терапии был кратковременным. Через 2 нед после первой инфузии препарата вновь начались эпизоды повышения температуры до 38°C (один раз в сутки, чаще утром — в 04:00–06:00), отмечено появление эритематозной сыпи. Проведена вторая инфузия (через 14 сут) тоцилизумаба в дозировке 140 мг. Клинический анализ крови после второго введения тоцилизумаба: лейкоциты $8,67 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,05 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 95 г/л, тромбоциты $580 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 20 мм/ч. Биохимический анализ крови: АСТ 36 Ед/л, АЛТ 15 Ед/л, сывороточный ферритин 834 нг/мл. На фоне третьего введения тоцилизумаба (через 6 нед после первого введения препарата) возникла аллергическая реакция в виде ярко выраженной сыпи по типу крапивницы по всему телу, отека ушных раковин, кистей рук. Инфузия препарата была прекращена. Учитывая вышеуказанные изменения, развитие вторичной неэффективности тоцилизумаба, ребенку рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Наследственный анамнез. Мать — русская. Болеет холодовой крапивницей, выявлена мутация с.943A>G в гетерозиготном состоянии в гене *NLRP3*. Отец — армянин.

В детстве, со слов матери ребенка, отмечались периодические лихорадки с болью в животе.

Физикальная диагностика

Впервые в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей ребенок поступил в возрасте 1 года 8 мес, через 6 мес от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как тяжелое в связи с высокой температурой тела (38,6°C), признаками кожного и суставного синдрома. Положение ребенка в постели активное. Масса тела 12,5 кг, рост стоя 83,5 см (до этого масса тела составляла 12,4 кг, рост — 80 см). Состояние питания соответствует возрасту. Кожный покров бледно-розовый, с обильной пятнистой неяркой уртикарной сыпью по всему телу (рис. 1). Лимфатические узлы значительно увеличены: пальпируются затылочные (до 1,0 см), задние шейные (до 1,0 см), передние шейные

(до 1,0 см), подчелюстные (до 1,0 см), множественные подмышечные (до 1,0 см), паховые (до 1,0 см); безболезненные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Костная система без выраженных деформаций, форма черепа округлая, грудная клетка цилиндрическая. Тонус мышц снижен. Наблюдается генерализованный суставной синдром с отеком в межфаланговых суставах кистей и стоп, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных суставах с болезненностью, ограничением подвижности; наблюдается также ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах и шейном отделе позвоночника (рис. 2). Кулак собирает неплотно. В тазобедренных суставах движения практически отсутствуют, походка изменена по типу «утиной», вальгусная деформация бедер и голеней.

Предварительный диагноз

На основании анамнеза заболевания и данных физического осмотра поставлен предварительный диагноз: «Юношеский артрит с системным началом. Аутовоспалительный синдром (?)»

Динамика и исходы

Лабораторные исследования

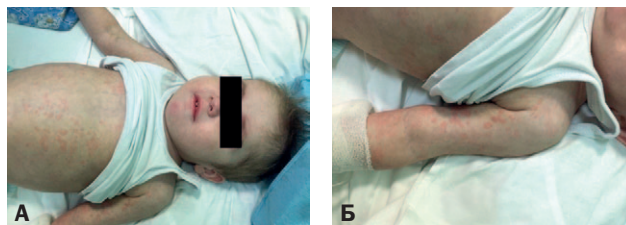
При госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в клиническом анализе крови гипохромная анемия (Hb 82 г/л при норме 110–135), тромбоцитоз (тромбоциты $650 \times 10^9/\text{л}$ при норме 150–580), повышение СОЭ до 45 мм/ч (норма от 2 до 10). В иммунологическом анализе крови повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 97 мг/л (норма до 5), повышение IgE более 1000 ед/мл (норма до 60), повышение концентрации сывороточного ферритина до 2335 нг/мл (норма 15–80).

Инструментальные исследования

КТ коленных суставов: признаки синовита с обеих сторон. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: признаки очаговых изменений белого вещества головного мозга лобной и височной долей справа, перивентрикулярная лейкопатия, умеренное расширение наружных и внутренних ликворных пространств, субат-

Рис. 1. Пациент А., возраст 1 год 8 мес: общий вид ребенка при госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Fig. 1. Patient A., 1 year 8 months: general appearance of the child at hospitalisation to rheumatology department of FSAI NMRCCH

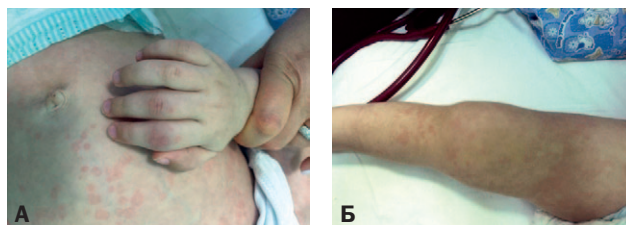


Примечание. А, Б — уртикарные, эритематозные высыпания на коже.

Note. A, B — urticarial, erythematous rash.

Рис. 2. Пациент А., возраст 1 год 8 мес: поражение суставов при госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Fig. 2. Patient A., 1 year 8 months: joint disease at hospitalisation to rheumatology department of FSAI NMRCCH



Примечание. А — гиперемия и деформация межфаланговых суставов 2-го и 3-го пальцев правой кисти. Б — экссудативно-пролиферативные изменения в коленных суставах.

Note. A — hyperaemia and deformity of digital joints of 2nd and 3rd fingers of right hand. B — exudative and proliferative changes in knee joints.

рофия лобно-височных отделов мозга (рис. 3, А, Б). МРТ органов брюшной полости и малого таза: гепатоспленомегалия, умеренные структурные изменения паренхимы

Рис. 3. Пациент А., возраст 1 год 8 мес: МРТ-признаки системных проявлений CAPS

Fig. 3. Patient A., 1 year 8 months: MRI signs of CAPS systemic symptoms



Примечание. А, Б — стрелками отмечены очаговые изменения белого вещества головного мозга лобной и височной долей справа, перивентрикулярная лейкопатия; В — значительное увеличение печени и селезенки (стрелками отмечена выраженная лимфаденопатия мезентериальных и паховых узлов).

Note. A, B — arrows show focal change in substantia alba of right frontal and temporal lobes, periventricular leukopathy; B — significant hepato- and splenomegaly (arrows show significant lymphadenopathy of mesenteric and inguinal lymph nodes).

печени. Выраженная лимфаденопатия (рис. 3, В). КТ грудной полости: признаки множественных транспульмональных участков уплотнения легочной ткани обоих легких (нельзя исключить воспалительные изменения) с утолщением плевральных листков, наличием минимального жидкостного содержимого и внутригрудной лимфаденопатии. Эзофагогастродуоденоскопия: гастрит, дуоденит, еюнит, дуоденогастральный рефлюкс. Колоноскопия: эндоскопическая картина распространенного колита, сигмоидит, проктит, сфинктерит.

Консультации специалистов

Заключение невролога: очаговые изменения белого вещества головного мозга лобной и височной долей носят сосудистый характер и требуют динамического контроля МРТ. Заключение сурдолога: патологии слуха не выявлено. Заключение офтальмолога: патологических изменений глазного дна, признаков увеита, катаракты не выявлено; диски зрительных нервов не изменены.

Молекулярно-генетическая диагностика

Учитывая тяжесть состояния, резистентность к стандартной противоревматической терапии, неэффективность генно-инженерного биологического препарата первой линии при системном варианте юношеского идиопатического артрита, у ребенка заподозрен аутовоспалительный синдром. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 2, 3 и 4 гена *TNFRSF1A* и 04 гена *NLRP3* с прилегающими интронными областями. Выявлен вариант с.943A>G гена *NLRP3* в гетерозиготном состоянии, приводящий к изменению структуры белка криопирин. Выявлен также вариант гена *MEFV*.

Клинический диагноз

На основании результатов обследования ребенка подтвержден диагноз «Криопиринассоциированный синдром (CAPS). Семейный случай».

Медицинские вмешательства

Учитывая форму заболевания, недостаточную эффективность ранее проводимой терапии (тоцилизумаб), ребенку назначена патогенетическая терапия генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом для подкожного

введения в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 нед. В возрасте 1 года 9 мес (через месяц после госпитализации) проведено первое введение канакинумаба в дозировке 52 мг. Через несколько дней после первого введения канакинумаба отмечалось купирование высыпаний, однако мальчик продолжал лихорадить; сохранялись гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, развивался гемофагоцитарный синдром. По жизненным показаниям ребенку назначены глюкокортикостероиды для перорального приема (преднизолон в дозировке 2 мг/кг на введение, 25 мг/сут) и для внутривенного введения (дексаметазон в дозировке 20 мг/м² в сутки в два приема). В течение нескольких недель на фоне терапии состояние ребенка значительно улучшилось — купировались лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, суставной синдром; улучшилось самочувствие. Проведено второе и третье введение канакинумаба в дозировке 52 мг — аллергической реакции не было. На фоне терапии канакинумабом были отменены внутривенные глюкокортикостероиды и снижена до 18,75 мг/сут доза глюкокортикостероидов для перорального приема с рекомендациями к постепенному снижению по месту жительства до полной отмены.

Прогноз

Прогноз у пациента зависит от синдрома CAPS. Основное грозное осложнение этого заболевания — амилоидоз. У пациентов с синдромом FCAS случаи амилоидоза исключительно редки (2–4%). При синдроме MWS амилоидоз развивается в 20–40% случаев, при синдроме CINCA/NOMID — более чем в 40%. Однако терапия канакинумабом значительно увеличивает продолжительность жизни больных и снижает риск возникновения амилоидоза [1].

Временная шкала

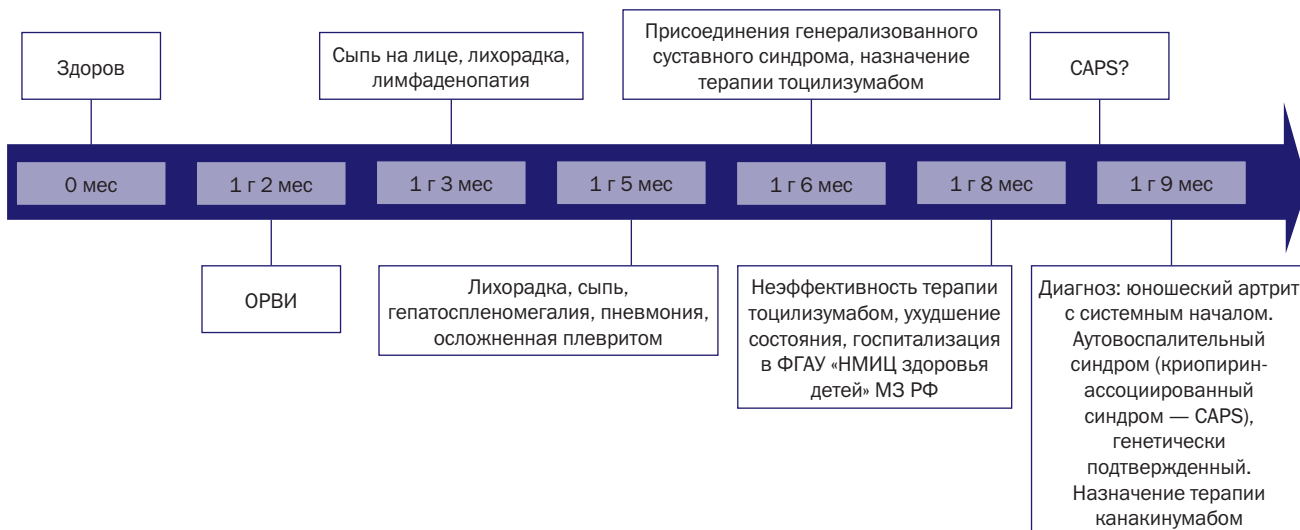
История развития заболевания пациента представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлено описание клинического случая криопиринассоциированного периодического синдрома, вызванного изменением нуклеотидной последовательности гена *NLRP3*. Ранее этот вариант был описан у пациентов с криопиринассоциированным периодическим син-

Рис. 4. Пациент А.: история развития заболевания

Fig. 4. Patient A.: disease development



ромом [9]. Согласно базе данных OMIM*, варианты гена *NLRP3* описаны у пациентов с синдромом Макла–Уэллса [OMIM 191900], семейным холодовым аутовоспалительным синдромом [OMIM 120100], а также с синдромом CINCA/NOMID [OMIM 607115]. Важно отметить, что тяжесть дебюта заболевания пациента обусловлена наличием изменений нуклеотидной последовательности и в гене *MEFV*, описанных ранее у больных с периодической болезнью [10, 11]. Интерес представленного нами случая обусловлен также и тем, что оба родителя ребенка имеют аутовоспалительные заболевания — у матери одна из форм CAPS (холодовая крапивница), у отца — периодическая болезнь.

По данным регистра Eurofever (2009–2013 гг., 56 стран), в мире зарегистрировано 230 пациентов с CAPS. Средний возраст дебюта CAPS составляет 0,7 года; боль в животе регистрируют у 11%, афтозный стоматит — у 18%, артралгии — у 92%, конъюнктивит — у 71%, генерализованную лимфаденопатию — у 13%, головную боль — у 69%, пятнисто-папулезную сыпь — у 19%, миалгии — у 51%, нейросенсорную тугоухость — у 44%, олигоартрит — у 25%, папиллозему — у 31%, перикардит — у 3% пациентов, уртикарную сыпь — у всех больных [12]. В описанном нами случае ребенок имел большинство диагностических критериев из вышеперечисленных (ранний возраст дебюта артралгии, сыпь, лихорадка), однако его состояние не сразу расценили как аутовоспалительный синдром. Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с системным вариантом юношеского идиопатического артрита, инфекционными заболеваниями и их осложнениями (сепсис), кожными заболеваниями (например, контактной холодовой крапивницей), злокачественными заболеваниями крови и лимфатической системы, а также с другими аутовоспалительными синдромами (периодическим синдромом, ассоциированным с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли; гипер-IgD синдромом). Для исключения всех вышеперечисленных состояний пациенту были проведены необходимые диагностические мероприятия, в частности МРТ всего тела с контрастированием, пункция костного мозга, УЗИ внутренних органов, лабораторные анализы крови (общий, биохимический, иммунологический), а также молекулярно-генетическое исследование. Последнее в настоящее время играет ключевую роль в диагностике CAPS-синдромов. По данным литературы, описаны 177 вариантов гена *NLRP3*, связанных с различными клиническими фенотипами [3, 4, 13].

Согласно современным рекомендациям [14], лечение детей с CAPS ингибиторами интерлейкина 1 β должно начинаться как можно раньше и проводиться фактически пожизненно. Эффективность других лекарственных средств, в т.ч. других генно-инженерных биологических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, не доказана. В рандомизированных клинических исследованиях установлены высокая эффективность и хорошая переносимость канакинумаба у больных CAPS, а также отсутствие серьезных побочных эффектов [15–17]. Осложнений и нежелательных реакций во время инъекции или в первые часы после нее не зафиксировано [15–17]. Особого внимания требует предупреждение появления серьезных инфекций во время

лечения канакинумабом, ввиду чего необходим тщательный мониторинг состояния пациента в процессе и после лечения [18–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криопиринассоциированный периодический синдром, дебютирующий в раннем возрасте, может протекать под маской системного ювенильного идиопатического артрита с агрессивным течением, обострением заболевания на фоне снижения дозы глюкокортикостероидов и, как правило, неэффективностью тоцилизумаба — первой линии терапии юношеского артрита с системным началом. Для верификации диагноза криопиринассоциированного периодического синдрома и проведения таргетной терапии детям с клинической картиной системного юношеского артрита необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование для исключения или подтверждения моногенного аутовоспалительного синдрома.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя ребенка (мамы) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 11.10.2017 г.).

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.

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.

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

ORCID

Е. И. Алексеева

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

Т. М. Дворяковская

<https://orcid.org/0000-0002-8165-6401>

К. В. Савостьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Н. В. Журкова

<http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

А. А. Пушкин

<https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

А. М. Нестеров

<https://orcid.org/0000-0002-3987-9839>

* OMIM (англ. Online Mendelian Inheritance in Man — Менделевское наследование у человека, онлайн) — медицинская база данных по известным генетическим заболеваниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология. Атлас. / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: Педиатр; 2015. — С. 282–290. [*Detskaya revmatologiya*. Atlas. Ed by Baranov AA, Alekseeva EI. Moscow: Peditr; 2015. pp. 282–290. (In Russ).]
2. Quartier P, Rodrigues F, Georgin-Laval S. [Cryopyrin-associated periodic syndromes. (In French).] *Rev Med Interne*. 2018;39(4):287–296. doi: 10.1016/j.revmed.2017.09.002.
3. Lasiglie D, Mensa-Vilaro A, Ferrera D, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes in Italian patients: evaluation of the rate of somatic NLRP3 mosaicism and phenotypic characterization. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1667–1673. doi: 10.3899/jrheum.170041.
4. Li C, Tan X, Zhang J, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in 15 Chinese children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Sci China Life Sci*. 2017;60(12):1436–1444. doi: 10.1007/s11427-017-9246-4.
5. McGeough MD, Wree A, Inzaugarat ME, et al. TNF regulates transcription of NLRP3 inflammasome components and inflammatory molecules in cryopyrinopathies. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4488–4497. doi: 10.1172/JCI90699.
6. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) // *Современная ревматология*. — 2016. — Т. 10. — № 2. — С. 4–11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4–11. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
7. Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 57–62. [Gattorno M. Cryopyrin associated periodic syndrome. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):57–62. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i1.558.
8. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. — М.: ИМА-Пресс; 2012. — 104 с. [Kuzmina NN, Salugina SO, Federov ES. *Autovospalitelnye zabolevaniya i sindromy u detei*. Moscow: IMA-Press; 2012. 104 p. (In Russ).]
9. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002;46(12):3340–3348. doi: 10.1002/art.10688.
10. Cazeneuve C, Arapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1136–1143. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62944-9.
11. Chae JJ, Centola M, Aksentijevich I, et al. Isolation, genomic organization, and expression analysis of the mouse and rat homologs of MEFV, the gene for familial mediterranean fever. *Mamm Genome*. 2000;11(6):428–435. doi: 10.1007/s003350010082.
12. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):799–805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580.
13. Костик М.М., Снегирева Л.С., Дубко М.Ф., и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы // *Современная ревматология*. — 2013. — Т. 7. — № 3. — С. 14–20. [Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF, et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):14–20. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-5.
14. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies — CAPS). *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(1):44–51. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.020.
15. Elmi AA, Wynne K, Cheng IL, et al. Retrospective case series describing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a vial-sharing programme for canakinumab treatment for paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):36. doi: 10.1186/s12969-019-0335-4.
16. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Rapid and sustained long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome ages five years and younger. *Arthritis Rheumatol*. 2019, Jun 4. doi: 10.1002/art.41004.
17. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1710–1719. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213150.
18. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416–2425. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
19. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., и др. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопирин-ассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 97–102. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savostyanov KV, et al. Experience in application of canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Current pediatrics*. 2014;13(3):97–102. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1035.
20. Eskola V, Pohjankoski H, Kroger L, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome in early childhood can be successfully treated with interleukin-1 blockades. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):577–580. doi: 10.1111

В.Н. Дроздов, О.А. Воробьева, А.А. Астаповский, Е.В. Ших

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

Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей

Контактная информация:

Дроздов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, **e-mail:** vndrozдов@yandex.ru**Статья поступила:** 15.08.2019 г., **принята к печати:** 26.08.2019 г.

Проблема выбора пробиотика остается актуальной, что обусловлено большим количеством препаратов этого класса на фармацевтическом рынке и вместе с тем недостаточной изученностью их эффектов в крупных исследованиях с участием детей. В этой связи к назначению такого рода препаратов детям необходимо подходить с особой избирательностью. В статье проанализирована эффективность наиболее изученных пробиотических штаммов, используемых в профилактических и лечебных целях. Описаны требования, предъявляемые к пробиотическим микроорганизмам, в том числе к тем из них, которые входят в состав пробиотиков для детей. Отмечено, что пробиотики зачастую имеют статус пищевой добавки (БАД). Однако сфера их применения охватывает как профилактику, так и лечение функциональных расстройств и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети, пробиотики, пробиотические штаммы, безопасность, эффективность, желудочно-кишечный тракт, заболевания, функциональные расстройства.

(Для цитирования: Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Астаповский А.А., Ших Е.В. Пробиотики в педиатрии: как подойти к выбору эффективного и безопасного препарата для детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045)

ВВЕДЕНИЕ

Термин «пробиотики» впервые был использован в 1965 г. в работе D. Lilly и R. Stillwell [1], и определялся как бактериальная субстанция, способствующая росту других благоприятных для человеческого организма бактерий. Согласно современному определению Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), пробиотики — это живые микроорганизмы, благотворно влияющие на организм при назначении в адекватном количестве [1]. Как правило, при создании пробиотиков используют лактобациллы и бифидобактерии, реже дрож-

жи *Saccharomyces* и некоторые штаммы кишечной палочки [1].

Пробиотики с момента их первого применения и по настоящее время окружены пристальным вниманием исследователей. Споры об их эффективности и безопасности продолжаются до сих пор. Дискуссионным вопросом остается необходимость включения пробиотиков и пробиотических продуктов в схемы терапии, в том числе у детей. Ниже представлен анализ результатов исследований отдельных пробиотических штаммов и препаратов на их основе, разрешенных к применению в детском возрасте на территории нашей страны.

Vladimir N. Drozdov, Olga A. Vorob'eva, Aleksandr A. Astapovsky, Evgeniya V. Shikh

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

Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child

The challenge with selection of probiotic is still very topical due to the huge amount of different kinds of probiotics on pharmaceutical market and due to the lack of major studies about their effects in children. In this regard the administration of such specimens in children should be performed with special selectivity. The efficiency of the most studied probiotic bacterial strains used in prevention and treatment were analysed in this article. Requirements for probiotic microorganisms (included those used in pediatrics) were described. It is noted that probiotics are often considered as food supplement. However they are implemented in prevention and treatment of functional disorders and diseases of the gastrointestinal tract.

Key words: children, probiotics, probiotic bacterial strain, safety, efficiency, gastrointestinal tract, diseases, functional disorders.

(For citation: Drozdov Vladimir N., Vorob'eva Olga A., Astapovsky Aleksandr A., Shikh Evgeniya V. Probiotics in Pediatrics: How to Choose Effective and Safety Specimen for a Child. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 277–284. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2045)

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОБИОТИКАМ И ПРОБИОТИЧЕСКИМ ПРОДУКТАМ

На сегодняшний день микроорганизмы-пробиотики широко применяют в пищевой и фармацевтической промышленности, косметологии. Активное их применение породило необходимость регламентации статуса пробиотиков, причем с учетом форм соответствующих пробиотических продуктов: лечебное питание (продукты, обогащенные пробиотическими микроорганизмами), пищевая добавка, лекарственный препарат (табл. 1) [2]. Требования к пробиотикам как к лекарственным средствам, принятые Всемирной организацией гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2017 г., включают [3]:

- видовую и генетическую идентификацию с наименованием;
- обозначение штамма;
- указание на содержание штамма в лекарственной форме и срока годности;
- рекомендованные условия хранения;
- безопасность (при надлежащем хранении);
- соответствие дозировки терапевтическому эффекту;
- определение физиологического эффекта в инструкции по применению;
- контактные данные для постмаркетинговых исследований.

Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и WHO предлагают следующие критерии, предъявляемые к пробиотическим препаратам, применяемым в качестве пищевых добавок [4]:

- идентификация рода и вида пробиотических штаммов с использованием в том числе и генетических тестов;
- наличие исследований эффективности пробиотика *in vitro*;
- наличие клинических исследований с участием людей.

FAO и WHO разработаны также критерии, которые в большей степени касаются свойств микроорганизмов и могут распространяться на пробиотики, применяемые

в качестве пищевой добавки или в составе лекарственного средства [4]:

- безопасность, включающая в себя фенотипическую и генотипическую стабильность и отсутствие патогенности;
- жизнеспособность в условиях желудочно-кишечного тракта человека (вплоть до толстой кишки);
- достаточное количество жизнеспособных клеток в препарате;
- стабильность при производстве, транспортировке и хранении.

Пробиотик считается лекарственным средством, если используется для лечения, диагностики или профилактики заболеваний. При этом пробиотик должен отличаться безопасностью и эффективностью [5]. Регламентирующие документы, такие как указанные выше рекомендации WGO, определяют критерии безопасности применения пробиотических продуктов, в том числе у детей, как в качестве пищевой добавки, так и в качестве лекарственных средств [3]. Помимо этого, опубликованы результаты масштабных исследований отдельных штаммов и их комбинаций (подробнее см. ниже), входящих в состав пищевых добавок. В связи с этим при анализе широко применяемых в педиатрической практике пробиотиков можно обнаружить препараты с регистрационным статусом как лекарственного средства, так и пищевых добавок.

Требования к пищевым добавкам и лекарственным средствам схожие, за исключением необходимости проведения регистрационных клинических исследований надлежащего дизайна для получения статуса лекарственного средства (см. табл. 1). Основополагающими критериями для использования пробиотика как в качестве пищевой добавки, так и в качестве лекарственного средства являются его видо- и штаммоспецифичность [2, 5]. Устойчивость пробиотиков в среде желудочно-кишечного тракта также является их важной характеристикой. Повреждающее действие на микроорганизмы оказывают такие факторы, как низкое значение pH, ферменты поджелудочной железы, желчные кислоты. Именно поэтому

Таблица 1. Характеристика пробиотиков в зависимости от регистрационного статуса [2]

Table 1. Characteristics of probiotics due to authorisation status

Категории применения	Требования	Критерии эффективности и безопасности	Минимальные условия применения
Лечебное питание	Содержит пробиотики	Содержит микроорганизмы, безопасность и польза которых для человека доказаны. Имеются испытания, подтверждающие их жизнеспособность при употреблении людьми в качестве пищевого продукта	Исследования с участием людей: наблюдательные исследования, систематические обзоры и метаанализы исследований соответствующей таксономической группы микроорганизма. Доказательства не должны использоваться в отношении конкретных используемых штаммов
Пищевая добавка	Оказывает влияние на здоровье человека	Содержит определенный(ые) пробиотический(ие) штамм(ы). Доказанная эффективность и жизнеспособность штамма до окончания срока годности	Исследования определенного штамма и штаммов с участием людей: метаанализы с положительными результатами, РКИ или же доказательства, полученные в результате крупных наблюдательных исследований
Лекарственное средство	Лечение и профилактика заболеваний	Содержит определенный(ые) пробиотический(ие) штамм(ы). Доказанная эффективность и жизнеспособность штамма до окончания срока годности. Оценка риска и положительного эффекта при назначении пробиотика	Испытания, соответствующие правилам испытаний лекарственных средств (клинические исследования)

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические испытания.

Note. РКИ — randomised clinical trial.

пробиотики зачастую изготавливают в лекарственной форме в виде кишечнорастворимых капсул. Для детей первых месяцев жизни вопрос выживаемости бактерий в кислой среде желудка стоит не настолько остро ввиду более низких значений pH в желудке в этом возрасте [6]. Однако повышение показателя с возрастом (к двум годам водородный показатель кислотности сопоставим со значениями взрослого человека) диктует необходимость создания таких лекарственных форм, при применении которых сохранялись бы максимальные показатели выживаемости пробиотиков. Важно отметить, что некоторые микроорганизмы обладают большей устойчивостью к агрессивной среде желудочно-кишечного тракта [7]. В частности, наиболее устойчивыми к низкой pH и действию желчи являются *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium longum*; LGG и бифидобактерии BB-12 обладают высокой устойчивостью к соляной кислоте [8–10].

Безопасность пробиотика является одним из ключевых требований к его использованию в качестве лекарственного препарата или пищевой добавки. Считается, что пробиотические штаммы отличаются относительно высокой безопасностью, для подтверждения которой используются разного рода статусы. Так, например, пробиотикам, используемым в качестве пищевой добавки, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA; США) присваивает статус GRAS (Generally Recognized As Safe), что подразумевает их использование без ограничений в пищевой и фармацевтической промышленности, а также безопасное применение у детей [11]. С веществами, имеющими данный статус, и основными требованиями, предъявляемыми к ним, можно ознакомиться на официальном сайте FDA [12]. Присвоение статуса GRAS может быть основано на опыте применения пищевых добавок и/или исследовании их безопасности, а также на экспертных мнениях, сформированных при анализе имеющихся данных об их эффективности и безопасности. Так например, пробиотик, в состав которого входит *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* TH4, представлен на отечественном рынке в качестве БАД и имеет статус GRAS. В целом среди микроорганизмов наилучший профиль безопасности имеют бифидобактерии, при применении которых не зарегистрировано случаев инфекционных осложнений терапии [13]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) разработало свои критерии безопасности и качества пробиотиков с возможностью присвоения им статуса QPS (Qualified Presumption of Safety) [14]. Статус QPS — своеобразная гарантия безопасности микроорганизма, основанная на разумных доказательствах, при этом продукты и препараты, имеющие в своем составе такие микроорганизмы, при получении регистрационного статуса могут проходить оценку безопасности по сокращенной программе [14]. Для получения статуса QPS штамм микроорганизма должен соответствовать следующим критериям [14]:

- таксономическая идентификация;
- наличие исследований, посвященных безопасности микроорганизма;
- отсутствие патогенных свойств;
- определенная область использования микроорганизма.

Полный список микроорганизмов, имеющих статус QPS, можно найти на официальном сайте EFSA [15]. Данный список регулярно обновляется [14]. Особого внимания заслуживают вспомогательные вещества, входя-

щие в состав пробиотика. В первую очередь они должны быть безопасны. Вспомогательные вещества должны быть нетоксичными для организма, не должны вступать в реакцию с действующим (основным) веществом, образуя токсичные соединения [16]. Предпочтительными являются вспомогательные компоненты органического происхождения, из них наиболее часто применяются крахмал, лактоза и др. В качестве консервантов в препарате должны использоваться вещества, имеющие статус GRAS.

Помимо общих требований, предъявляемых к пробиотикам, в препаратах, предназначенных для детей, нежелательно использование красителей и ароматизаторов как потенциальных аллергенов, а также веществ, оказывающих дополнительную нагрузку на пищеварение ребенка (лактоза, растительные масла). Так, например, острые кишечные инфекции у детей часто сопровождаются лактазной недостаточностью, что в свою очередь может влиять на фармакокинетику препаратов, содержащих в качестве вспомогательного компонента лактозу [17]. В России состав пробиотиков, зарегистрированных для применения у детей раннего возраста, имеет различные вариации вспомогательных веществ. В некоторых, например, присутствуют триглицериды средней цепи, которые хорошо усваиваются у детей первого года жизни и у детей раннего возраста; в составе других имеется подсолнечное масло, для адекватного усвоения которого у детей первого года жизни еще недостаточно пищеварительных ферментов. Не менее важным для пробиотиков, применяемых в педиатрической практике, является наличие соответствующей возрасту лекарственной формы. Для детей первых месяцев и лет жизни предпочтительными являются капли или суспензии без специфического вкуса и запаха.

Большой выбор пробиотиков, в том числе разрешенных к применению у детей с первых месяцев жизни, ставит перед педиатром непростую задачу — выбор препарата и оптимальной дозировки с учетом цели применения, возраста, ожидаемого терапевтического эффекта. Первое, на что следует обратить внимание, — это возраст пациента. Препарат должен быть разрешен к применению в том или ином возрасте в соответствии с инструкцией по применению. Кроме того, важно помнить, что в разные возрастные периоды детства в микробиоте кишечника преобладают разные микроорганизмы, что также следует учитывать при выборе пробиотика [18]. Как правило, в таких случаях ориентируются на особенности видового состава микробиоты кишечника в разные возрастные периоды. В период новорожденности преобладают *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum* [19], а значит, пробиотики, в состав которых входят эти микроорганизмы, могут считаться оптимальными именно для детей первых месяцев жизни [19]. У детей с 8 мес и до 1 года преобладают *B. longum*, *B. bifidum*, *Bifidobacterium breve* и лактобактерии, а у детей старшего возраста и подростков — *Bifidobacterium adolescentis*, *B. longum* [19]. Соответственно, в этом возрасте можно считать целесообразным применение пробиотиков, имеющих аналогичный состав.

Не менее важным вопросом, связанным с назначением пробиотиков, является их дозировка. Считается, например, что значимый эффект при применении пробиотиков оказывает количество микроорганизмов не менее 10^7 КОЕ в разовой дозировке препарата [20]. Однако при выборе дозы следует опираться на официальную инструкцию препарата или листок-вкладыш, где и должен быть описан оптимальный режим дозирования при тех или иных

состояниях [21]. Следует также учитывать, что на качество пробиотического препарата могут оказывать влияние условия его хранения [22], поэтому, безусловно, преимущество имеют препараты, не требующие специальных температурных режимов транспортировки и хранения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Об эффективности пробиотиков у детей младшего возраста свидетельствуют результаты ряда рандомизированных клинических исследований и метаанализов. Необходимо только подчеркнуть, что результаты таких исследований штаммоспецифичны [23].

Среди лактобактерий наиболее изученными на сегодняшний день являются *Lactobacillus rhamnosus* GG, которые характеризуются высоким уровнем адгезивности *in vitro*, устойчивости в кислой среде желудка и противомикробной активности в отношении сальмонелл [24]. Адгезируясь на энтероцитах, они проявляют свою способность к конкурентной колонизации кишечника, ограничивая связывание патогенных микроорганизмов [25]. Примечательно, что *L. rhamnosus* GG способен оказывать опосредованное влияние на иммунную систему — стимулировать выработку иммуноглобулинов к некоторым инфекционным агентам, повышать активность CD4+ Т-лимфоцитов [25]. И что очень важно, безопасность *L. rhamnosus* GG подтверждена в многочисленных *in vitro* и *in vivo* исследованиях [26, 27].

Среди бифидобактерий самыми исследованными и широко применяемыми являются *B. lactis* BB-12 и *B. bifidum* N1 [28]. BB-12 входит в состав биопренки кишечника здоровых людей и, как и другие бифидобактерии, является представителем микрофлоры кишечника здорового ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Кроме того, BB-12 обеспечивает устойчивость кишечной стенки к колонизации патогенными микроорганизмами [29]. В составе детских молочных смесей *B. lactis* применяются в разных странах на протяжении более 15 лет [30]. BB-12 входит в состав различных препаратов, применяемых у детей в возрасте до 3 лет. В Научном центре здоровья детей РАМН (в настоящее время НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва) пробиотик, в состав которого входят *B. lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH4, применяли в течение 10 сут у недоношенных детей (гестационный возраст < 34 нед), начиная с 5–6-х сут жизни [30]. Пациенты, включенные в исследование, отличались высоким риском развития некротического энтероколита, наличием дисбиоза (вызванного в том числе применением антибиотиков) и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (запоры, диарея, кишечные колики, метеоризм). При использовании в составе комплексной терапии недоношенных детей препарата пробиотика отмечено более быстрое восстановление первичной массы тела и появление сосательного рефлекса в течение 10 сут. У большинства детей к 7–9-м сут приема пробиотика удалось устранить колики, метеоризм, нормализовать стул. Клиническая эффективность применения пробиотического препарата подтверждена результатами копрологического анализа и микробиоценоза толстой кишки. В исследовании пробиотик продемонстрировал хорошую переносимость, в том числе у глубоко недоношенных детей [30].

S. thermophilus TH4 — единственный вид термофильных молочнокислых кокков, используемый в пищевой

промышленности, в частности в качестве закваски при производстве йогурта, сметаны, ряженки и некоторых видов сыров, согласно ГОСТ [31]. *S. thermophilus* способен поглощать и перерабатывать лактозу, а значит, может быть эффективен при лактазной недостаточности [32]. Кроме того, *S. thermophilus* оказывает подкисляющее действие, снижая pH химуса и тем самым оказывая бактерицидный эффект в отношении патогенной флоры. И, наконец, *S. thermophilus* способен синтезировать и выделять полисахариды, что делает питательную смесь, к которой он добавлен, более плотной, что в свою очередь может быть использовано в профилактике и лечении срыгиваний [19]. *S. thermophilus* TH4 включен в состав комбинированных пробиотических препаратов. *S. thermophilus* TH4 усиливает адгезию бифидобактерий BB-12 к кишечной стенке [32]. Синергизм действия микроорганизмов дополняется способностью *S. thermophilus* закислять среду, вытеснять гнилостные микроорганизмы, колонизировать тонкий кишечник бифидобактериями, которые нейтрализуют среду, а также активируют макрофаги [29]. Опубликованы результаты исследования по комбинированному применению *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 в виде препарата (не содержащего лактозу) у 67 детей в возрасте от 1 до 4 мес со вторичной лактазной недостаточностью и избыточным бактериальным ростом в кишечнике [32]. Пациенты основной группы получали указанный препарат и сорбент, пациенты контрольной группы — лактозосодержащий пробиотик, ферментативные препараты и сорбент. В результате у пациентов основной группы в период с 9-х по 16-е сут терапии зарегистрировано купирование симптомов лактазной недостаточности, в то время как в контрольной группе к 15-м сут терапии показатели копрограммы имели незначительные изменения. Через 30 сут терапии тест на редуцированные углеводы был отрицательным у всех детей основной группы; микробиологическое исследование констатировало значимое снижение содержания условно-патогенной флоры. В контрольной группе по данным микробиологического исследования не выявлено существенных изменений в отношении снижения количества высеваемых условно-патогенных микроорганизмов. Таким образом, показано, что терапия безлактозным пробиотическим препаратом и сорбентом без дополнительного назначения ферментативных препаратов не усугубляет транзиторную лактазную недостаточность и способствует снижению условно-патогенной флоры в кишечнике. Применение комбинации *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 при вторичной лактазной недостаточности способствует нормализации процессов созревания и функционирования ферментов дисахаридазной группы [32].

Эффективность комбинации *S. thermophilus* TH4 (10^6 КОЕ) и *B. lactis* BB-12 (10^7 КОЕ) в профилактике антибиотикассоциированной диареи была подтверждена результатами двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием 80 детей в возрасте от 6 до 36 мес. Пробиотик применялся в течение 15 сут со дня начала антибиотикотерапии. Пациенты наблюдались в течение 30 сут. В группе детей, получавших пробиотик, антибиотикассоциированная диарея диагностирована в 16% случаев, в группе детей без назначения пробиотика — в 31% [33].

Комбинация бифидо- и лактобактерий активно изучается в лечении детей с синдромом раздраженного кишечника. Так, в плацебоконтролируемом исследовании изучали влияние комбинированного пробиотика,

содержащего штаммы бифидобактерий, на клинические проявления синдрома раздраженного кишечника у детей в возрасте от 4 до 18 лет [34]. В результате не выявлено преимуществ пробиотика над плацебо в отношении снижения количества дефекаций. Однако при применении пробиотика статистически значимо снижались частота и интенсивность таких симптомов, как метеоризм, боль и дискомфорт в животе [34]. Положительное влияние пробиотиков, а именно снижение частоты и интенсивности различных симптомов синдрома раздраженного кишечника, подтверждается систематическими обзорами [35, 36]. Однако в систематических обзорах анализировались исследования с участием взрослых пациентов. Интересно, что большей эффективностью для снижения симптомов обладают препараты, содержащие комбинацию *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 [36, 37].

Пробиотики хорошо зарекомендовали себя в качестве компонента терапии острой (инфекционной) диареи у детей, в том числе грудного возраста. В частности, показано, что комбинация *B. bifidum* (*B. lactis*) и *S. thermophilus* 065 снижает тяжесть диареи (кратность стула, степень эксикоза), уменьшая тем самым потребность в парентеральной регидратации [17]. В работе J. Saavedra и соавт. продемонстрирована возможность использования данной комбинации в целях профилактики антибиотикассоциированной диареи у детей. В двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 55 детей в возрасте от 5 до 24 мес. В ходе исследования было показано, что комбинация пробиотиков предотвращала развитие нозокомиальной диареи у детей, госпитализированных с хроническими заболеваниями, снижала риск развития острой диареи и выделение ротавируса при микробиологическом исследовании кала [38]. По результатам другого двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 мес было выявлено, что включение *B. lactis* и *S. thermophilus* в состав молочной смеси статистически значимо снижало число эпизодов кишечной колики в сравнении с результатами лечения детей контрольной группы, а также частоту использования антибиотиков. В ходе исследования (применение *B. lactis* и *S. thermophilus* в среднем на протяжении 210 сут) не выявлено нежелательных явлений, потенцируемых пробиотическими препаратами [39].

Пробиотики, в состав которых входит *L. rhamnosus* GG, имеют обширную доказательную базу и показали высокую эффективность в терапии диареи различного генеза [40]. В настоящее время изучается возможность применения пробиотиков при функциональных запорах у детей. По данным одного из обзоров, значимых различий в отношении частоты и характера стула при терапии с пробиотиком в сравнении с плацебо у детей не выявлено, но отмечено снижение применения глицерина и уменьшение болевого абдоминального синдрома [41]. В другом исследовании изучали профилактические свойства *B. lactis* BB-12 в отношении предупреждения развития острых инфекций у грудных детей [42]. В исследование было включено 109 детей в возрасте 1 мес жизни, из которых 55 до 8-месячного возраста получали пробиотик, 54 — плацебо. Оценивались особенности пищевого режима, формирование навыков приема пищи и применения антибактериальных препаратов, а также все симптомы инфекционных заболеваний. В результате исследования на фоне приема пробиотика не зафик-

сировано снижения частоты инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем выявлено снижение (на 31%) частоты инфекций, что может быть опосредовано влиянием микробиома кишечника на функции врожденного и приобретенного иммунитета.

Интересные данные получены при изучении результатов применения пробиотиков вместе с вакцинацией против ротавирусной инфекции [43] и гриппа [44]. В частности, показано, что пробиотик *B. lactis* BB-12 при одновременном применении с вакциной от ротавирусной инфекции повышает синтез специфических антител по сравнению с вакцинированными детьми, не получившими пробиотик [43]. Кроме того, известно, что прием пробиотических штаммов *B. lactis* BB-12 или *L. casei* 431w значительно усиливает антигенспецифический иммунный ответ у здоровых лиц при вакцинации против гриппа [44]. Данные микробиологического исследования кала в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в которое включали новорожденных детей в возрасте 2–6 нед жизни, показали, что прием пробиотика *B. lactis* BB-12 в разовой дозировке $\geq 10^6$ КОЕ увеличивал присутствие данного штамма в кишечнике [43]. Всего в исследование было включено 172 новорожденных, часть из них находилась на искусственном вскармливании и получала пробиотик, другие — на грудном вскармливании. В ходе исследования всем детям была проведена вакцинация против ротавирусной инфекции. При этом штаммы BB-12 обнаруживались при микробиологическом исследовании кала на более высоком уровне у детей на искусственном вскармливании по сравнению с контрольной группой и младенцами на естественном вскармливании, не получавшими пробиотический препарат. У детей, получающих пробиотик, после вакцинации отмечались также более высокие значения специфических антител к ротавирусу. В результате исследования сделан вывод, что недостаточный иммунный ответ, возникающий при отсутствии грудного вскармливания или при рождении ребенка кесаревым сечением, может быть нивелирован приемом *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* BB-12. Применение у новорожденных препаратов, содержащих пробиотик BB-12, совмещалось с кормлением и было безопасным [43].

По мере накопления данных о влиянии микробиоты кишечника на течение пищевой аллергии стали появляться исследования, в которых изучались возможности управления атопическими заболеваниями путем коррекции микробиоты кишечника. В систематическом обзоре исследований о влиянии различных штаммов лактобактерий или их комбинаций с бифидобактериями на течение атопического дерматита у грудных детей продемонстрирована положительная динамика по шкале SCORAD [45]. Недостаточное количество исследований с применением бифидобактерий не позволяет сделать однозначные выводы об их влиянии на течение заболевания. Вместе с тем отмеченное снижение бифидобактерий в стуле детей грудного возраста, страдающих атопическим дерматитом, подтверждает перспективность изучения влияния бифидобактерий на течение этого заболевания [45].

ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В табл. 2 дана характеристика пробиотических препаратов, представленных на современном

Таблица 2. Пробиотические препараты, представленные на фармацевтическом рынке Российской Федерации и разрешенные к применению у детей в возрасте до 3 лет
Table 2. Probiotics presented on pharmaceutical market of Russian Federation and approved in children aged under 3 years old

Название препарата	Пробиотические штаммы	Наличие штамма в коллекции	Устойчивость в ЖКТ	Наличие исследований эффективности <i>in vivo</i>	Статус QPS	Вспомогательные компоненты	Наличие готовой формы для детей грудного возраста	Специальные условия хранения
Бификол	<i>B. bifidum</i> 1, <i>Escherichia coli</i> M17	+	±	±	±	Нет	+	≤ 10°C
Аципол	<i>L. rhamnosus</i> LGG, <i>B. longum</i> CECT 7894	+	+	+	+	Подсолнечное масло, кремния диоксид, DL-α-токоферола ацетат	+	≤ 10°C
Бак-сет бэби	<i>L. casei</i> PXN 37, <i>L. rhamnosus</i> PXN 54, <i>S. thermophilus</i> PXN 66, <i>L. acidophilus</i> PXN 35, <i>B. breve</i> PXN 25, <i>B. infantis</i> PXN 27, <i>B. longum</i> PXN 30	-	+	+	+	Фруктоолигосахариды из инулина (500 мг)	+	Комнатная температура (~25°C)
Бифиформ Бэби	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>S. thermophilus</i> TH-4	+	+	+	+	Мальтодекстрин, кремния диоксид, триглицериды средней цепи	+	Комнатная температура (~25°C)
Линекс для детей	<i>B. animalis</i> BB-12	+	+	+	+	Нет	± (требуется разведение)	Комнатная температура (~25°C)
Линекс для детей, капли	<i>B. animalis</i> BB-12	+	+	+	+	DL-α-токоферола ацетат, сахараза, натриевая соль аскорбиновой кислоты, лимонная кислота	+	Комнатная температура (~25°C)
Максилак Бэби	<i>L. acidophilus</i> LA-14, <i>L. casei</i> CBT, <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37, <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-115, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33, <i>B. lactis</i> BL-04, <i>B. bifidum</i> BF-2, <i>B. longum</i> BG-7	+	+	+	+	Фруктоолигосахариды (990 мг)	+	Комнатная температура (~25°C)
Нормобакт	<i>Bifidobacterium</i> BB-12, <i>L. acidophilus</i> LA-5	+	+	+	+	Двуоксид кремния и декстроза	(для детей старше 6 мес; требуется разведение)	4±2°C в заводской упаковке
Нормобакт L	<i>L. rhamnosus</i> GG	+	+	+	+	Мальтодекстрин (2155 мг), кремния диоксид (E551; 5 мг), фруктоолигосахариды (800 мг)	± (требуется разведение)	Комнатная температура (~25°C)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
Note. ЖКТ — gastrointestinal tract.

фармацевтическом рынке РФ, по критериям, которые необходимо учитывать при выборе средства для применения у детей младшего возраста. Анализ препаратов проведен с учетом свойств микроорганизмов (их таксономической принадлежности), наличия исследований с положительным результатом применения, безопасность с позиции наличия статуса QPS и/или статуса GRAS, использованных вспомогательных веществ, формы выпуска, обеспечивающей удобство применения и дозирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пробиотических препаратов имеют регистрационный статус лекарственного средства и пищевой добавки и разрешены к применению у детей в соответствии с требованиями FAO/WHO. В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность и безопасность с позиции наличия статуса QPS и/или статуса GRAS, использованных вспомогательных веществ, формы выпуска, обеспечивающей удобство применения и дозирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Guarner F, Sander ME, Rami E, et al. World Gastroenterology Organization Global: Guidelines Probiotics and prebiotics. 2017. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
- FAO/WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Available from: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
- Degnan FH. The US food and drug administration and probiotics: regulatory categorization. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2: S133–136; discussion S144–151. doi: 10.1086/523324.
- Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
- Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):399S–405S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.399s.
- Haschke F, Weiping W, Guozai P, et al. Clinical trials prove the safety and efficacy of the probiotic strain Bifidobacterium Bb12 in follow-up formula and growing-up milks. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1998;146:26–30. doi: 10.1007/pl00014763.
- He F, Ouwehan AC, Hashimoto H, et al. Adhesion of Bifidobacterium spp. to human intestinal mucus. *Microbiol Immunol*. 2001;45(3):259–262. doi: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb02615.x.
- Lebeer S, Claes I, Tytgat HL, et al. Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер Инновации».

FINANCING SOURCE

Article is published with support of Pfizer Innovations LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В. Н. Дроздов, Е. В. Ших — получение гонораров за чтение лекций от компании «Пфайзер». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Vladimir N. Drozdov, Evgeniya V. Shikh — receives fees for lecturing from Pfizer.

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

ORCID

В. Н. Дроздов

<http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

О. А. Воробьева

<http://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

А. А. Астаповский

<http://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Е. В. Ших

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

immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(1):185–193. doi: 10.1128/AEM.06192-11.

11. Fda.gov [Internet]. Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.

12. Fda.gov [Internet]. Microorganisms & microbial-derived ingredients used in food (Partial List). 2018. Available from: <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/about-gras-notification-program>.

13. Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в педиатрической практике // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 50–57. [Andreeva IV. Evidence-based data on effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* BB-12 in pediatric practice. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):50–57. (In Russ).]

14. Efsa.europa.eu [Internet]. Scientific opinion on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed. 2009. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1431.

15. Herman L, Chemaly M, Cocconcelli PS, et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett*. 2019;366(1). doi: 10.1093/femsle/fny260.

16. Терешкина О.И. Современные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов // *Биомедицина*. — 2011. — № 3. — С. 119–124. [Tereshkina OI. Sovremennyye kriterii otsenki bezopasnosti sostava lekarstvennykh preparatov. *Biomeditsina*. 2011;(3):119–124. (In Russ).]

17. Горелов А.В., Милутина Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. — М., 2003. — 48 с. [Gorelov AV, Milyutina LN, Usenko DV. *Lechenie ostrykh kishechnykh infektsiy u detey*. Posobie dlya vrachej. Moscow; 2003. 48 p. (in Russ).]

18. Бельмер С.В., Карпина Л.М. Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции //

- Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 138–142. [Bel'mer SV, Karpina LM. Formation of intestinal bio-cenosis in infants and the ways of its correction. *Current Pediatrics*. 2010;9(4):138–142. (In Russ).]
19. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*. 2003;9(5):219–229. doi: 10.1016/j.anaerobe.2003.07.001.
20. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(6):1147S–1151S. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1147S.
21. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238–250. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
22. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции*. — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 63–68. [Kornienko E.A. Modern principles of selecting suitable probiotics. *Detskije infekcii*. 2007;6(3):63–68. (In Russ).]
23. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
24. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2015;61(4):273–292.
25. Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. *Lactobacillus GG*: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(3):483–498, ix. doi: 10.1016/j.gtc.2005.05.011.
26. Spinosa MR, Wallet F, Courcol RJ, Oggioni MR. The trouble in Tracing opportunistic pathogens: cholangitis due to *Bacillus* in a French hospital caused by a strain related to an Italian probiotic? *Microb Ecol Health Dis*. 2000;(12):99–101. doi: 10.1080/089106000435491.
27. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1012–1017. doi: 10.1086/318130.
28. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(4):558–562.
29. Агафонова Е.А., Петренко Л.Л., Леоненко Н.И., и др. Клиническое и иммунобиологическое значение пробиотической терапии у детей // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 2. — С. 61–64. [Agafonova EA, Petrenko LL, Leonenko NI, et al. Clinical and immunobiological value of probiotic therapy in children. *Zdorov'ia dytyny*. 2010;(2):61–64. (In Russ).]
30. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // *РМЖ*. — 2009. — Т. 17. — № 15. — С. 1000–1004. [Belyaeva IA, Mitish MD, Katosova LK. Effektivnost' ispol'zovaniya probiotikov u nedonoshennykh detey. *RMZ*. 2009;17(15):1000–1004. (In Russ).]
31. Зимняков В.М., Гаврюшина И.В. Заквасочная культура — технологический инструмент высококачественных молочных продуктов // *Инновационная техника и технология*. — 2014. — № 4. — С. 8–12. [Zimnyakov VM, Gavryushina IV. Impact on technological properties of prebiotics dairy and meat products. *Innovatsionnaya tekhnika i tekhnologiya*. 2014;(4):8–12. (In Russ).]
32. Тарасова Л.А., Данилова В.Н., Воронина Л.Н. Опыт коррекции нарушения баланса микробиоты кишечника у младенцев на фоне вторичной лактазной недостаточности // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 4. — С. 122–124. [Tarasova LA, Danilova VN, Voronina LN. Experience in the correction of the intestine microbiotadys dysbalance on the background of secondary lactase deficiency. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):122–124. (In Russ).]
33. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. doi: 10.1097/O1.mcg.0000159217.47419.5b.
34. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):24–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95.
35. Hungin AP, Mitchell CR, Whorwell P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms — an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8):1054–1070. doi: 10.1111/apt.14539.
36. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):864–886. doi: 10.1111/apt.12460.
37. Ducrotte P. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012–4018. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
38. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344(8929):1046–1049. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
39. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267. doi: 10.1093/ajcn/79.2.261.
40. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2011. — № 2. — С. 3–8. [Petrov VI. Basic principles and methodology in evidence based medicine. *Vestnik Vol'GIMU*. 2011;(2):3–8. (In Russ).]
41. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, et al. Randomised clinical trial: efficacy of *Lactobacillus paracasei*-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation — a double-blind, controlled, crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(4):441–450. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04970.x.
42. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*. 2011;105(3):409–416. doi: 10.1017/S0007114510003685.
43. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1 Suppl):106S–117S. doi: 10.1177/0148607111430817.
44. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2012;107(6):876–884. doi: 10.1017/S000711451100420X.
45. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):635–641. doi: 10.1111/ijd.13873.

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, Д.В. Фёдоров¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савёлова¹, Р.А. Иванов¹, В. Ахмад⁴

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

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 12.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

285

Атопический дерматит (АтД) является распространенным кожным заболеванием и оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов и их семей. В последние годы все чаще используется термин «чувствительная кожа», подразумевающий под собой независимый синдром с субъективными ощущениями (жжение, зуд, покалывание и др.), а также утолщением и сухостью кожи в ответ на факторы окружающей среды (биотические, абиотические и антропогенные), которые не вызывают таких симптомов среди здоровых людей. В статье описан патогенез АтД с ассоциированным ему синдромом чувствительной кожи, а также алгоритм их лечения. Проанализированы параметры эффективности и безопасности 1% крема пимекролимус у детей, в том числе при нанесении на участки чувствительной кожи.

Ключевые слова: атопический дерматит, синдром чувствительной кожи, TRPV1, пимекролимус, дети.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Савёлова А.А., Иванов Р.А., Ахмад В. Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 285–293. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2046)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является глобальной проблемой общественного здравоохранения. В последние десятилетия в экономически развитых странах

с высоким уровнем здравоохранения распространенность АтД выросла в 2–3 раза: заболевание диагностируют у 15–20% детей и 1–3% взрослых [1–3]. Многие авторы связывают рост распространенности и бремени

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Dmitri V. Fedorov¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchyan¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹, Roman A. Ivanov¹, Wasel Ahmad⁴

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

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

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Berbekova Kabardino-Balkarian State University, Republic of Kabardino-Balkaria, Russian Federation

Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features

The atopic dermatitis (AD) is common skin disease and has significant impact on patients and their families quality of life. In recent years the term “sensitive skin” has been used more frequently. It is separate syndrome with subjective perception (such as burning, itching, tingling, etc.) along with thickening and dryness of the skin in response to environmental factors (biotic, abiotic and anthropogenic) which normally do not cause such symptoms. This syndrome is often associated with AD. The AD and sensitive skin syndrome pathogenesis and their management are presented in the article. Efficiency and safety parameters of pimecrolimus 1% cream in children (including its appliance on sensitive skin areas) are analysed.

Key words: atopic dermatitis, sensitive skin syndrome, TRPV1, pimecrolimus, children.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Fedorov Dmitri V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A., Ivanov Roman A., Ahmad Wasel. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 285–293. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2046)

аллергических заболеваний, в том числе и АтД, с изменениями в образе жизни и окружающей среде [4–6], которые наряду с быстрой урбанизацией способствуют изменению подверженности человека различным инфекциям и уменьшению взаимодействия с микроорганизмами [1, 3, 4]. Кроме того, изменение питания [6] и широкое использование антибиотиков [6] также оказали отрицательное воздействие на содержание и разнообразие микробиома человека. Перечисленные факторы оказывают влияние и на иммунную систему, что, вероятно, определяет высокий популяционный риск возникновения аллергических заболеваний в настоящее время [6]. Ранее широко распространенная «гигиеническая» гипотеза, также объясняющая эти ассоциации, отходит на второй план из-за неправильной ее интерпретации в обществе. Ее заменила гипотеза «старых друзей» Грэма Рука, в соответствии с которой даны более рациональные объяснения связей между воздействием микроорганизмов и воспалительными расстройствами, определена важность взаимодействия иммунной системы человека с окружающим его микробным сообществом, сохранения нормальной микробиоты кожи человека [7].

АтД оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей, сопровождаясь нарушениями в различных сферах деятельности — от социальной до профессиональной — и увеличением затрат, связанных непосредственно с болезнью или опосредованных ею [8]. Все это вместе с постоянным ежедневным зудом, другими клиническими проявлениями и осложнениями заболевания, на фоне которых отмечаются нарушения сна и развиваются депрессивные состояния, ведет к прогрессирующему со временем снижению качества жизни и дезадаптации.

СИНДРОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит

Патогенез. АтД имеет многофакторный патогенез, включающий взаимодействия между факторами окружающей среды, генетической предрасположенностью, дефектами врожденного и адаптивного иммунитета и дисфункцией эпидермального барьера [5, 9].

Факторы окружающей среды. Факторы окружающей среды можно определить как биотические, абиотические и антропогенные. К биотическим факторам относят компоненты живой природы, взаимодействующие с организмом: бактерии, грибы, растения, животные и др. Абиотическими факторами являются элементы неживой природы (температура окружающей среды, атмосферное давление, осадки, влажность, ветер, солнечный свет и другие виды излучений). Последние — антропогенные — это факторы среды обитания людей. Совокупность указанных факторов неблагоприятным образом может влиять на здоровье человека. Вместе с тем следует учитывать, что увеличение количества воздействующих факторов окружающей среды усиливает их пагубное влияние, но некоторые факторы среды могут также и ослаблять действие других факторов.

Факторы окружающей среды могут играть значительную роль в разрушении кожного барьера. Так, например, длительное нахождение в условиях низкой влажности окружающей среды может сопровождаться ускорением трансэпидермальной потери воды при АтД, образова-

нием дефектов эпидермального барьера и, как следствие, образованием избыточного количества провоспалительных цитокинов [10] и нарушением выработки глюкокортикоидов. Последние ингибируют синтез церамидов, холестерина и свободных жирных кислот, обычно присутствующих в здоровой коже. Это приводит к разрушению гидрофобного барьера, что усиливает потерю воды из кожи, ухудшая течение АтД и других воспалительных заболеваний кожи [11]. В частности, показана связь жесткой воды (входящих в ее состав карбоната кальция и хлора) с высоким риском развития АтД [12]. В других исследованиях показано отрицательное влияние (увеличение трансэпидермальной потери воды) на течение АтД обычных промышленных загрязнителей воздуха — формальдегида, окиси углерода, двуокиси азота, бензола, толуола и других летучих органических веществ, присутствующих в воздухе крупных городов [13]. Исследования показали связь между выраженностью АтД и близостью места жительства больных по отношению к крупным магистралям [14, 15]. В настоящее время более 3700 соединений определены как возможные контактные аллергены в окружающей среде [16]. Считается, что действие таких соединений реализуется посредством иммунных механизмов. В частности, установлено, что бензол и его метаболиты отрицательно влияют на иммунологический каскад: увеличивая количество IL4-продуцирующих CD3+ Т-лимфоцитов, тем самым обеспечивают развитие аллергического ответа 2-го типа, приводящего к усилению симптомов АтД [17]. Такие металлы, как никель, кобальт и хром, считаются широко распространенными источниками реакций гиперчувствительности, которые могут имитировать симптомы АтД [18]. Кроме того, необходимо учитывать роль факторов окружающей среды в возникновении атопического дерматита и воздействие химических веществ, таких как формальдегид, содержащийся в воздухе, агрессивные моющие средства, ароматизаторы и консерванты. Использование агрессивных щелочных моющих средств в продуктах для ухода за кожей может также неблагоприятно влиять на pH кожи, вызывая изменения активности ферментов и воспаление. Загрязнение окружающей среды может спровоцировать ответную реакцию с вовлечением как врожденных, так и адаптивных иммунных механизмов [13].

Генетические механизмы. Генетические мутации гена филаггрина приводят к тяжелому течению АтД из-за потенциального увеличения трансэпидермальной потери воды, изменения pH и дегидратации [11]. В связи с АтД также были выявлены изменения генов *FLG*, *SPINK5*, *CARD4*, *CD14*, *TLR2*, которые ассоциированы с изменениями барьерной функции кожи и высоким риском возникновения АтД [19]. В настоящее время опубликован ряд исследований генов, кодирующих дефензины — эндогенные антимикробные пептиды, связанные с патогенезом аллергических заболеваний человека [11, 20, 21].

Иммунные механизмы. Дисбаланс Th1/Th2-цитокинов (T-helper, Th), наблюдаемый при АтД, может индуцировать изменения в клеточно-опосредованных иммунных реакциях и стимулировать IgE-опосредованную гиперчувствительность [11]. Вместе с тем известно, что у некоторых больных АтД уровень IgE оказывается нормальным [11]. В этих случаях выделяют не опосредованный IgE вариант течения заболевания [11].

Дефекты эпидермального барьера ассоциированы с увеличением вероятности проникновения аллергенов,

повышения чувствительности к ним с активацией гиперреактивности к триггерам окружающей среды и стимуляции выработки IgE-антител [20]. Процесс сенсibilизации инициируется, когда антигенпрезентирующие клетки, такие как клетки Лангерганса, обрабатывают антиген и представляют его фрагменты лимфоцитам, стимулируя тем самым инфильтрацию Th-лимфоцитов в кожу и поляризуя дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов преимущественно в направлении Th2-подтипа [11]. Th2-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, включая интерлейкины (interleukin, IL) 3, 4, 5 и 13, и стимулируют гуморальные иммунные ответы, определяющие клиническую картину острой фазы АтД [11]. Последующая хроническая фаза характеризуется сдвигом дифференцировки Th-лимфоцитов в сторону подтипа Th1 [11], что, в свою очередь, приводит к секреции другого набора провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ , IL11, IL12 и IL18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и трансформирующий ростовой фактор β [11], а также к активации клеточных иммунных реакций [11]. Важную роль в распознавании и формировании воспалительного ответа различных клеток, в том числе и кератиноцитов, на микробные антигены играют толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR) [11]. Рецепторы этого класса относятся к сигнальным патоген-распознающим мембранным молекулам и являются основными рецепторами, участвующими в развитии врожденного иммунного ответа [11]. Другими факторами, обеспечивающими формирование врожденного иммунного ответа и антибактериальной защиты кожи и слизистых оболочек, являются эндогенные антимикробные пептиды — бета-дефензины [11].

Дисфункция эпидермального барьера. Воспаленная, поврежденная (экскориированная) кожа больше подвержена колонизации микроорганизмами, в частности золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*), которые являются источником антигенов, стимулирующих процесс сенсibilизации [21]. Ряд врожденных иммунных дефектов кожи обуславливает высокий уровень колонизации больных АтД *S. aureus* [22]. Кроме того, показана связь *S. aureus*, продуцирующего экзотоксины, с развитием обострения заболевания [22]. Адгезины — рецепторы к ламинину и фибронектину эпидермиса и дермы — содержатся в клеточных стенках стафилококка [22]. Кроме того, адгезия *S. aureus* к корнеоцитам приводит к образованию на поверхности кожного покрова бактериальной биопленки, которая усиливает адгезию стафилококка [22].

S. aureus способен вырабатывать не только адгезины, но и антифагоцитарные факторы и экзотоксины [23]. Наиболее важную роль в формировании воспалительной реакции отводят стафилококковому энтеротоксину А и В, которые могут выступать в качестве индукторов развития воспалительной реакции с активацией иммунных клеток кожи (лимфоцитов, дендритных клеток), секретирующих в ответ ряд провоспалительных цитокинов [23]. Особого внимания заслуживает тот факт, что стафилококковые энтеротоксины вносят вклад в формирование резистентности больных к терапии топическими глюкокортикостероидами через воздействие на Т-клетки [23]. Также энтеротоксины *S. aureus* могут выступать в качестве аллергенов, проникающих через эпидермальный барьер и активирующих базофилы, вследствие чего происходят экспрессия

гистамина и дегрануляция тучных клеток, что способствует возникновению зуда и воспаления, усиливает тенденцию к хронизации кожного патологического процесса [24].

Синдром чувствительной кожи

В последние годы в медицинской литературе все чаще используется термин «чувствительная кожа», под которым подразумевают состояние, характеризующееся ощущением жжения, зуда, покалывания, утолщением и сухостью кожи в ответ на стимулы, которые обычно не вызывают таких ощущений [25]. Чувствительная кожа — это независимый синдром, хотя он может быть связан с АтД [26]. Синдром чувствительной кожи может проявляться в двух формах — объективной, при которой наблюдается клиническая симптоматика с наличием заболевания кожи, и субъективной, когда проявления синдрома возникают при отсутствии кожного патологического процесса [26]. Ассоциация АтД и синдрома чувствительной кожи — не редкость, данное сочетание относится к объективной форме синдрома. В этом случае основное заболевание (АтД) изменяет нормальную барьерную функцию кожи, поддерживает активный воспалительный процесс, что приводит к вышеперечисленным симптомам и сопровождается клиническими признаками основного заболевания (эритема, ксероз, экзематозные изменения) [25].

Факторы, вызывающие неприятные ощущения при повышенной чувствительности кожи, могут быть физическими (ультрафиолетовое излучение, высокая или низкая температура воздуха, ветер), химическими (косметика, мыло, вода и загрязнители), иногда психологическими (стресс) или гормональными (менструальный цикл). Синдром чувствительной кожи, вероятнее всего, связан с увеличением проницаемости рогового слоя эпидермиса. Последняя способствует проникновению аллергенов окружающей среды в дерму с последующим выбросом провоспалительных цитокинов, увеличению трансэпидермальной потери воды, снижению уровня церамидов [25, 26]. Также имеются сведения о дисфункции внутриэпидермальных нервных волокон, которые ответственны за появление чувства боли, температуры и зуда [25, 26]. Эта нейрональная гипотеза была подтверждена недавними исследованиями, в которых было показано, что симптомы при синдроме чувствительной кожи могут напоминать нейропатию [27].

Участие кератиноцитов в патогенезе АтД до сих пор рассматривалось в фокусе их роли в формировании эпидермального барьера. Вместе с тем известно, что кератиноциты экспрессируют сенсорные рецепторы, присутствующие на сенсорных нейронах: в частности, это TRP-рецепторы (англ. transient receptor potential), включая ванилоидный рецептор 1 (TRPV1, Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1) и 4 (TRPV4, Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 4) [27]. TRPV1 — один из главных преобразователей тепловой боли, который также участвует в трансдукции зуда [27]. TRPV4 реагирует на умеренные тепловые стимулы ($\geq 27^\circ\text{C}$) и снижение pH и может выступать в роли механосенсора [27]. Хотя TRPV1 и TRPV4 экспрессируются как сенсорными нейронами, так и кератиноцитами, было продемонстрировано, что специфической и селективной активации TRPV1 на кератиноцитах достаточно, чтобы вызвать боль [27]. Аналогичным образом целенаправленная активация экспрессируемого кератиноцитами TRPV4 вызывает зуд

и возникающее в результате поведение — расчесывание кожи [27]. TRPV1 играет важную роль в развитии симптомов чувствительной кожи и действует в качестве посредника нейрогенного воспаления [27]. TRPV1 активируют химические вещества, тепло, холод, механические изменения в липидном слое, капсаицин [27]. TRPV1 действует как клеточный сенсор, играющий важную роль в формировании боли и воспаления. У пациентов с чувствительной кожей увеличение нейросенсорного импульса интерпретируется как неприятные ощущения [27].

Кератиноциты экспрессируют также и рецепторы нейротрансмиттеров, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) [27]. Эти нейротрансмиттеры вызывают вазодилатацию и дегрануляцию тучных клеток, которые также воздействуют на сенсорное восприятие через рецепторы эндотелина А и В (ЕТА и ЕТВ) [25].

Лечение пациентов с atopическим дерматитом и синдромом чувствительной кожи

Представляем алгоритм лечения пациентов с АтД и синдромом чувствительной кожи, который был сформирован на основе обзора опубликованных международных руководств (рис.) [9, 28, 29]. Согласно этим рекомендациям, перед началом наружной противовоспалительной терапии рекомендуется очистить кожу от вторичных элементов (корки и/или чешуйки). Кроме того, необходимо, чтобы все пациенты применяли эмоленты так часто, как им это потребуется. В случае присоединения вторичной инфекции необходимо лечение местными антисептиками/антибактериальными средствами и/или системными антибиотиками/противовирусными препаратами в зависимости от тяжести и распространения патологического процесса.

Представленный алгоритм подходит для лечения пациентов детского возраста, подростков и взрослых. Мазь

такролимус 0,1% подходит для лечения взрослых пациентов с АтД, а мазь такролимус 0,03% — для детей [9]. Пимекролимус 1% применяется в обеих возрастных группах [9]. Также показано, что при АтД от легкой до умеренной степени тяжести лучше всего применять пимекролимус 1%, а такролимус — в случаях болезни от средней до тяжелой степени тяжести [2]. Следует отметить, что в чувствительных зонах больные лучше воспринимают лекарственные средства в форме крема, чем мази [30]. Если воспаление не контролируется топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК), то может быть рекомендовано кратковременное лечение топическими глюкокортикостероидами (ТГКС) [9].

Если у пациента наблюдается обострение АтД легкой или средней степени тяжести, то на чувствительные области кожи (лицо, веки, сгибательные поверхности, области половых органов) предлагается применять ТИК, в частности 1% крем пимекролимус, 2 раза/сут до исчезновения симптомов. Для других участков тела можно использовать как 1% крем пимекролимус, так и мазь такролимус 2 раза/сут, пока не исчезнут симптомы АтД. Однако, в некоторых случаях ТГКС 1–3-го класса активности (по европейской классификации) могут использоваться за несколько дней до применения ТИК, чтобы подавить активное воспаление [2]. У пациентов с тяжелым обострением заболевания следует использовать ТГКС 2–3-го класса активности (по европейской классификации) в течение нескольких дней, как правило, до 5–7 сут, для уменьшения активности воспаления. После клинического улучшения рекомендуется перейти на ТИК: пимекролимус для чувствительных участков кожи и пимекролимус/такролимус для других участков тела, до полного разрешения высыпаний [9]. Важно отметить, что даже при отсутствии клинических признаков

Рис. Алгоритм наружной терапии АтД (на основе [9])

Fig. The algorithm of external therapy of AD (based on [9])



Примечание. ТГКС — топические глюкокортикостероиды, ТИК — топические ингибиторы кальциневрина, АтД — atopический дерматит
Источник: Reda A.M. и соавт. 2019.

Note. ТГКС — topical glucocorticosteroids, ТИК — topical calcineurin inhibitor, АтД — atopical dermatitis.

Source: Reda A.M. et al., 2019.

и симптомов АтД необходимо продолжать применение ТИК, в том числе и на визуально непораженных участках кожи, 2–3 раза/нед, чтобы продлить период ремиссии и закрепить эффект предыдущего лечения ТГКС и ТИК. Кроме того, остается необходимость использования эмоленов даже в период ремиссии, а также их сочетанного применения с ТИК с целью усиления барьерного эффекта и поддержания гидратации кожного покрова [9].

ТГКС являются первой линией терапии АтД, однако их длительное неконтролируемое использование ограничено побочными действиями — как местными, так и системными, наличием феномена «рикошета» при резкой отмене [21]. ТГКС с осторожностью нужно применять на чувствительных участках кожи, таких как лицо, сгибы, складки, половые органы; использование у детей проводится под строгим контролем. В связи с побочными эффектами, недостаточным информированием и плохой осведомленностью у большинства пациентов отмечается страх применения ТГКС — кортикофобия [31, 32]. Кортикофобия распространена повсеместно и может повлиять на приверженность терапии, а значит, и на результаты лечения у пациентов с АтД. J. Thyssen и соавт. выяснили, что более 80% пациентов боятся применять ТГКС, а 36% признались, что не соблюдают режим лечения [16]. Таким образом, необходимо внедрение безопасной и не менее эффективной альтернативы ТГКС и создание нового терапевтического подхода для лечения обострений и поддерживающей терапии АтД. Этой альтернативой являются ТИК — крем пимекролимус 1% и мазь такролимус 0,03% и 0,1%. Ниже подробнее рассмотрены действие и влияние крема пимекролимус 1% на патогенетические механизмы АтД в сочетании с синдромом чувствительной кожи, дана оценка его безопасности и эффективности.

Пимекролимус в терапии детей с синдромом чувствительной кожи при atopическом дерматите

ТИК являются производными аскомицина макролактама, которые селективно ингибируют активацию Т-клеток, уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов, тем самым обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. В основе механизма действия ТИК лежит ингибирование фосфатазной активности кальциневрина, который необходим для дефосфорилирования и последующей транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток (nuclear factor of activated T-cells, NFAT) [30–32]. NFAT после транслокации в ядро связывается с ядерным фактором активированных нуклеарных Т-клеток (NFATn) и инициирует транскрипцию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (IL 2, 4, 5 и 10, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , GM-CSF) [30–32], многие из которых участвуют в патогенезе АтД.

Один из представителей препаратов группы ТИК — пимекролимус, химически модифицированный аскомицин, являющийся результатом жизнедеятельности группы бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, применяется в форме 1% крема (Элидел, Meda Pharma GmbH&Co.KG, Германия). Пимекролимус обладает выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием благодаря блокировке активной кальцийзависимой фосфатазы кальциневрина, а также препятствует высвобождению и синтезу медиаторов воспаления из тучных

клеток [33]. В отличие от ТГКС и такролимуса, пимекролимус имеет клеточно-избирательный механизм действия, не вызывает апоптоз, не влияет на иммунную функцию, жизнеспособность клеток Лангерганса и не уменьшает количество Th-клеток в здоровой коже [6, 18, 19]. Пимекролимус является предпочтительным ТИК благодаря его составу, лекарственной форме, благоприятному профилю переносимости и хорошему тактильному восприятию пациентами [9].

Ощущение зуда присутствует при многих заболеваниях, в том числе при синдроме чувствительной кожи и АтД. Многие исследователи отмечают полное исчезновение зуда уже через день лечения пимекролимусом как у взрослых, так и у детей с АтД, а его эффективность в облегчении зуда, по мнению пациентов, сравнима с применением ТГКС [34, 35]. Это объясняется действием пимекролимуса на функцию нервных волокон посредством связывания с ванилоидными рецепторами (TRPV1), что приводит к деполяризации нервных волокон и высвобождению субстанции Р и других нейропептидов с блокированием их повторного накопления. Кратковременная активация высвобождения нейропептидов и медиаторов воспаления объясняет начальные, быстро проходящие после нанесения препарата неприятные ощущения — чувство жжения, зуда (за счет капсаициноподобного ответа), ощущение тепла (за счет камфороподобного ответа) с последующим купированием зуда [22–24]. Тем самым, пимекролимус действует на патогенетические механизмы как АтД, так и синдрома чувствительной кожи. Ранее противозудное действие пимекролимуса связывали с непосредственным ингибированием секреции IL2, который также является мощным медиатором зуда [21].

Учитывая, что АтД сопровождается нарушением эпидермального барьера, необходимо использовать лекарственные препараты, которые восстанавливали бы барьерную функцию, не вызывали атрофию кожи, предотвращали проникновение аллергенов и других раздражающих кожу веществ. Длительное использование ТГКС, которые являются первой линией терапии АтД, может вызвать как атрофию кожи даже при кратковременном использовании (до 8 сут), главным образом в результате угнетения функции фибробластов и последующего снижения выработки коллагена, так и негативно влиять на эпидермальный барьер [25]. Напротив, пимекролимус обладает более избирательным механизмом действия и не вызывает атрофии кожи, поскольку он не оказывает влияния на фибробласты в клинически значимых концентрациях [23]. Пимекролимус также восстанавливает кожный барьер до значений нормальной здоровой кожи за счет восстановления регулярного липидного бислоя в отличие от ТГКС [26]. М. Talagas и соавт. показали, что после применения пимекролимуса наблюдается формирование нормальной непрерывной структуры внеклеточного липидного бислоя, тогда как после бетаметазона — усиление нарушений барьерных свойств кожи, разорванная структура липидного бислоя [27]. Именно поэтому ТИК лучше подходят для длительной терапии АтД, чем ТГКС [23, 27, 28]. Кроме того, в рандомизированном 4-недельном клиническом исследовании было показано, что как триамцинолона ацетонид, так и бетаметазон-17-валерат вызывали значительное уменьшение толщины кожи по сравнению с 1% кремом пимекролимус на 12,2 и 7,9% соответственно

Таблица 1. Профиль экспрессии структурных белков образцов кожи больных атопическим дерматитом после лечения 1% кремом пимекролимус и бетаметазон-17-валератом (адаптировано из [32])

Table 1. Structural proteins expression in skin specimens of patients with AD after treatment with pimecrolimus 1% cream and betamethasone 17-valerate cream (based on [32])

Показатели	Пимекролимус	Бетаметазон-17-валерат
Маркеры иммунных клеток и воспаления	↓	↓↓↓
Филаггрин и лорикрин	↑	↑
Инволюкрин и небольшие пролинбогатые белки (связывают церамиды)	±0	↓↓↓
Ферменты для синтеза липидов	±0	↓↓↓

Примечание. ↓ ↓ ↓ — значительное снижение, ↓ — незначительное снижение, ↑ — небольшое увеличение, ±0 — незначительные эффекты.

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Note. ↓ ↓ ↓ — significant decline; ↓ — slight decline; ↑ — slight increase; ±0 — slight effects. Source: Murashkin N.N. et al., 2019.

со значительными различиями, появляющимися только через 8 сут лечения [29]. В другом 6-недельном клиническом исследовании было показано, что пимекролимус может активировать процесс восстановления тканей и, тем самым, привести к регрессии признаков стероидной атрофии кожи почти у половины пациентов (у 46,5 против 17,6% в группе плацебо; $p = 0,002$) [30].

Некоторые данные позволяют предположить, что пимекролимус может восстанавливать эпидермальный барьер, воздействуя на экспрессию генов (*FLG*, *SPINK5*, *CARD4*, *CD14*, *TLR2*) [19], необходимых для нормального функционирования барьерной защиты кожного покрова, в отличие от ТГКС, которые экспрессию этих генов подавляют (табл. 1). Было также показано, что бетаметазон-17-валерат в отличие от пимекролимуса вызывает значительное снижение экспрессии инволюкрина и небольших пролинбогатых белков (которые связываются с церамидами) в коже больных АД [32]. R. Aschoff и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании отметили, что лечение кремом пимекролимус 1% привело к быстрому и заметному клиническому улучшению АД, восстановлению пластинчатых тел и значительному снижению микроциркуляции и кровенаполнения, заметно улучшилась гидратация кожи, уменьшилась трансэпидермальная потеря воды, что указывает на восстановление кожного барьера [36].

Нарушение барьерной функции эпидермиса при АД приводит к нарушению его проницаемости, проникновению аллергенов и микробов, вызывающих нежелательные местные реакции (покраснение, зуд, болевые ощущения), и способствует проникновению различных веществ (аллергенов, токсинов, инфекционных агентов) через кожу в системный кровоток, вызывая тем самым различные аллергические реакции [8]. По сравнению с контролем (кожей здоровых людей), у пациентов с АД абсорбционная способность кожи увеличивается примерно в 2 раза, а применение ТГКС у пациентов с АД чаще приводит к системному всасыванию, нежели применение ТИК [8]. Возможно, это объясняется большими размерами молекулы ТИК (804–810 Да) по сравнению с ТГКС (362–466 Да), а также большей липофильностью ТИК [37]. Показано, что 1% крем пимекролимус характеризуется хорошим проникновением в поверхностные (пенетрация), но не в глубокие (пермеация) слои кожи, в отличие от ТГКС, пермеация которых выше в 70–100 раз [37, 38]. Судя по всему, пимекролимус не метаболизируется в коже. На это указывает отсутствие метаболитов пимекролимуса

как в коже лабораторных животных *in vivo*, так и в коже человека *in vitro*. Более того, небольшая фракция пимекролимуса, достигающая кровообращения, интенсивно метаболизируется в печени и выводится преимущественно через желчь в кал. Незначительное количество препарата выводится с мочой [37].

Как известно, больные, страдающие атопическим дерматитом, в отличие от здоровых людей в популяции более подвержены различным кожным инфекциям (бактериальным, грибковым и вирусным) [32]. Вследствие нарушения барьерной функции эпидермиса и снижения экспрессии антимикробных белков в острой фазе АД эпидермис с высокой скоростью колонизируется микроорганизмами, такими как *S. aureus* [32], которые являются наиболее распространенными бактериальными патогенами [32]. Недавние исследования показали, что во время обострения болезни наблюдается снижение разнообразия микробиома кожи, что в конечном итоге приводит к повышению уровня *S. aureus* [32]. Своевременное начало лечения, напротив, приводит к восстановлению разнообразия микробиома кожи [16, 32].

Суперинфекция у пациентов с АД, часто обусловленная *S. aureus*, активирует сигнальный путь TLR2. Было показано, что активация TLR индуцирует врожденный иммунный ответ в эпидермальных кератиноцитах и может быть мощным стимулом высвобождения цитокинов и антимикробных пептидов. Из последних в большем количестве продуцируются β-дефензины, тогда как экспрессия кателицидина менее выражена [16]. В кератиноцитах кателицидины и β-дефензины наиболее широко изучались как эффекторы врожденной иммунной защиты: они обладают антимикробной активностью широкого спектра действия и дополнительными иммуномодулирующими функциями [32]. У пациентов с АД наблюдается выраженный дефицит антимикробных пептидов, что в итоге и приводит к бактериальным и вирусным суперинфекциям [32].

J. Thyssen и соавт. показали, что низкие концентрации пимекролимуса усиливают экспрессию маркеров активации врожденного иммунного ответа кератиноцитами человека, в частности увеличивают экспрессию антимикробных пептидов (кателицидина, β-дефензинов) и мембранного гликозилфосфатидилинозитол-связанного белка (CD14), а лечение пимекролимусом приводило к подавлению кератиноцитами роста *S. aureus* и уменьшению индуцированной TLR2/6 экспрессии IL10 и 1β [16]. Кроме того, было показано, что пимекролимус ингибирует

Таблица 2. Инфицирование кожи у пациентов с АтД на фоне терапии пимекролимусом по сравнению с ожидаемыми показателями (адаптировано из [32, 40])

Table 2. Skin contamination in patients with AD on treatment with pimecrolimus as compared with expected indexes (based on [32, 40])

Кожная инфекция	Пимекролимус	Ожидаемая заболеваемость
Простой герпес, %	2,1	6–10
Контагиозный моллюск, %	1,2	4–13
Вирус папилломы человека, %	0,3	4–17

Примечание. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Note. Source: Murashkin N.N. et al., 2019.

ядерную транслокацию NFAT и NF-κB в кератиноцитах. Эти наблюдения говорят о взаимодействии различных регуляторных систем, отвечающих за адаптивный и врожденный иммунный ответ, а также указывают на усиление врожденного иммунного ответа и подавление адаптивного [16].

Мощное противовоспалительное действие ТГКС может увеличивать восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям в результате нарушения функций дендритных клеток и заметного снижения экспрессии антимикробных пептидов [32]. В отличие от ТГКС, пимекролимус не влияет на функцию дендритных клеток [32]. Соответственно, применение пимекролимуса не связано с увеличением риска кожной инфекции. Результаты клинического исследования T. Luger и соавт. показали, что вдвое меньше пациентов, которых лечили пимекролимусом в течение 12 мес, имели кожные инфекции по сравнению с пациентами, получавшими ТГКС (15,4 против 29,7%) [39]. Эти данные подтверждаются результатами исследования J. Lubbe и соавт., где у пациентов, получавших пимекролимус в течение 6 мес, был отмечен более низкий уровень кожных инфекций, чем можно было бы ожидать у пациентов с АтД (табл. 2) [32, 40].

Другим потенциальным преимуществом ТИК является их стероидсберегающий эффект. Клинические исследования [33, 39] и исследования в реальных условиях клинической практики [40, 41] кратковременного и длительного прерывистого применения пимекролимуса у детей и взрослых сообщают о снижении потребности в ТГКС. Этот эффект проиллюстрирован результатами исследования 713 детей с АтД, которые получали пимекролимус или плацебо при первых признаках или симптомах обострения АтД. За 12 мес 57% пациентов, получавших 1% крем пимекролимус, не нуждались в терапии ТГКС для контроля обострения заболевания по сравнению с 32% пациентов, получавших плацебо [32]. Исследование B. Sigurgeirsson и соавт. показало, что лечение с помощью 1% крема пимекролимус привело к сохранению эффекта терапии ТГКС: 36% детей не нуждались в использовании ТГКС в течение 5-летнего исследования. Пациенты, получавшие пимекролимус, применяли ТГКС в течение 7 сут по сравнению с пациентами из группы ТГКС, получавшими их в течение 178 сут. Снижение потребности в ТГКС крайне важно как для соблюдения режима лечения при кортикофобии, так и для уменьшения побочных эффектов от длительного их применения [33].

Наиболее удачным сочетанием для предупреждения/предотвращения обострения и поддерживающей терапии АтД является комплексный подход с применением эмолентов в качестве смягчающей терапии вместе с 1% кремом пимекролимус. Эмоленты корректируют субклиническую дисфункцию кожного барьера и предот-

вращают раннее воспаление у предрасположенных детей еще до развития АтД. Так, в работе S. Kempers и соавт. было показано, что смягчающая терапия с рождения способствовала снижению относительного риска развития АтД на 50% [30]. В свою очередь, 1% крем пимекролимус восстанавливает кожный барьер до состояния здоровой кожи [42], а также предупреждает синтез и высвобождение воспалительных цитокинов из Т-клеток и тучных клеток [43], которые способствуют развитию зуда, покраснения и отека, связанных с АтД, что делает данную комбинацию крайне эффективной.

Рассматривая эффективность и безопасность пимекролимуса, особое внимание следует уделить результатам 5-летнего рандомизированного открытого исследования B. Sigurgeirsson и соавт. [33]. В исследовании сравнивали результаты лечения пимекролимусом по сравнению с ТГКС в большой популяции детей ($n = 2418$) в возрасте от 3 до 12 мес с АтД от легкой до умеренной степени тяжести в течение первых 5–6 лет жизни. Было показано, что пимекролимус имеет аналогичную с ТГКС эффективность при применении в реальной клинической практике и быстрое начало действия, несмотря на бытующее мнение о его меньшей эффективности в сравнении с ТГКС и отсутствием его практического применения в качестве терапии первой линии. В течение этого наблюдения у 92% (в группе ТГКС) и 89% (в группе пимекролимуса) детей отмечались минимальные клинические проявления заболевания, что свидетельствует о неменьшей эффективности лечения пимекролимусом по сравнению с ТГКС. Установлено, что быстрое и длительное улучшение течения АтД уменьшает физическую и эмоциональную нагрузку. Эти данные подтверждают и расширяют результаты предыдущих исследований у детей младшего возраста, которые показали, что пимекролимус приводит к быстрому облегчению зуда, предотвращению прогрессирования и увеличению числа дней без болезни [33]. В этом же исследовании была показана безопасность использования в условиях реальной клинической практики пимекролимуса по сравнению с ТГКС. В целом тип и частота АтД, включая инфекции, были ожидаемыми для этой группы пациентов. Случаев Т-клеточной лимфомы или кожных злокачественных новообразований с пимекролимусом в ходе исследования зафиксировано не было, что согласуется с данными нескольких долгосрочных эпидемиологических исследований [21, 44]. Немаловажным аспектом безопасности является отсутствие системного иммуносупрессивного действия пимекролимуса. Иммунологические данные подтверждают, что лечение 1% кремом пимекролимус не вызывает увеличения частоты инфицирования у детей в течение первых двух лет, а развитие иммунного ответа (титр спе-

цифических антител к вакцинному антигену) после проведения вакцинации было нормальным. Эти результаты предоставляют важные данные, подтверждающие безопасность пимекролимуса у младенцев и детей младшего возраста с развивающейся иммунной системой [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД является распространенным кожным заболеванием и оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов и их семей. Алгоритм лечения, представленный в статье, предлагается использовать для пациентов с синдромом чувствительной кожи при АтД. Показано, что пимекролимус следует применять на участках чувствительной кожи при легком и среднетяжелом течении АтД. Эти рекомендации основаны на общей эффективности, предпочтениях пациентов и профиле безопасности пимекролимуса по сравнению с ТГКС. ТГКС не рекомендовано использовать для чувствительных областей кожи, поскольку они приводят к ухудшению состояния эпидермального барьера и вызывают атрофию кожи. В таких случаях показано применение пимекролимуса. Пимекролимус также показан для использования при среднетяжелом течении АтД у детей на любых участках кожного покрова, тогда как такролимус рекомендуется использовать как при тяжелом, так и среднетяжелом течении заболевания. ТГКС должны применяться коротким курсом на ограниченные участки кожи при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Наиболее удачным сочетанием для предупреждения обострения и дальнейшей поддерживающей терапии АтД является сочетанное применение эмоленов вместе с кремом пимекролимус.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Майлан Фарма».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Mylan Pharma LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультиро-

вание от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э. Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen companies.

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

ORCID

Н. Н. Мурашкин

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

Р. В. Епишев

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

Д. В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

А. И. Материкин

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

Э. Т. Амбарчян

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

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А. А. Савёлова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nutton S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8–16. doi: 10.1159/000370220.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
3. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2010.251.
4. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy.* 1998;28 Suppl 5:52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x.
5. Lee JH, Son SW, Cho SH. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(3):181–190. doi: 10.4168/aaair.2016.8.3.181.
6. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, et al. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the

- human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health.* 2016;136(4):213–224. doi: 10.1177/1757913916650225.
7. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(5):337–342. doi: 10.1097/00130832-200310000-00003.
8. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115–S123.
9. Reda AM, Elgendy A, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823.
10. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(5):437–446. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832e7d36.
11. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21–37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.

12. Perkin MR, Craven J, Logan K, et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: a population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):509–516. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.
13. Kim J, Han Y, Ahn JH, et al. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):357–363. doi: 10.1111/bjd.14357.
14. Kim K. Influences of environmental chemicals on atopic dermatitis. *Toxicol Res.* 2015;31(2):89–96. doi: 10.5487/TR.2015.31.2.089.
15. Montnemery P, Nihlen U, Goran Lofdahl C, et al. Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socio-economic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study. *BMC Dermatol.* 2003;3:4. doi: 10.1186/1471-5945-3-4.
16. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population — prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2007;57(5):287–299. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01220.x.
17. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J.* 2010;36(1):33–40. doi: 10.1183/09031936.00116109.
18. Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:749561. doi: 10.1155/2012/749561.
19. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, et al. Molecular genetic of atopic dermatitis: an update. *Int J Health Sci (Qassim).* 2016;10(1):96–120.
20. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494. doi.org/10.1056/nejmra074081.
21. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9.
22. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.
23. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to Staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy.* 2000;55(6):551–555. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00432.x.
24. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):4–13; quiz 14-5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027.
25. Duarte I, Silveira JE, Hafner MF, et al. Sensitive skin: review of an ascending concept. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):521–525. doi: 10.1590/abd1806-4841.201756111.
26. Misery L, Stander S, Szepietowski JC, et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):4–6. doi: 10.2340/00015555-2397.
27. Talagas M, Misery L. Role of keratinocytes in sensitive skin. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:108. doi: 10.3389/fmed.2019.00108.
28. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
29. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
30. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:515–525. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.051.
31. Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):306–315. doi: 10.1111/pai.12331.
32. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol.* 2013;23(6):758–766. doi: 10.1684/ejd.2013.2169.
33. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;135(4):597–606. doi: 10.1542/peds.2014-1990.
34. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
35. Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007;79(1):65–72.
36. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, et al. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):832–836. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01335.x.
37. Gschwind HP, Waldmeier F, Zollinger M, et al. Pimecrolimus: skin disposition after topical administration in minipigs in vivo and in human skin in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2008;33(1):9–19. doi: 10.1016/j.ejps.2007.09.004.
38. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm.* 2004;269(1):29–35. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.07.013.
39. Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(3):169–178. doi: 10.1080/09546630410033781.
40. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(2):121–131. doi: 10.2165/00128071-200607020-00005.
41. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2.
42. Valdman-Grinshpoun Y, Ben-Amitai D, Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current approaches and future perspectives. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:923134. doi: 10.1155/2012/923134.
43. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(5):493–503. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00692.x.
44. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):808–816. doi: 10.1038/sj.jid.5700622.

П.Г. Габай, В.В. Орленко

ООО «Факультет медицинского права», Москва, Российская Федерация

Соблюдение законности при назначении лекарственных препаратов с ограничениями к применению в период беременности и лактации*

Контактная информация:

Габай Полина Георгиевна, юрисконсульт ООО «Факультет медицинского права»

Адрес: 125252, Москва, ул. Алабяна, д. 13, к. 1, e-mail: polina.gabbay@kormed.ru

Статья поступила: 18.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

В инструкциях к некоторым лекарственным препаратам отмечается необходимость соблюдения осторожности при назначении их беременным или женщинам в период лактации. Вместе с тем инструкции не содержат прямого запрета на применение препаратов в период беременности или лактации. В связи с этим актуальным является вопрос законности назначения подобных препаратов беременным или женщинам в период лактации, если, по мнению врача, для этого есть показания, а также юридической ответственности врача в случае возникновения нежелательных реакций. В статье приводятся аргументы в пользу правомерности действий врача, назначившего подобный препарат, а также проанализирована вероятность привлечения врача к гражданско-правовой и уголовно-правовой ответственности. Особое внимание уделено вопросу признания действий врача обоснованным риском. На основе проведенного анализа выработаны рекомендации, выполнение которых способно значительно уменьшить риски привлечения врача к юридической ответственности.

Ключевые слова: лекарственные препараты, беременность, плод, лактация, нежелательные реакции, медицинское законодательство.

(Для цитирования: Габай П.Г., Орленко В.В. Соблюдение законности при назначении лекарственных препаратов с ограничениями к применению в период беременности и лактации. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (4): 294–301. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2047)

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Усилившиеся в последние годы тенденции, связанные с привлечением медицинских работников к юридической ответственности, вызвали необходимость

выработки более тщательного подхода к назначению лекарственных препаратов с учетом рисков возникновения осложнений и побочных явлений. К сожалению, некоторые фармацевтические производители включают

* Предварительная версия статьи впервые была опубликована 26.08.2019 на: <https://www.kormed.ru/baza-znaniy/nashi-analiticheskie-zaklyucheniya/soblyudenie-zakonnosti-pri-naznachenii-beremennym-patsientkam-lekarstvennyh-preparatov-s-ogranicheniyami-k-primeneniyu-v-period-beremennosti-i-laktatsii/>.

Polina G. Gabay, Vasilii V. Orlenko

LLC «Faculty of Medical Law», Moscow, Russian Federation

Statutory Compliance at Prescription of Medications with Restrictions to Use in Gestation and Lactation Periods

Some medication instructions have records about the need of caution in case of management in pregnant women or during lactation period. Moreover the instructions do not have direct prohibition against drug administration during gestation and lactation periods. In this regard the legitimacy of such medications prescription to pregnant women or women during lactation period is questionable (even when physician thinks that there are indications for such therapy). Another question is legal responsibility of the physician in case of any adverse effects development. The evidence favouring legitimacy of physician actions on prescribing such medication are considered as well as the probability of physician prosecution to civil and criminal liability are analyzed in this article. Special attention should be given to the issue of recognition of physician actions as reasonable risk. The guidelines based on performed analysis have been developed. The implementation of this guidelines can significantly reduce the risks of physician legal exposure.

Key words: medications, gestation, fetus, lactation, adverse effects, medical law.

(For citation: Gabay Polina G., Orlenko Vasilii V. Statutory Compliance at Prescription of Medications with Restrictions to Use in Gestation and Lactation Periods. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (4): 294–301. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2047)

в инструкции по применению своих лекарственных препаратов достаточно двусмысленные формулировки. Особенно часто такие формулировки встречаются в отношении возможности применения лекарственного препарата в период беременности и лактации. Приведем типичный пример: **«Применение при беременности и в период кормления грудью возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка. Категория действия на плод по FDA — C»** (здесь и далее цитируемый текст выделен авторами). Однако, кто именно и в соответствии с какими критериями будет определять случай, когда «потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка»? Инструкция к препарату на этот счет молчит. Не проясняет дела и отсылка к классификации FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США). Категория C — это препараты, которые тестировались на животных, но исследования по их воздействию на беременных женщин не проводились. То есть снова неопределенность.

И этот пример отнюдь не вымышлен. Именно такую фразу используют производители лекарственных препаратов, используемых в офтальмологии для расширения зрачка и последующего осмотра дна глаза. Соответственно, подобные препараты не являются какой-то экзотикой. Напротив, лекарственные средства с упомянутыми ограничениями используются во время самых рутинных диагностических процедур, в том числе и во время профилактических осмотров (тех же беременных). Казалось бы, выход прост — используй аналогичные препараты, не имеющие таких ограничений. Однако очень часто (как в нашем случае с расширением зрачка и осмотром глазного дна) все аналогичные препараты-заменители имеют такие же ограничения. С другой стороны, инструкция к препарату прямо не запрещает его назначения беременным, а лишь призывает соотносить возможную пользу и риски. Итак, будут ли действия врача, рискнувшего применить такой препарат, правомерными? И каким образом он должен соотносить возможную пользу и риски?

«Трудности» перевода

Есть ли в действиях врача, назначившего беременной пациентке препарат с ограничениями для применения в период беременности, противоправность?

Напоминаем, что обязательным условием как уголовной, так и гражданской ответственности является противоправность деяния. Если действия совершены правомерно (то есть без нарушения законодательства), то состава преступления или правонарушения не возникает. Если в деянии отсутствует противоправность, то нет необходимости в доказывании отсутствия причинно-следственных связей или наличия обоснованного риска как условий, исключающих ответственность. Отсутствие противоправности «автоматически» исключает юридическую ответственность.

По нашему мнению, имеется целый ряд признаков, указывающих на отсутствие противоправности в действиях врача при назначении пациенткам в период беремен-

ности или лактации лекарственных препаратов, отнесенных к категории C согласно критериям FDA. В частности, проведенный нами анализ действующих нормативно-правовых актов позволяет выделить ряд аргументов (изложенных ниже), свидетельствующих о правомерности назначения врачом подобных препаратов беременным (или пациенткам, осуществляющим грудное вскармливание), в том числе и с целью проведения диагностических процедур.

Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии¹ от 03.11.2016 № 88 (далее — Решение № 88; <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0088/>). В соответствии с указанным выше Решением, общая характеристика лекарственного препарата, на основе которой составляется инструкция по медицинскому применению, должна содержать указания на последствия применения лекарственного препарата. Обращаем внимание на то, что инструкции по применению рассматриваемых лекарственных препаратов не содержат однозначных указаний на негативные последствия применения лекарственного препарата беременными (формулировка «неизвестно, способен ли препарат оказывать негативное влияние на развитие и рост плода и на репродуктивные способности женщины в случае его применения при беременности» и негативные последствия — все же отличаются по смыслу).

Согласно п. 4.6.1 Решения № 88, в инструкции для лекарственного препарата должны быть приведены «основания для рекомендаций по применению препарата у беременных, женщин в период грудного вскармливания и женщин с детородным потенциалом. **Эти сведения необходимы медицинским работникам для доведения их до пациентов**». Далее, в п. 4.6.1 отмечается: **«Если указанные состояния являются противопоказанием, их необходимо включить в раздел «Противопоказания»**». Обращаем внимание на то, что в инструкциях к препаратам, относящихся к категории C, раздел «Противопоказания» не включает беременность, период лактации и грудной возраст. Таким образом, упоминания беременности и лактации в разделе «Ограничения к применению» не означают запрета на применение подобного препарата в период беременности и лактации (при наличии подобного запрета беременность и лактация были бы продублированы в противопоказаниях). Аналогично, упоминание о том, что препарат относится к категории C (по FDA), не означает запрета на применение препарата женщинами в период беременности. Вместе с тем пациентки должны быть проинформированы о том, что **«надлежащих исследований действия препарата на плод у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск»** (согласно формулировке, использованной при описании категории C по FDA). Особое внимание обращаем на то, что упомянутая фраза должна быть включена в состав письменного информированного добровольного согласия, которое подписывает

¹ В соответствии с п. 13 Положения о Евразийской экономической комиссии, утвержденного Договором о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014, Комиссия в пределах своих полномочий принимает решения, имеющие нормативно-правовой характер и обязательные для государств-членов, распоряжения, имеющие организационно-распорядительный характер, и рекомендации, не имеющие обязательного характера. Решения Комиссии подлежат непосредственному применению на территориях государств-членов Евразийского экономического союза (членом которого является Российская Федерация).

пациентка в соответствии со ст. 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/).

Кроме того, согласно п. 4.6.3 Решения № 88, в разделе «Беременность» должны быть включены исчерпывающие сведения о значимых нежелательных явлениях, возникших у эмбриона, плода, новорожденных, беременных женщин. Отсутствие подобных данных в инструкции по применению лекарственного препарата дает врачу законные основания полагать, что на момент применения им такого препарата никем не зафиксированы нежелательные явления, возникшие у эмбриона, плода, новорожденных, беременных женщин. Таким образом, отсутствие подобных данных в инструкции позволяет прийти к выводу, что врач не должен и не мог предвидеть возникновения осложнений у беременных. С юридической точки зрения данный аспект квалифицируется как отсутствие вины и, если его удастся доказать, исключает привлечение к уголовной ответственности (но не исключает привлечения к гражданской ответственности!), даже если пациенту был нанесен вред. Так, согласно ч. 2 ст. 5 Уголовного кодекса РФ (УК РФ; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/), объективное вменение, то есть уголовная ответственность за невиновное причинение вреда, не допускается.

Согласно п. 4.6.4 Решения № 88, в разделе «Лактация» должны быть приведены «клинические данные (младенцы, находившиеся на грудном вскармливании, подвергшиеся воздействию лекарственного препарата) в виде заключений кинетических исследований (плазменная концентрация у детей, находившихся на грудном вскармливании, проникновение действующего вещества и (или) его метаболитов в грудное молоко). При наличии представляются сведения о нежелательных реакциях у детей, находящихся на грудном вскармливании, возможно указание перекрестной ссылки на раздел «Нежелательные реакции». Отсутствие подобных данных в инструкции по применению лекарственного препарата дает врачу законные основания полагать, что на момент применения им такого препарата не зафиксировано проникновения действующего вещества и (или) его метаболитов в грудное молоко, равно как и нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании. Таким образом, отсутствие подобных данных в инструкции позволяет прийти к выводу, что врач не должен и не мог предвидеть возникновения осложнений у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Наконец, следует обратить внимание на само определение категории С, которую сформулировало FDA: «There are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks». Здесь, по мнению авторов, слово «warrant» не обязательно переводить как «оправдывает». В Кембриджском словаре эта лексическая единица истолкована как «to make a particular activity necessary» (что можно интерпретировать и как «сделать определенную деятельность необходимой»). Существительное «warranty» переводится как «гарантия, поручительство», то есть употребление глагола «warrant» может свидетельствовать не об опциональном, а об обязательном применении подобного лекарственного препарата. Кроме того, обращаем внимание, что англоязычную формулировку возможно истолковать как говорящую о потенциальных преимуществах во всех случаях использования препаратов, а не только об их использовании в определенных условиях (в противном случае вместо модального глагола «may» использовалось бы слово-

сочетание «may, in some cases»). Таким образом, описание категории С, по мнению авторов, следует понимать так: «несмотря на отсутствие надлежащим образом спланированных и проведенных исследований на людях, **потенциальная польза может рассматриваться как необходимое условие использования данного препарата у беременных, несмотря на потенциальный риск**». Соответственно, формулировка категории С, если ее читать в оригинале, излагает четкую позицию: в отношении беременных потенциальная польза препарата всегда превышает потенциальный риск, что разрешает и даже делает необходимым его применение. Также обращаем внимание, что англоязычная формулировка не предписывает врачу в каждом случае устанавливать соотношения потенциальной пользы и потенциального риска, вместо этого формулировка просто разрешает использование препарата («potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women»).

Стоит ли особо печалиться об очередном небрежно выполненном производителем лекарственного препарата переводе, осложнившим работу врача? Стоит, ибо это уже не первый случай, когда в отечественной «адаптации» появляются запреты, которых не было в оригинальном документе. Если при разработке клинических рекомендаций (которые с 2022 г. станут обязательными для исполнения) подходы к переводам зарубежных протоколов лечения останутся такими же, то дело может закончиться гибелью пациента даже не от «врачебной ошибки», а от «ошибки переводчика».

Однако все могло быть и хуже. Инструкцию по применению для лекарственного препарата составляет производитель. Он обязан заполнить раздел «Применение при беременности и кормлении грудью». Но он не обязан при этом ориентироваться на FDA (формально — это один из федеральных органов исполнительной власти в США, акты и классификации которого не имеют силы в РФ). Подозреваем, что «корявый» перевод из документов FDA — это не худший вариант. Если бы производители пытались описывать особенности применения препарата в период беременности своими словами (не посоветовавшись с практикующими врачами, как всегда это и происходит) — результат мог бы получиться еще хуже, вплоть до полной невозможности проводить беременным некоторые виды медицинских вмешательств.

Возвращаясь к вопросу законности назначения подобных лекарственных препаратов беременным, необходимо отметить, что в пользу возможности и правомерности использования препаратов категории С у беременных косвенно свидетельствует подпункт 2 п. 28 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного Приказом Минздрава России от 14.01.2019 № 4н (далее — Порядок № 4н; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/). Согласно ему, при оказании медицинской помощи в стационарных условиях назначение лекарственных препаратов при наличии сопутствующих заболеваний, а также лекарственных препаратов, «особенности ... которых, согласно инструкциям по их применению, приводят к **снижению эффективности и безопасности фармакотерапии** и (или) создают потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента», осуществляется при обязательном согласовании с заведующим отделением или ответственным дежурным врачом либо другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также, при наличии, с врачом-клиническим фармакологом. При ока-

зании первичной медико-санитарной, скорой и паллиативной медицинской помощи в соответствии с подпунктом 2 п. 33 Порядка № 4н назначение лекарственных препаратов при наличии сопутствующих заболеваний, а также лекарственных препаратов, «особенности ... которых, согласно инструкции по их применению, приводят **к снижению эффективности и безопасности лечения** пациента и (или) создают потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента», осуществляется по решению врачебной комиссии.

Ключевым из этих норм является то, что законодательство допускает назначение лекарственных препаратов, которые, согласно инструкции по их применению, могут привести к снижению безопасности лечения и (или) создать потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента (опасность для плода также входит в эту категорию, поскольку, с учетом п. 4 Правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 17 августа 2007 г. № 522 (<https://base.garant.ru/12155259/>), угроза прерывания беременности рассматривается как угроза тяжкого вреда для здоровья беременной).

С учетом указанного, в случае назначения лекарственных препаратов, имеющих категорию С (согласно FDA), пациенткам в период беременности или лактации, мы рекомендуем зафиксировать в медицинской документации решение врачебной комиссии (в случае применения в амбулаторных условиях) либо заверить его подписью заведующего отделением (в случае применения в стационарных условиях). Если медицинская помощь оказывается в условиях дневного стационара, рекомендуем совместить подходы, утвердив назначение лекарственного препарата решением врачебной комиссии и включив в состав такой комиссии заведующего отделением.

При назначении подобных лекарственных препаратов с целью подтверждения правомерности такого назначения также следует неукоснительно соблюдать требования п. 3 Порядка № 4н, согласно которому **медицинским работником в медицинскую документацию пациента вносятся** следующие сведения о назначенном лекарственном препарате: наименование лекарственного препарата, дозировка, способ введения и применения, режим дозирования, продолжительность лечения и **обоснование назначения лекарственного препарата**. При этом важно подчеркнуть, что назначение лекарственного препарата сделано не «по прихоти» врача, а с целью предотвращения потенциальной угрозы здоровью пациента. Так, например, в случае назначения беременным лекарственных препаратов с целью расширения зрачка в качестве обоснования назначения лекарственного препарата рекомендуем писать не «профилактический осмотр глазного дна», а «необходимость исключить ретинальные дегенерации».

Также не менее важно в случае назначения подобных препаратов исполнить «особые меры предосторожности», если такие меры прямо или косвенно предусмотрены инструкцией по применению. Иногда встречается формулировка: «применять с особой осторожностью у пациентов с хроническими заболеваниями почек, в зависимости от сохранности функций почек». При наличии такой формулировки, если все же принято решение применить препарат в отношении пациента с хроническим заболеванием почек, перед его официальным назначением должны быть проведены анализы, позволяющие достоверно установить степень сохранности функций почек.

В завершение следует отметить, что, согласно большинству профессиональных стандартов, врач должен знать механизм действия лекарственных препаратов, медицинских изделий и лечебного питания, применяемых в его специальности; показания и противопоказания к назначению; возможные осложнения, побочные действия, нежелательные реакции, в том числе серьезные и непредвиденные. Выше мы отметили, что беременность и лактация не являются противопоказаниями для лекарственных препаратов, имеющих категорию С согласно FDA (если бы состояния беременности или лактации являлись бы противопоказаниями, об этом обязаны были указать в разделе «Противопоказания» инструкции для применения). Таким образом, по крайней мере с формальной стороны, профессиональные стандарты не требуют от врачей знания особенностей применения лекарственных препаратов в период беременности или лактации, если такие состояния прямо не заявлены производителем лекарственного средства в качестве противопоказаний.

Тем не менее с целью повышения юридической безопасности подобных назначений мы рекомендуем рассмотреть вопрос об организации в медицинской организации кабинета врача-клинического фармаколога (с получением соответствующей лицензии). Ведь, согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология», утвержденному Приказом Минздрава России от 02.11.2012 г. № 575н (<https://base.garant.ru/70288220/>), такие виды деятельности, как консультативное сопровождение фармакотерапии в медицинской организации, мониторинг неблагоприятных побочных действий лекарственных препаратов, в том числе серьезных и непредвиденных нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, участие в работе врачебной комиссии, относятся к функциям кабинета врача-клинического фармаколога.

Вместе с тем обращаем внимание, что приведенная выше аргументация является исключительно нашей точкой зрения. Мы не можем гарантировать то, что следственные органы будут разделять нашу позицию касательно правомерности назначения подобных лекарственных препаратов беременным. Именно поэтому мы решили не останавливаться на доказывании правомерности действий врача, назначившего такие лекарственные препараты, но и выявить другие факторы — исключающие ответственность даже в том случае, если действия врача будут истолкованы как противоправные.

РИСКИ ГРАЖДАНСКО-ПРАВОВОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Для начала необходимо определиться с тем, какие именно риски несет врач, назначивший лекарственные препараты, относимые к категории С (по классификации FDA), в период беременности или лактации. Отмечаем, что Пленум Верховного Суда РФ неоднократно подчеркивал, что для возложения имущественной ответственности за причиненный вред необходимо наличие таких обстоятельств, как **наступление вреда**, противоправность поведения причинителя вреда и его вина, а также **причинно-следственная связь между действиями причинителя вреда и наступившими неблагоприятными последствиями** (Обзор судебной практики Верховного Суда Российской Федерации № 2, утвержденный Президиумом Верховного Суда РФ 17.07.2019; Обзор судебной практики Верховного Суда Российской Федерации № 4, утвержденный Президиумом Верховного Суда РФ 26.12.2018; Обзор судебной практики Верховного Суда Российской

Федерации № 4, утвержденный Президиумом Верховного Суда РФ 20.12.2016, и т.д.). Таким образом, назначение таких лекарственных препаратов, если оно не привело к причинению вреда матери, плоду или ребенку (иными словами, если не было зафиксировано осложнение и побочных явлений), не может рассматриваться как основание для привлечения к гражданско-правовой ответственности.

Тем не менее не исключена возможность того, что пациентка, столкнувшись с осложнением в ходе беременности, обвинит врача в том, что это осложнение (например, прерывание беременности) является последствием назначения лекарственного препарата. На первый взгляд, для подачи таких исков действительно имеются основания. Согласно п. 2 Правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 17.08.2007 г. № 522, **под вредом, причиненным здоровью человека, понимается нарушение анатомической целостности и физиологической функции органов и тканей человека в результате воздействия физических, химических, биологических и психических факторов** внешней среды. Таким образом, **осложнения и нежелательные реакции в результате применения лекарственных препаратов в юридическом контексте рассматриваются как вред, причиненный здоровью человека.**

Однако в этом случае пациентка должна будет представить доказательства причинно-следственной связи между применением препарата и наступившими последствиями, то есть судебно-медицинская экспертиза должна будет засвидетельствовать причинно-следственную связь между действием использованного лекарственного препарата и осложнением. Обращаем внимание на то, что согласно п. 6.7 «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека», утвержденных Приказом Минздравсоцразвития РФ от 24.04. 2008 г. № 194н (<https://base.garant.ru/12162210/>), **прерывание беременности в результате заболеваний матери и плода должно находиться в прямой причинно-следственной связи с причиненным вредом здоровью и не должно быть обусловлено индивидуальными особенностями организма женщины и плода (заболеваниями, патологическими состояниями), которые имелись до причинения вреда здоровью.** Поскольку ст. 6 Гражданского кодекса РФ допускает использование в гражданско-правовых отношениях аналогии закона и аналогии права, полагаем, что и остальные осложнения, связанные с назначением подобных лекарственных препаратов, могут трактоваться как вред здоровью исключительно в случае наличия прямой причинно-следственной связи между воздействием препарата и наступившими негативными последствиями. Мы полагаем маловероятным, что судебно-медицинский эксперт в экспертном заключении станет однозначно утверждать, что прерывание беременности или иное осложнение состоит в прямой причинно-следственной связи с токсическим воздействием лекарственного препарата. С учетом изложенного нам представляется маловероятной возможность привлечения к гражданско-правовой ответственности в связи с применением указанных препаратов.

Стоит также отметить, что теоретически Законом РФ «О защите прав потребителей» допускается взыскание морального вреда, связанного с нарушением прав потребителя. В соответствии с п. 45 Постановления Пленума Верховного Суда РФ от 28.06.2012 г. № 17

«О рассмотрении судами гражданских дел по спорам о защите прав потребителей» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131885/), при решении судом вопроса о компенсации потребителю морального вреда достаточным условием для удовлетворения иска является установленный факт нарушения прав потребителя. Соответственно, нарушение права на безопасность медицинской услуги, в соответствии со ст. 7 Закона РФ «О защите прав потребителей» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_305/), может рассматриваться как основание для взыскания компенсации морального вреда, даже если вред здоровью не был причинен. Вместе с тем судебная практика по подобным спорам (без сопутствующего вреда здоровью), как правило, ограничивает компенсацию морального вреда символическими суммами, руководствуясь тем, что, согласно упомянутому выше Постановлению Пленума Верховного Суда РФ от 28.06.2012 г. № 17, «размер присуждаемой потребителю компенсации морального вреда в каждом конкретном случае должен определяться судом с учетом характера причиненных потребителю нравственных и физических страданий исходя из принципа разумности и справедливости».

РИСКИ УГОЛОВНО-ПРАВОВОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Несмотря на то, что условия привлечения к уголовной ответственности, согласно теории права, должны быть сужены по сравнению с условиями к гражданской ответственности, в отношении медицинских услуг мы наблюдаем прямо противоположную картину. Так, ч. 1 ст. 238 УК РФ предусматривает уголовную ответственность за оказание небезопасных услуг (в том числе медицинских). Объективная сторона состава преступления предполагает оказание услуг, не отвечающих требованиям, касающихся именно безопасности жизни или здоровья потребителей. При этом она не подразумевает наступления тех или иных негативных последствий. Таким образом, объективная сторона данного преступления возникает просто «по факту» оказания небезопасных услуг, даже если подобные услуги не успели нанести вред, и у пациентов нет никаких претензий.

Уголовное законодательство не дает четкого определения, какие именно отступления от законодательных требований являются небезопасными для жизни или здоровья. Тем не менее наличие в инструкции для применения в разделе «Применение при беременности и кормлении грудью» упоминания о «**риске для плода и ребенка**» с большой вероятностью будет расценено следственными органами как доказательство небезопасности назначения такого препарата беременной пациентке (или пациентке, имеющей ребенка на грудном вскармливании).

Также следует обратить внимание на субъективную сторону состава преступления, предусмотренную ст. 238 УК РФ. Она предполагает наличие умысла со стороны медицинского работника по отношению к оказанию небезопасных услуг. При этом указанный умысел не обязательно должен быть прямым — достаточно и косвенного умысла (юридическая доктрина говорит о необходимости наличия именно прямого умысла, однако практика демонстрирует другой подход). В соответствии с ч. 3 ст. 25 УК РФ, преступление признается совершенным с косвенным умыслом, если лицо осознавало общественную опасность своих действий (бездействия), **предвидело возможность наступления общественно опасных последствий, не желало, но сознательно допускало эти последствия либо относилось к ним безразлично.** Следственные органы легко могут истолковать нали-

чие в инструкции предупреждения о риске применения лекарственного препарата при беременности и в период кормления грудью как обстоятельство, доказывающее, что врач предвидел общественно опасные последствия применения лекарственного препарата.

Таким образом, мы оцениваем риски привлечения к уголовной ответственности за назначение подобных препаратов беременным (или женщинам в период лактации) как вполне реальные. Кроме того, обращаем внимание, что согласно п. 5 Постановления Пленума Верховного Суда РФ от 25.06.2019 г. № 18 «О судебной практике по делам о преступлениях, предусмотренных ст. 238 Уголовного кодекса Российской Федерации» (<https://legalacts.ru/sud/postanovlenie-plenuma-verkhovnogo-suda-rf-ot-25062019-n-18/>), уголовную ответственность за оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности, наряду с работником, оказывающим такую услугу, также **«несет руководитель организации, осуществляющей такую деятельность, независимо от ее организационно-правовой формы»**. Также мы обращаем внимание на то, что оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности, повлекших по неосторожности причинение тяжкого вреда здоровью (к которому относится и прерывание беременности) либо смерть человека, квалифицируется по ч. 2 ст. 238 УК РФ, которая относится к категории тяжких преступлений, имеет срок давности до 10 лет и предполагает наказание вплоть до лишения свободы до 6 лет. Применение ч. 2 ст. 238 УК РФ предполагает установление судебно-медицинской экспертизой причинно-следственной связи между прерванной беременностью (смертью) пациентки и действием назначенного лекарственного препарата.

На первый взгляд, ситуация кажется аналогичной условиям гражданско-правовой ответственности. Однако следует учитывать нормы Федерального закона от 26 июля 2019 г. № 224-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации» и Федеральный закон «О Следственном комитете Российской Федерации»» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_330010/), позволяющие Следственному комитету РФ создавать подведомственные судебно-экспертные учреждения и проводить в них судебно-медицинские экспертизы. Соответственно, в рамках уголовных дел с гораздо большей вероятностью можно ожидать судебно-медицинских экспертиз, выполненных с «обвинительным» уклоном, в том числе и подтверждающих якобы существующую причинно-следственную связь между воздействием назначенного лекарственного препарата и прерванной беременностью (или смертью) пациентки.

Исключение уголовной ответственности в связи с наличием в действиях врача обоснованного риска

Тем не менее мы полагаем, что в уголовном законодательстве имеются основания для применения норм, исключающих уголовную ответственность в случае применения подобных лекарственных препаратов. Ст. 41 УК РФ содержит понятие обоснованного риска. В соответствии с ч. 1 указанной статьи, не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам при обоснованном риске для достижения общественно полезной цели. Риск признается обоснованным, если указанная цель не могла быть достигнута не связанными с риском действиями (бездействием), и лицо, допустившее риск, предприняло достаточные

меры для предотвращения вреда охраняемым уголовным законом интересам.

Таким образом, для признания действий обоснованным риском необходимо выполнение трех условий:

- 1) действия совершены для достижения общественно полезной цели;
- 2) указанная цель не могла быть достигнута не связанными с риском действиями;
- 3) лицо, допустившее риск, предприняло достаточные меры для предотвращения вреда охраняемым уголовным законом интересам.

В соответствии с ч. 1 ст. 38 Конституции РФ (<http://constitution.kremlin.ru/>) материнство и детство, семья находятся под защитой государства. В соответствии с ч. 1 ст. 52 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/), материнство в Российской Федерации охраняется и поощряется государством. Согласно Указу Президента РФ от 04.03.1993 г. № 337 «О первоочередных задачах государственной политики в отношении женщин» (<https://base.garant.ru/6150171/>), одним из приоритетных направлений социально-экономической политики государства признано обеспечение права женщин на защиту их жизни и здоровья с учетом материнской функции. Таким образом, необходимо констатировать, что **охрана здоровья беременной (включающая не только лечение, но и диагностику с профилактикой) является общественно полезной целью**.

Учитывая, что для диагностики, лечения и профилактики некоторых патологий (состояний) на территории РФ отсутствуют (за редким исключением) зарегистрированные лекарственные препараты с низким риском для плода при их применении беременными женщинами (категории риска А или В, согласно FDA), можно говорить о том, что **указанная цель не может быть достигнута не связанными с риском действиями**.

Однако еще раз обращаем внимание, что для признания действий врача обоснованным риском обязательным условием является отсутствие иных лекарственных препаратов с аналогичным действием, зарегистрированных на территории РФ. Если же препараты с аналогичным действием существуют, то считается, что цель врача может быть достигнута другими, не связанными с риском действиями, а именно путем применения препаратов, имеющих более низкую категорию рисков для плода, беременной или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. При этом фактическая обеспеченность клиники альтернативными препаратами, как и цена альтернативных препаратов, во внимание приниматься не будут. Поэтому в случае наличия на территории РФ лекарственных препаратов, имеющих более низкую категорию рисков для плода, беременной или ребенка, находящегося на грудном вскармливании, врач не имеет права применять препараты, имеющие более высокую категорию рисков. Единственным выходом из подобной ситуации будет отказ от медицинского вмешательства с объяснением пациентке причин такого отказа. В случае серьезной заинтересованности в проведении медицинского вмешательства пациентка сможет самостоятельно приобрести альтернативный препарат за пределами России, не несущий рисков в случае применения в период беременности или лактации.

Наконец, следует отметить, что назначая лекарственные препараты с высокими потенциальными рисками для беременных, плода или младенца, врач должен использовать минимально возможные дозировки (конечно,

с учетом необходимости выполнения основной задачи, для выполнения которой используется лекарственный препарат, а также с применением мер предосторожности, указанных в инструкции к лекарственному препарату, с указанием соответствующих действий в медицинской документации). Необходимо также предупредить пациентку о возможности развития некоторых нежелательных реакций (как можно в более мягкой форме, не пугая и не акцентируя внимания на опасности применения данного лекарственного препарата в период беременности или лактации²), рассказать о первых признаках начинающихся нежелательных реакций или симптомах передозировки.

Мы еще раз подчеркиваем необходимость щадящего и корректного подхода при разъяснении возможных осложнений и нежелательных реакций беременной пациентке. Так, например, в разделе инструкции «Нежелательные реакции» может быть упомянута фибрилляция сердца. Конечно, теоретически изменения ритма сердца и, тем более, фибрилляция желудочков могут спровоцировать прерывание беременности. Но в инструкции об этом прямо не сказано, поэтому врач имеет все основания не доводить подобные умозаключения до пациентки и не пугать ее. Более того, в устном разговоре с пациенткой желательнее избегать использование термина «фибрилляция желудочков»: благодаря медицинским сериалам многие пациенты узнали об опасности данного состояния и ассоциируют его с клинической смертью. Вполне допустимо и законно устно предупредить пациентку не о риске «фибрилляции желудочков сердца», а о риске «некоторых нарушений сердечного ритма».

Кроме того, если в инструкции по применению лекарственного препарата нет прямого указания на нежелательные реакции, связанные с беременностью, медицинский работник вправе не акцентировать внимание на том, что производитель в разделе «Особые указания и меры предосторожности» указал на необходимость осторожности при применении лекарственного препарата у беременных. Врач, согласно законодательству, также не обязан рассказывать пациенту о наличии нежелательных реакций у животных, обнаруженных во время проведения исследований на животных (даже если в инструкции такая информация приведена).

Непосредственно с самой инструкцией по применению лекарственного препарата пациентку можно не ознакомлять. Вместо этого необходимо как можно более точно перенести в письменное информированное добровольное согласие на проведение медицинского вмешательства, предусматривающего применение лекарственного препарата, содержимое разделов «Нежелательные реакции» и «Передозировка» из инструкции (дополнительно описав их первые признаки и указав на необходимость экстренного посещения врача в случае их появления). И, конечно же, необходимо проследить, чтобы добровольное согласие было подписано пациенткой.

При выполнении изложенных выше мер можно говорить о том, что врач, пошедший на риск применения указанного лекарственного препарата в период беременности или лактации пациентки, предпринял достаточные меры для предотвращения вреда ее здоровью.

Таким образом, будут выполнены все три условия признания действий врача обоснованным риском. В случае попыток привлечь врача к уголовной ответственности защита врача может попытаться добиться прекращения уголовного дела либо оправдательного приговора суда в связи с отсутствием состава преступления (соответственно, согласно п. 2 ч. 1 ст. 24 и п. 3 ч. 2 ст. 302 Уголовно-процессуального кодекса РФ; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34481/).

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, проанализировав действующую нормативно-правовую базу и иные источники, регулирующие назначение в период беременности и лактации лекарственных препаратов, мы пришли к следующим выводам.

1. Согласно инструкциям по применению, беременность и лактация не являются противопоказаниями к применению лекарственных препаратов, относимых к категории С (согласно классификации FDA). Также инструкции по применению лекарственных препаратов категории С не содержат однозначных указаний на негативные последствия применения лекарственного препарата беременными.
2. Сама формулировка «категория С», разработанная FDA, не содержит запретов на назначение препаратов этой категории беременным пациенткам. Более того, она может быть истолкована как утверждающая, что по умолчанию потенциальная польза таких препаратов превышает потенциальный риск при беременности.
3. Профессиональные стандарты врачей не требуют от них знать особенности применения лекарственных препаратов в период беременности и лактации, если такие состояния прямо не заявлены производителем лекарственного средства в качестве противопоказаний.
4. Действующее российское законодательство (Приказ Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н) допускает и считает правомерным назначение лекарственных препаратов, которые, согласно инструкции по их применению, могут привести к снижению безопасности лечения и (или) создать потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента.
5. На основании указанных выше аргументов можно сделать вывод об отсутствии в действиях врача, назначившего препарат категории С пациенткам в период беременности или лактации, признаков противоправности, что исключает наличие состава преступления или правонарушения. Вместе с тем необходимо предупредить, что следственные органы могут быть не согласны с подобным выводом.
6. Риски привлечения медицинской организации, врач которой назначил лекарственный препарат категории С пациентке в период беременности или лактации, к гражданско-правовой ответственности незначительны (в связи со сложностью доказывания прямой причинно-следственной связи между воздействием лекарственного препарата и вредом здоровью) и большей частью связаны с возможностью взыскания компенсации морального вреда за нарушение прав потребителей.

² Для сравнения см. ст. 30 Кодекса профессиональной этики врача Российской Федерации: «Врач должен строить отношения с пациентом на основе взаимного доверия и взаимной ответственности. Объективная информация о состоянии здоровья пациента дается добровольно...».

7. Риски уголовной ответственности достаточно значительны. Это связано с возможностью привлечения к уголовной ответственности по ч. 1 ст. 238 УК РФ (оказание небезопасных услуг) даже в случае, если пациентам не был причинен вред, а сами пациенты не жалуются на оказанные медицинские услуги.
8. Согласно Постановлению Пленума Верховного Суда РФ от 25.06.2019 г. № 18 (<https://legalacts.ru/sud/postanovlenie-plenuma-verkhovnogo-suda-rf-ot-25062019-n-18/>), привлечение к уголовной ответственности по ст. 238 УК РФ угрожает как врачу, непосредственно назначившему лекарственный препарат, так и руководителю медицинской организации.
9. Достаточно часто в инструкциях к лекарственным препаратам категории С отсутствуют сведения о значимых нежелательных явлениях, возникших у эмбриона, плода, новорожденных, беременных женщин, а также о нежелательных реакциях у детей, находящихся на грудном вскармливании (что обязательно должно указываться, согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 88). Отсутствие подобных данных в инструкции позволяет прийти к выводу, что врач не должен и не мог предвидеть возникновение осложнений у беременных или грудных детей. С юридической точки зрения данный аспект квалифицируется как отсутствие вины и исключает привлечение к уголовной ответственности.
10. Действия врача, назначившего препарат категории С пациенткам в период беременности или лактации, могут рассматриваться как обоснованный риск (с целью раннего выявления заболевания, которое может привести к слепоте), который, согласно ст. 41 УК РФ, исключает преступность действий врача и делает невозможным привлечение к уголовной ответственности.

Кроме того, нами выработан ряд рекомендаций, выполнение которых способно значительно снизить риски привлечения к юридической ответственности в случае назначения препаратов, применяемых при беременности и в период лактации, «только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка».

1. Использовать минимально возможные дозировки (конечно, с учетом необходимости выполнения основной задачи, для выполнения которой используется лекарственный препарат).
2. Предупредить пациентку о возможности развития некоторых побочных явлений (как можно в более мягкой форме, не пугая и не акцентируя внимания на опасности применения данного лекарственного препарата в период беременности или лактации), рассказать о первых признаках начинающихся осложнений и побочных явлений.
3. Удостовериться, что пациентка подписала информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, а в самом информированном добровольном согласии указано наименование применяемого лекарственного препарата, его дозировка и способ применения.
4. Включить в состав письменного информированного добровольного согласия фразу «надлежащих исследований действия препарата на плод у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использова-

ние, несмотря на имеющийся риск» (согласно формулировке, использованной при описании категории безопасности С по классификации FDA).

5. Перечислить в тексте информированного добровольного согласия нежелательные реакции (согласно инструкции к лекарственному препарату), их первые признаки и указать на необходимость экстренного посещения врача в случае их появления.
6. Зафиксировать в медицинской документации назначение лекарственного препарата в качестве решения врачебной комиссии (в случае применения в амбулаторных условиях) либо заверить его подписью заведующего отделением (в случае применения в стационарных условиях). Если медицинская помощь оказывается в условиях дневного стационара, рекомендуется совместить подходы, утвердив назначение лекарственного препарата решением врачебной комиссии и включив в состав такой комиссии заведующего отделением.
7. Внести в медицинскую документацию следующие сведения о назначенном лекарственном препарате: наименование лекарственного препарата, дозировка, способ введения и применения, режим дозирования, продолжительность лечения и обоснование назначения лекарственного препарата.
8. Указать в медицинской документации о применении мер предосторожности, указанных в инструкции к лекарственному препарату (если инструкция предусматривает применение каких-либо особых мер предосторожности).
9. При наличии дополнительных финансовых средств рекомендуем получить лицензию по специальности «клиническая фармакология» и организовать в клинике кабинет врача-клинического фармаколога. Этот врач должен будет включаться в состав врачебных комиссий, принимающих решение о назначении препарата категории С пациенткам в период беременности или лактации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи являются сотрудниками ООО «Факультет медицинского права», оказывающего юридические консалтинговые услуги в сфере медицинского права.

П. Г. Габай является учредителем ООО «Факультет медицинского права».

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article are the employees of LLC «Faculty of Medical Law» providing legal consulting services in the field of medical law.

Polina G. Gabay is the founder of LLC «Faculty of Medical Law».

ORCID

П. Г. Габай

<http://orcid.org/0000-0002-0388-1304>

В. В. Орленко

<http://orcid.org/0000-0002-0855-3190>

В.К. Таточенко

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

Рекомендации по профилактике и контролю гриппа у детей на 2019/2020 г.: позиция Американской академии педиатрии¹

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

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

Статья поступила: 18.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Американская академия педиатрии (ААП) представила описание эпидемиологической ситуации с сезонным гриппом в США, возможностей его профилактики и лечения. ААП дала рекомендации по применению противогриппозных вакцин и противовирусных лекарственных средств у детей, в том числе в группах риска. Основная цель документа — повышение охвата вакцинацией детского населения, беременных женщин и медицинских работников. Даны ответы на некоторые вопросы, которые часто используют противники вакцинации.

Ключевые слова: дети, вакцинация, противовирусные препараты, грипп, рекомендации, профилактика, лечение, Американская академия педиатрии.

(Для цитирования: Таточенко В.К. Рекомендации по профилактике и контролю гриппа у детей на 2019/2020 г.: позиция Американской академии педиатрии. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (4): 302–304. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2048)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на быстрый рост объемов публикуемых медицинских руководств, монографий и особенно периодических изданий, в практической медицине ощущается недостаток более оперативных форм информации. Надежды на Интернет пока себя не оправдывают, прежде всего из-за потока непроверенных, порой «любительских» и даже графоманских текстов, не говоря уже про рекламу. Все это лишает врача возможности получить своевременную эпидемиологическую и клиническую информацию о постоянно меняющихся угро-

зах и адекватных лечебных и профилактических мерах по минимизации их последствий. В этих условиях авторитетное коллективное мнение, основанное на данных достоверных исследований, позволяет своевременно донести до практикующего врача актуальные рекомендации. В отношении изменяющихся ситуаций с инфекционными заболеваниями, прежде всего с гриппом, это особенно важно, и эту работу на себя берет Американская академия педиатрии (ААП) — профессиональная общественная организация, объединяющая большинство педиатров США.

¹ Рекомендации являются адаптированной (перевод автора) и сокращенной версией оригинальных рекомендаций Комитета по инфекционным болезням Американской академии педиатрии (AAP) [1].

Vladimir K. Tatochenko

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

Guidelines on Prevention and Management of Influenza in Children in 2019/2020 yrs: American Academy of Pediatrics View

American Academy of Pediatrics (AAP) has described the epidemiological situation with seasonal influenza in USA as well as possible prevention and treatment. AAP has provided guidelines on implementation of influenza vaccines and antiviral drugs in children (risk groups included). The primary goal of this document is to increase vaccination coverage of the child population, pregnant women and medical workers. Answers to several frequent anti-vaxxers questions are presented.

Key words: children, vaccination, antiviral drugs, influenza, guidelines, prevention, treatment, American Academy of Pediatrics.

(For citation: Tatochenko Vladimir K. Guidelines on Prevention and Management of Influenza in Children in 2019/2020 yrs: American Academy of Pediatrics View. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (4): 302–304. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2048)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

С учетом важности проблемы гриппа в рекомендациях ААП представлены подробные эпидемиологические данные. В частности, отмечено, что в США в сезон 2017/2018 г. умерло от гриппа 196 детей, в 2018/2019 г. — 117, причем половина из них — ранее здоровые. Из числа погибших детей с известным вакцинальным статусом 80% не были привиты. Большинство летальных исходов наблюдалось при гриппе А: 43 случая с А(Н1N1), 25 с А(Н3N2) и 39 с вирусом А без определения типа. С вирусом В было ассоциировано 8 летальных случаев.

Согласно данным по госпитализациям в период с 2013/2014 по 2016/2017 г., кумулятивный показатель госпитализаций на 100 000 составил 72 для детей в возрасте 0–4 лет и 20 — для детей 5–17 лет. Из 1132 госпитализированных по поводу гриппа с соответствующими данными 45% имели преморбидные заболевания, чаще всего астму или обструктивный бронхит (17,7%) и ожирение (11,4%).

Комментарий. Программа вакцинации — самая большая профилактическая программа в любой стране, поэтому ее научное обеспечение абсолютно необходимо, хотя и требует немалых затрат. Как видно, в США к этому относятся серьезно. Приведенные данные позволяют американским эпидемиологам отслеживать движение гриппозных эпидемий. Наряду с этим эпидемиологические данные позволяют подчеркнуть медико-социальное значение гриппа, которое обычно преуменьшается противниками вакцинации. Особенно обращает на себя внимание более высокий уровень госпитализации детей раннего возраста. Еще один важный вывод: грипп особенно опасен для групп риска (приведены в документе ААП).

ОХВАТ ВАКЦИНАЦИЕЙ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В 2018/2019 г. охват детского населения прививками против гриппа оценивался в 45% против 38% годом ранее. В 2017/2018 г. эффективность прививок в отношении всех типов вируса составила 38%, причем у детей в возрасте от 6 мес до 8 лет показатель достигал 64%, у 9–17-летних — 28%. По отношению к вирусу А(Н1N1) эффективность иммунизации была на уровне 65% (87% в возрасте от 6 мес до 8 лет и 70% у старших), к вирусу А(Н3N2) — 25% (соответственно 54 и 18%), к вирусу В — 48% (соответственно 77 и 28%). В 2018/2019 г. (предварительные данные) эффективность вакцинации в отношении госпитализаций в целом для вирусов А и В составит 31% (26% у детей от 6 мес до 8 лет и 53% среди 9–17-летних). Таким образом, скорректированные показатели для всех госпитализаций равны 48% для вируса А(Н1N1)pdm09 и 13% для А(Н3N2) — низкий процент в последнем случае свидетельствует о несовпадении штаммов вируса в вакцине и циркулирующих штаммов.

Комментарий. Обращает на себя внимание высокий охват детей в США прививками от гриппа, причем цифры получены не по отчетам, а на основании выборочных исследований. В связи с этим на основании подобных исследований очень хотелось бы знать, каков охват прививками от гриппа на территории России. Согласно собственным оценкам, основанным на результатах опроса родителей госпитализированных детей, охват вакцинацией далек от значений показателя для детского населения США. Мы тратим столько сил и средств на вакцинацию, но не владем информацией об охвате вакцинацией против гриппа (и не только гриппа!) российских детей!

Низкая эффективность вакцин к вирусу А(Н3N2) связана с несовпадением вакцинного и циркулирующего штаммов, но при этом в отношении другого А-вируса она достигает почти 50%. Вакцинация против гриппа пока не так эффективна, как против ряда других инфекций. Но это не означает, что к ней надо относиться со скепсисом: грипп — последняя массовая инфекция, чреватая летальным исходом, который может быть предотвращен вакцинацией.

СВОДКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ААП

Вакцинопрофилактика

1. ААП рекомендует ежегодную вакцинацию всех лиц старше 6 мес жизни.
2. На 2019/2020 г. рекомендуются все лицензированные вакцины согласно их показаниям и противопоказаниям, для детей — по выбору — инактивированные или живые аттенуированные вакцины.
3. ААП не отдает предпочтений какой-либо вакцине.
4. Дети в возрасте 6–35 мес могут прививаться 0,25 или 0,5 мл соответствующих возрасту вакцин. Дети старше 3 лет должны прививаться дозой 0,5 мл.
5. Дети в возрасте от 6 мес до 8 лет, прививаемые впервые (или получившие одну дозу до 1 июля 2019 г.), должны получить две дозы вакцины до конца октября. В остальных случаях дети должны получить одну дозу также до конца октября. Рекомендуется приложить усилия для вакцинации в эти сроки детей групп риска и их контактов.
6. Следует соблюдать противопоказания для применения отдельных вакцин. При аллергической реакции на предыдущую дозу дети должны быть обследованы аллергологом.
7. Дети с аллергией к яичному белку должны прививаться без всяких предосторожностей (кроме общих для вакцины).
8. Беременные женщины могут быть привиты в любые сроки беременности. Непривитых матерей следует поощрять к вакцинации, в т.ч. во время грудного вскармливания, что безопасно.
9. ААП поддерживает обязательную вакцинацию работников здравоохранения.

Противовирусные препараты

1. Противовирусные препараты — важный фактор борьбы с гриппом, но они не заменяют вакцинацию. Наилучший эффект достигается при применении противовирусных препаратов в первые 48 ч болезни.
2. Противовирусные препараты (ингибиторы нейраминидазы и селективный ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы [последний не зарегистрирован в РФ]) следует применять:
 - у госпитализированных больных вне зависимости от их вакцинального статуса с доказанным или подозреваемым гриппом независимо от длительности симптомов;
 - у амбулаторных или стационарных больных с тяжелыми или прогрессирующими симптомами гриппа независимо от их длительности;
 - у всех детей групп риска при симптомах гриппа любой тяжести независимо от их длительности.
3. Предлагается рассмотреть необходимость проведения лечения:
 - у любого ранее здорового лица с доказанным или вероятным гриппом с учетом клинических данных, если лечение можно начать в течение первых 48 ч;

- у детей, члены семьи которых либо младше 6 мес, либо имеют факторы риска.
4. Противовирусная химиотерапия рекомендована в следующих ситуациях:
- детям групп риска, которым противопоказана вакцинация;
 - детям групп риска в течение 2 нед после вакцинации;
 - невакцинированным членам семьи и медицинским работникам, имеющим постоянный контакт с невакцинированными детьми групп риска или с невакцинированными детьми в возрасте до 2 лет, с целью предупреждения вспышки в посещаемых ими детских учреждениях, где есть невакцинированные дети и работники;
 - как дополнение к прививке у иммунодефицитных детей, которые могут не выработать иммунитета после противогриппозной вакцинации;
 - как постэкспозиционная профилактика у лиц групп риска из очага гриппа;
 - у детей групп риска, медицинских работников и других, если циркулирующий штамм вируса гриппа не соответствует вакцинному штамму.

ВАКЦИНЫ

В США применяется много гриппозных вакцин — как инактивированных, так и живых, аттенуированных, поэтому в документе ААП им посвящен большой раздел. ААП не стремится сравнить вакцины между собой, рекомендуя прививать соответствующими возрасту вакцинами с учетом противопоказаний. Поскольку ряд вакцин содержит мертиолят (тиомерсал), ААП вслед за Всемирной организацией здравоохранения подчеркивает безопасность этого консерванта. В ряде штатов США, однако, применение вакцин с тиомерсалом для детей ограничено.

Комментарий. Не придерживаясь правил о применении только отечественных вакцин, в США доступен значительно более широкий выбор противогриппозных вакцин, чем в России. Сейчас в США доступны квадριвалентные вакцины, рекомендованные для детей. В РФ зарегистрирована вакцина Гриппол, разрешенная к применению с возраста 6 мес, тогда как вакцина Ультрикс квадри — только с 18-летнего возраста. В отношении живых вакцин ААП приводит цифры эффективности до 85%, хотя подчеркивает, что эти сведения получены в небольшом числе исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019–

Противопоказания

В рекомендациях ААП в основном говорится о противопоказаниях к введению живых вакцин. Что касается аллергии к яичному белку — ее не считают противопоказанием (см. рекомендации выше).

ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Безопасность вакцинации против гриппа беременных и кормящих матерей доказана, и ААП поддерживает эту программу вместе с Американским обществом акушеров-гинекологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Публикация столь подробного документа под эгидой ААП демонстрирует серьезность отношения американских педиатров к профилактике и лечению гриппа. Документ составляла большая группа авторов, в нем использованы материалы почти 100 литературных источников. Нам такая форма информирования практического здравоохранения представляется весьма эффективной. При этом документ написан просто, содержит приведенные выше краткие рекомендации («для тех, кто спешит»), что не практикуется у нас. Наряду с этим ААП приводит эпидемиологические данные и более подробный текст («для тех, кто вникает»), суммируя все самое важное. И документ поспел к началу кампании противогриппозной вакцинации 2019/2020 г. — без утверждения в национальных органах здравоохранения, Минюсте и Госдепе, что говорит о высоком уровне доверия в стране к профессиональной ассоциации педиатров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В. К. Таточенко

<https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

2020. *Pediatrics*. 2019 Sep 2. pii: e20192478. doi: 10.1542/peds.2019-2478.

Резолюция заседания Экспертного совета по ротавирусной инфекции и современным возможностям вакцинопрофилактики

4 апреля 2019 года в Москве состоялась встреча экспертов, посвященная обсуждению современных стратегий борьбы с ротавирусной инфекцией и обзору достигнутых в Российской Федерации результатов.

В работе совещания приняли участие следующие эксперты:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ;

Вишнёва Елена Александровна — к.м.н., заместитель директора НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ по научной работе;

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., зав. кафедрой педиатрии ФГОУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»;

Дружинина Татьяна Александровна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»;

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;

Малышев Владимир Васильевич — д.м.н., профессор кафедры микробиологии ФГОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»;

Нестерова Юлия Васильевна — зав. отделением специфической профилактики инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»;

Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»;

Семериков Вадислав Васильевич — д.м.н., зав. эпидемиологическим отделом Краевой клинической инфекционной больницы (Пермь);

Смирнова Светлана Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на базе ФГУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора;

Солонина Оксана Викторовна — зав. инфекционным отделением ГБУЗ «Областная детская больница (Южно-Сахалинск);

Таточенко Владимир Кириллович — д.м.н., профессор, советник директора ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ;

Федосеенко Марина Владиславовна — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»;

Феклисова Людмила Владимировна — д.м.н., зав. детским инфекционным отделением, профессор курса детских инфекционных болезней ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Фельдблюм Ирина Викторовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии ФГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет»;

Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

В рамках встречи эксперты обсудили эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции.

Ротавирусная инфекция (РВИ) по-прежнему занимает лидирующие позиции среди возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ), особенно при тяжелых формах гастроэнтеритов. В мире РВИ остается одной из ведущих причин детской смертности среди вакциноуправляемых инфекций. В Российской Федерации (РФ) ведется учет числа случаев РВИ, и по итогам 2017 года заболеваемость составила 80,89 на 100 тыс. населения [1]. Среди детей младших возрастных групп на долю ОКИ в структуре РВИ приходится свыше 20%. Однако результаты российских эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость РВИ может существенно отличаться от официальных показателей. Так, на примере Пермского края было продемонстрировано, что доля вирусных возбудителей ОКИ составляет 50,4%, из них преимущественное большинство принадлежит ротавирусам — 79,6% от выделенных изолятов. Основными группами риска по заболеваемости РВИ являются дети первых двух лет жизни, на долю которых приходится свыше 90% всех зарегистрированных случаев ОКИ. Из всех выявлен-

ных случаев РВИ у детей 90,6% потребовали госпитализации, длительность которой составляла 7–10 дней.

В РФ эпидемический процесс РВИ имеет четко выраженную сезонность, что соответствует проявлениям данного инфекционного заболевания в других странах мира. Тем не менее при имеющей место высокой заболеваемости «летние» вспышки РВИ также не являются редкостью. Кроме этого, существенную роль в эпидемиологии инфекции играет нозокомиальная передача возбудителя. В странах Евросоюза госпитальные РВИ составляют, по данным ряда исследований, от 12 до 63% всех зарегистрированных случаев заболевания [2]. Так, исследования в очагах внутрибольничных вспышек РВИ продемонстрировали отсутствие ротавирусов на штативах капельниц и подкладных суднах, при этом образцы ротавирусов выявляли с частотой до 50% на кнопках смыва туалета, раковинах для умывания, ручках дверей палат, сиденьях унитазов, столах-подносах, стульях, мобильных телефонах медработников, вентиляционных решетках. Наиболее часто — свыше 50% — возбудитель выделяли в смывах с выключателей в палатах и туалетах, перил и кнопок лифтов, перил межэтажных лестничных переходов. В то же время опыт государств, внедривших массовую вакцинацию детей против РВИ, свидетельствует о снижении заболеваемости как внебольничными, так и нозокомиальными формами РВИ [3]. Эксперты на основании собственного клинического опыта отдельно отметили стремительное распространение РВИ в стационарах при госпитализации таких пациентов.

Перенесенный в раннем детском возрасте эпизод РВИ почти в каждом четвертом случае может являться причиной долгосрочных последствий, в частности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта — билиарного тракта, поджелудочной железы, синдрома раздраженного кишечника, функциональной диареи и функциональной диспепсии. У детей, перенесших острый ротавирусный гастроэнтерит (ОРВГЭ), частота развития синдрома раздраженного кишечника превышала таковую в сравнении с детьми, перенесшими сальмонеллез. В работах зарубежных и отечественных авторов также описаны поражения центральной нервной системы у детей-реконвалесцентов ОРВГЭ, подтвержденные методом полимеразной цепной реакции (наличие РНК ротавируса в ликворе) [4, 5]. Описаны также энцефалопатия, менингоэнцефалиты и сопутствующий церебеллит. Таким образом, своевременная вакцинация позволит избежать в том числе и отдаленных, связанных с перенесенной РВИ в раннем детском возрасте, проблем со здоровьем.

На территории РФ наиболее распространены пять Р- и G-генотипов ротавирусов группы А — G4P[8], G9P[8], G3P[8], G2P[4] и G1P[8], причем у детей первых двух лет жизни с ОРВГЭ чаще всего выделяются серотипы G4P[8] и G9P[8]. Географическая распространенность Р- и G-генотипов ротавируса также неоднородна: так, в Томске доминируют варианты G3P[8] и G9P[8], а в Москве — G9P[8].

В настоящее время в РФ одобрена для медицинского применения единственная вакцина — пентавалентная ротавирусная (РВ5), предназначенная для орального при-

менения. В то же время в мире разработан ряд альтернативных вакцин для профилактики РВИ в раннем детском возрасте. Все представленные вакцины различаются по своим показателям иммуногенности и клинической эффективности, однако прямых сравнительных исследований данных иммунобиологических препаратов не проводили. В то же время одним из ключевых показателей оценки безопасности вакцин против РВИ является частота развития такого серьезного нежелательного явления, как кишечная инвагинация, которая развивается с фоновой частотой 18–56 случаев на 100 тыс. детей первого года жизни [6]. Самая низкая частота кишечных инвагинаций регистрируется у детей до 4 мес и в дальнейшем с возрастом повышается. Масштабные клинические исследования наиболее распространенных вакцин — РВ5 (зарегистрированной в РФ) и моновалентной аттенуированной живой ротавирусной (РВ1) — включали число детей, достаточное для оценки отсутствия статистически значимого повышения частоты развития кишечных инвагинаций у привитых по сравнению с реципиентами плацебо [7, 8]. В то же время следует подчеркнуть, что клинические исследования ротавирусных вакцин индийского производства, представленных в настоящее время на рынках государств с развивающейся экономикой, были выполнены на ограниченной популяции в странах с низким уровнем дохода и не обладали достаточной статистической мощностью для определения влияния вакцинации на частоту развития кишечных инвагинаций [9–11].

Схема вакцинации РВ5 оптимально сочетается с графиком прививок, регламентированным рамками Национального календаря профилактических прививок РФ (НКПП)¹ [12]. Первую дозу препарата вводят в возрасте 6–12 нед жизни, интервал между введениями составляет 4–10 нед, курс вакцинации должен быть завершен до достижения возраста 32 нед. Учитывая ограниченные временные возможности иммунизации, первую дозу РВ5 следует вводить в возрасте 2 мес в сочетании с пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ), вторую — в возрасте 3 мес жизни одновременно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции типа *b* и инактивированной вакциной против полиомиелита (ИПВ), третью — в возрасте 4,5 мес в сочетании с теми же вакцинами и прививкой против гепатита В. Необходимо отметить, что РВ5 может сочетаться с любыми типами педиатрических вакцин (кроме БЦЖ), в том числе с цельноклеточной АКДС, до сих пор широко применяемой в РФ.

В настоящее время в РФ внедрен ряд региональных программ по вакцинации детей против ротавирусной инфекции, и первые результаты доступны для анализа. В городе Ачинске Красноярского края были привиты 616 детей в период с июля 2015 по апрель 2016 г. Нежелательные явления после иммунизации были отмечены у 16,2% вакцинированных, среди жалоб чаще всего регистрировались назофарингит, лихорадка выше 38°C, беспокойство, диарея, вялость, ОРИ. При этом число госпитализаций детей в возрасте до 1 года по поводу ОКИ в июне–декабре 2015 г. по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. снизилось в 1,4 раза, а в возрасте 1–3 лет — в 2,1 раза [13].

¹ РотаТек. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер ЛП 001865.

В городе Тюмени были также организованы мероприятия по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции с применением РВ5. Всего в 2014 г. были иммунизированы 1000 детей. РВ5 вводили одновременно с другими вакцинами национального календаря прививок. После иммунизации были зарегистрированы единичные нежелательные явления. Частота выявления ротавируса при ОКИ у привитых детей по сравнению с непривитыми снизилась на 90,5%, а частота госпитализаций по поводу ОРВИ у привитых детей снизилась на 91,3% [14].

В Свердловской области вакцинация против РВИ детей первого года жизни была проведена в 2015 г. на территории 4 муниципальных образований (Асбест, Невьянск, Красноуральск, Верхний Тагил), определенных специалистами Управления Роспотребнадзора как «территории риска» по РВИ. Нежелательные явления после иммунизации, среди которых наиболее частые — повышение температуры тела до 37–37,5°C, регистрировали в 2,2% случаев. Заболеваемость РВИ среди детей в возрасте 1–2 лет жизни на протяжении последующего года наблюдения снизилась до 2,4 раз [15]. В последующих исследованиях было показано, что при возникновении семейно-квартирных очагов РВИ (6 случаев) не зарегистрировано заболеваний среди полностью привитых детей, даже при наличии близкого контакта с заболевшими родственниками.

В Московской области (г. Подольск) в 2014 г. была запущена программа вакцинации против ротавирусной инфекции с начальным охватом прививками детей раннего возраста 5%, достигнув охвата иммунизацией 61% в 2017 г. На 23875 введенных доз РВ5 нежелательных явлений после иммунизации не зарегистрировано, не отмечено ни одного эпизода кишечной инвагинации, продемонстрировано снижение госпитализаций детей, привитых в 2015–2016 гг.: на первом году жизни — в 3,2 раза, на 2–3-м году жизни — в 3,4, через 3 года после вакцинации — в 2,2 раза [неопубликованные данные].

В 2015 г. вакцинопрофилактика РВИ с применением РВ5 началась в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО-Югра). Доля вакцинированных детей от общего числа детей первого года жизни составила в Нижневартовске 4,9%, в Сургуте — 5,8%, в Нягани — 21,7%, в Ханты-Мансийске — 43,7%. Более половины детей получали РВ5 совместно с другими вакцинами календаря прививок (АКДС, ИПВ, ПКВ, вакцина против гемофильной инфекции типа *b*, вакцина против гепатита В). Ожидаемые нежелательные явления после иммунизации (повышение температуры, беспокойство, нарушение стула и др.) при применении РВ5 совместно с другими прививками НКПП были зарегистрированы в 11,9% случаев, что сопоставимо с удельным весом поствакцинальных реакций при иммунизации другими педиатрическими вакцинами календаря без РВ5 (11,4%). В случае иммунизации только РВ5 поствакцинальные реакции возникли лишь в 1,5% случаев. Поствакцинальных осложнений и случаев развития кишечной инвагинации не зарегистрировано. Из 1058 вакцинированных детей 18 заболели ОКИ в течение первого года после вакцинации, в частности отмечены 2 случая РВИ, 6 эпизодов бактериальных ОКИ, 1 — норовирусной инфекции, 9 — ОКИ неуточненной

этиологии. Из 18 больных госпитализированы трое, 15 находились на амбулаторном лечении [16].

Таким образом, эффективность и безопасность РВ5 подтверждены в РФ в реальной клинической практике.

По результатам обсуждения обозначены основные положения резолюции

1. Ротавирус остается одним из ведущих возбудителей в структуре ОКИ у детей раннего возраста. Объемы иммунизации против РВИ, ограниченные исключительно региональными программами, в РФ не позволяют существенно повлиять на эпидемический процесс РВИ и на уровень заболеваемости в масштабах страны.
2. Внедрение ротавирусной вакцинации в НКПП РФ должно стать одной из приоритетных задач развития отечественного здравоохранения.
3. Для целей национальной программы иммунизации против ротавирусной инфекции в целях максимального снижения риска развития нежелательных явлений после иммунизации следует осуществлять выбор лекарственных иммунобиологических препаратов с подтвержденной эффективностью и безопасностью (в том числе и на российской популяции), особенно в отношении развития случаев такого специфического поствакцинального осложнения, как кишечная инвагинация.
4. К настоящему моменту в РФ и за рубежом накоплен значительный опыт применения пентавалентной реассортантной ротавирусной вакцины (РВ5), подтверждены высокая профилактическая эффективность препарата в российской детской популяции и высокий уровень безопасности. РВ5 является оптимальным препаратом выбора для нужд национальной программы иммунизации вследствие подтвержденной эффективности и безопасности среди российских детей, а также с учетом соответствия состава вакцины спектру циркулирующих генотипов ротавирусов на территории РФ.
5. При включении ротавирусной вакцинации в НКПП РФ следует учитывать возможность совмещения РВ5 с большинством вакцин НКПП. Учитывая ограниченные возрастом младенца возможности проведения иммунизации против РВИ, первую дозу РВ5 следует рекомендовать в возрасте 2 мес жизни в сочетании с пневмококковой конъюгированной вакциной, вторую дозу — в возрасте 3 мес одновременно с вакцинами АКДС, ИПВ и вакциной против гемофильной инфекции типа *b* (для групп риска), третью дозу — в возрасте 4,5 мес в сочетании с АКДС, ИПВ, вакциной против гемофильной инфекции типа *b* (для групп риска) и вакциной против гепатита В. Введение РВ5 может сочетаться с цельноклеточной АКДС-вакциной. В проект НКПП следует включить указания на жесткие временные ограничения по введению ротавирусной вакцины (начало иммунизации в возрасте 6–12 нед жизни, интервал между введениями 4–10 нед, завершение курса вакцинации до достижения возраста 32 нед).
6. При вакцинации недоношенных детей следует учитывать срок гестации (не менее 25 нед), паспортный возраст (не менее 6 нед). Вакцинацию следует проводить в день выписки из стационара либо как можно скорее после нее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2017 godu». (In Russ.)] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145. Ссылка активна на 20.06.2019.
2. Gervasi G, Capanna A, Mita V, et al. Nosocomial rotavirus infection: an up to date evaluation of European studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2413–2418. doi: 10.1080/21645515.2016.1183858.
3. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):957–984. doi: 10.1007/s00103-013-1777-3.
4. Воробьева М.А., Краснов В.В., Сидоренкова Е.В., и др. Случай серозного менингита ротавирусной этиологии у четырехлетнего ребенка // *Детские инфекции.* — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 60–63. [Vorobyeva MA, Krasnov VV, Sidorenkova EV, et al. The case of serous meningitis rotavirus etiology in a four-year-old child. *Children's Infections.* 2017;16(2):60–63. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-60-63.
5. Dickey M, Jamison L, Michaud L, et al. Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):318–321. doi: 10.1097/INF.0b013e31818ddbe9.
6. Heyse JF, Kuter BJ, Dallas MJ, Heaton P; REST Study Team. Evaluating the safety of a rotavirus vaccine: the REST of the story. *Clin Trials.* 2008;5(2):131–139. doi: 10.1177/1740774508090507.
7. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354(1):23–33.
8. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):11–22.
9. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in niger. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1121–1130. doi: 10.1056/NEJMoa1609462.
10. Kulkarni PS, Desai S, Tewari T, et al. A randomized Phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine.* 2017;35(45):6228–6237. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.014.
11. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2136–2143. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62630-6.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Список изменяющих документов в ред. Приказа Минздрава России от 16.06.2016 № 370н). [Presidential Order Ministry of Health № 125н «Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» (Spisok izmenyayushchikh dokumentov v red. Prikaza Minzdrava Rossii ot 16.06.2016 № 370n) dated 2014 March 21 (In Russ.)] Доступно по: <https://docplayer.ru/43843685-Ministerstvo-zdravoohraneniya-rossiyskoj-federacii-prikaz-ot-21-marta-2014-g-n-125n.html>. Ссылка активна на 20.06.2019.
13. Мартынова Г.П., Южакова А.Г., Соловьева И.А., Третьяков А.П. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости // *Фарматека.* — 2016. — № 11. — С. 45–50. [Martynova GP, Yuzhakova AG, Solovieva IA, Tretyakov AP. Rotavirus infection in children of Krasnoyarsk region: first steps to reduce the incidence. *Farmateka.* 2016;(11):45–50. (In Russ.)]
14. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Дубинина О.А., и др. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области // *Фарматека.* — 2016. — № 11. — С. 106–111. [Rychkova OA, Kazakevich NV, Dubinina OA, et al. Prevention of rotavirus infection: the way of expansion of the regional vaccination program in Tyumen region. *Farmateka.* 2016;(11):106–111. (In Russ.)]
15. Смирнова С.С., Голубкова А.А., Колтунов С.В. Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 68–73. [Smirnova SS, Golubkova AA, Koltunov SV. Experience of vaccination against rotavirus gastroenteritis in the Sverdlovsk region. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2018;17(3):68–73. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73.
16. Гирина А.А., Курганская А.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики ротавирусной инфекции у детей в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре // *Инфекционные болезни.* — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 87–92. [Girina AA, Kurganskaya AYU. A clinico-epidemiological characteristic and possibilities of preventing rotavirus infection in children of the Khanty-Mansi Autonomous Area-Yugra. *Infectious diseases.* 2018;16(1):87–92. (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-87-92.



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

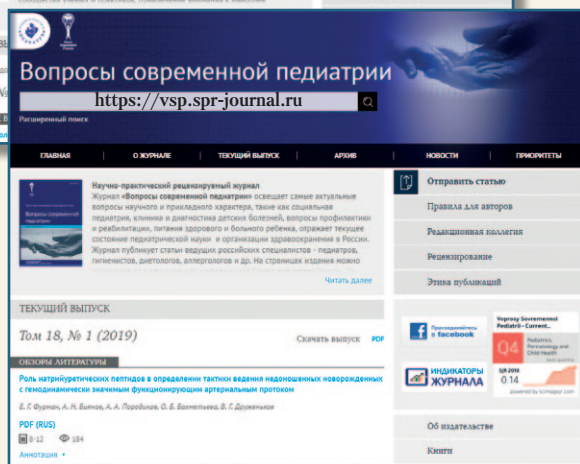
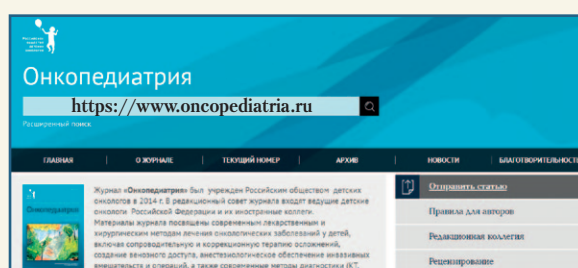
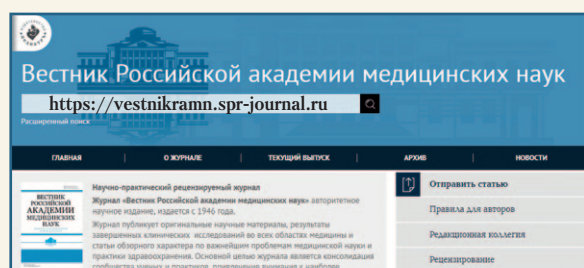
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

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



+7 (916) 650-01-27
+7 (499) 132-02-07

✉ sales@spr-journal.ru

🌐 www.spr-journal.ru



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 2018–2027гг.», 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

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1. Телефон: +7 (916) 650-01-27, e-mail: sales@spr-journal.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.

Извещение	Форма №ПД-4 ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4 ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

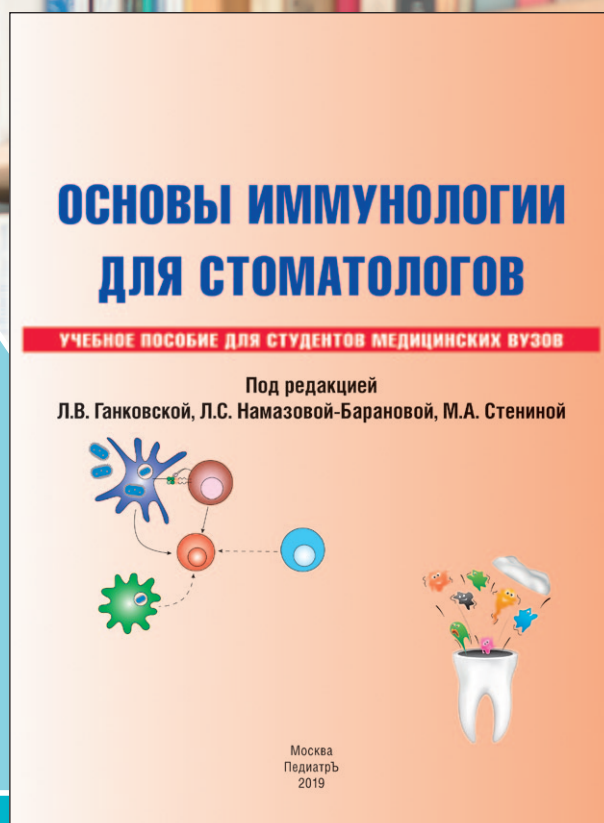
Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@spr-journal.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.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.



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»

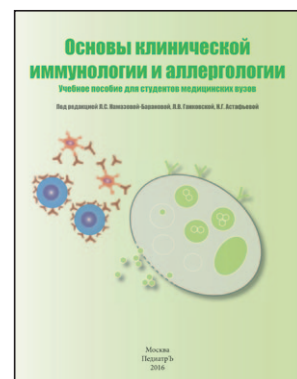
E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27.
Вильма Саакян

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





Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «Педиатр»

Серия «Болезни детского возраста от А до Я». Основана в 2012 году.



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

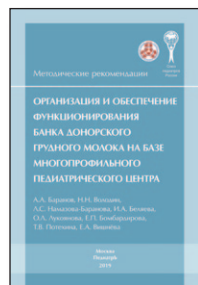
Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С.

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.