



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 / № 6



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



Уважаемые читатели!

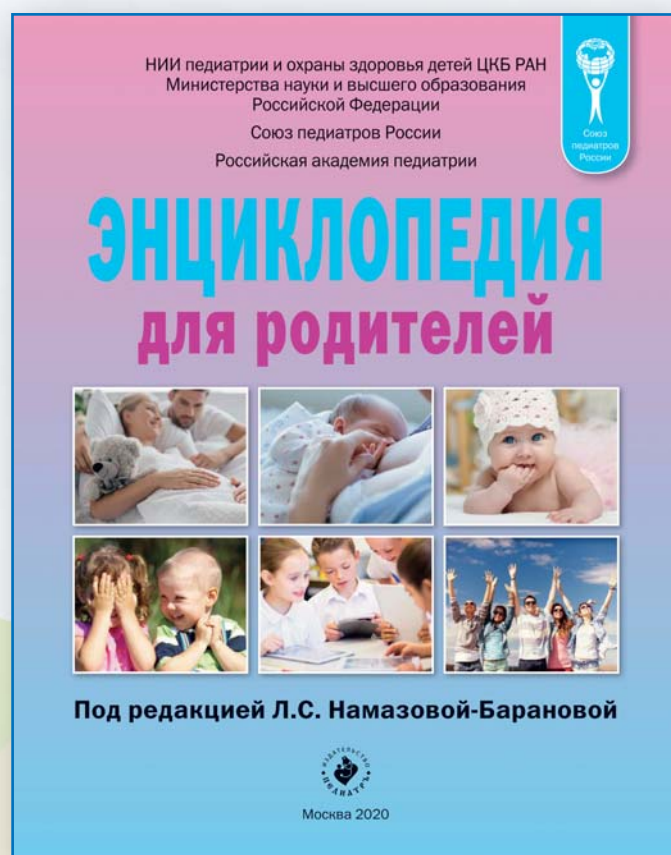
Союз педиатров России объединил ведущих практических врачей и ученых страны для написания данной энциклопедии.

В книге представлена информация для будущих мам и пап, даны рекомендации по подготовке к появлению в семье младенца, подробно освещаются советы по уходу за ребенком, рекомендации по питанию, болезням детского возраста и их лечению.

Вы научитесь определять, когда можно обойтись без помощи доктора, а когда требуется врачебная помощь. Найдете информацию о том, как помочь ребенку в неотложной ситуации, и как распознать, что такая ситуация сложилась. Помимо этого, в книге изложены практические приемы психологической поддержки ребенка в трудной ситуации.

Интернет-зависимость, вредные привычки, половое воспитание — это только малая часть актуальных проблем, затронутых авторами. Энциклопедия будет полезна не только настоящим и будущим родителям, но и врачам-педиатрам, а также студентам медицинских вузов.

Книгу можно приобрести на сайте
www.spr-journal.ru



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

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

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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.

405

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 6

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 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева
416 ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ: ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ, ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- А.С. Кузякина, М.В. Авксентьева
424 ПРАКТИКА ОКАЗАНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, НУЖДАЮЩИМСЯ В ПРОТЕЗИРОВАНИИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОПРОС РОДИТЕЛЕЙ
- Н.А. Любимова, И.В. Фридман, О.В. Голева, Л.С. Сорокина, Р.К. Раупов, Р.В. Идрисова, С.М. Харит, М.М. Костик
435 СОХРАННОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ КОРИ, КРАСНУХИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА, ГЕПАТИТА В И ДИФТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ПЛАНОВО ИММУНИЗИРОВАННЫХ В ВОЗРАСТЕ ДО 2 ЛЕТ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов
442 ОТКЛОНЕНИЯ ВИТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ С НИЗКИМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА (ПО ШКАЛЕ РІМЗ): РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Т.В. Габруская, Я.В. Панютина, М.О. Ревнова, М.М. Костик
452 ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА ГИПОФОСФАТАЗИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- Н.Т. Гарипова, М.М. Карабахцян, Л.С. Сорокина, М.М. Костик
458 ГРАВИТАЦИОННАЯ ЭРИТЕМА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
- Т.А. Крючкова
462 КИСТА ПРАВОГО ЛЕГКОГО У РЕБЕНКА С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- И.В. Михеева, М.А. Михеева
470 ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОКЛЮША ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
- Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов
478 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПИОДЕРМИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Журкова, Е.Ю. Захарова, Г.В. Ревуненков, Т.В. Лобжанидзе, М.А. Бабайкина
485 МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 491 РЕЗОЛЮЦИЯ ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «ВЕТРЯНАЯ ОСПА: СЕРЬЕЗНАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ УГРОЗА ДЛЯ РФ, КОТОРАЯ МОЖЕТ БЫТЬ ПРЕДОТВРАЩЕНА ВАКЦИНАЦИЕЙ» 7 ДЕКАБРЯ 2019 г.**

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.

407

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 6

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 / № 6

CONTENT

LITERATURE REVIEW

- Dmitriy V. Pechkurov, Alena A. Tyazheva
416 CHRONIC DIARRHEA IN CHILDREN: CAUSES, MECHANISMS, PRIMARY DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

ORIGINAL ARTICLES

- Alina S. Kuzyakina, Maria V. Avxentyeva
424 PRACTICE AND CHALLENGES OF REHABILITATION TREATMENT FOR CHILDREN IN NEED OF UPPER LIMB PROSTHETICS: PARENTS SURVEY
- Natalia A. Lybimova, Irina V. Fridman, Olga V. Goleva, Lubov S. Sorokina, Rinat K. Raupov, Rena V. Idrisova, Susanna M. Kharit, Mikhail M. Kostik
435 PRESERVATION OF POSTVACCINAL IMMUNITY TO MEASLES, RUBELLA, PAROTITIS, HEPATITIS B AND DIPHTHERIA IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WHO UNDERGONE PLANNED IMMUNIZATION UNDER THE AGE OF TWO: PRELIMINARY RESULTS OF CROSS-SECTIONAL STUDY
- Dmitry V. Prometnoy, Yuriy S. Aleksandrovich, Konstantin V. Pshenishnov
442 VITAL DEVIATIONS IN PATIENTS OF INTENSIVE CARE UNIT WITH LOW AND HIGH RISK OF MORTALITY (PIM3 SCORE): RETROSPECTIVE COHORT STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- Tatyana V. Gabrusskaya, Yana V. Panutina, Maria O. Revnova, Mikhail M. Kostik
452 INFANTILE HYPOPHOSPHATASIA: CLINICAL CASE
- Nina T. Garipova, Mariam M. Gharabaghtsyan, Lubov S. Sorokina, Mikhail M. Kostik
458 GRAVITATIONAL ERYTHEMA: CASE STUDY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
- Tatyana A. Kryuchkova
462 RIGHT PULMONARY CYST IN THE CHILD WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE: CLINICAL CASE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Irina V. Mikheeva, Marina A. Mikheeva
470 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF REVACCINATION AGAINST PERTUSSIS IN PRESCHOOL CHILDREN
- Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman A. Ivanov
478 FEATURES AND BASIC APPROACHES TO PYODERMA TOPICAL TREATMENT IN CHILDREN

A DOCTOR'S AID

- Nato D. Vashakmadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Zhurkova, Ekaterina Yu. Zakharova, Grigory V. Revunenko, Tina V. Lobjanidze, Marina A. Babaikina
485 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II: ENZYME REPLACEMENT THERAPY EFFICIENCY

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 491 RESOLUTION OF THE EXPERT FORUM OF RUSSIAN FEDERATION "CHICKENPOX: SERIOUS INFECTION IN RUSSIAN FEDERATION, WHICH CAN BE PREVENTED DUE TO VACCINATION" DECEMBER 7, 2019**



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. Гигантоклеточный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язва 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, 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, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

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



RU/ACTE/1812/005

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³
Дупиксент® (дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480 мл**

к **52 неделе** по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*4}

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами, в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12-17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.05.0717a Декабрь 2019

SANOFI GENZYME

Дупиксент® (дупилумаб)

Фуцидин®

(фузидовая кислота)

Фуцидин® – эффективный топический антибиотик для лечения пиодермий у взрослых и детей¹

Единственный топический антибиотик в форме крема²

Разрешен с рождения³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФУЦИДИН®

Регистрационное удостоверение: П N011114/02, П N011114/03. **МНН:** фузидовая кислота. **Лекарственная форма:** мазь для наружного применения, 2%; крем для наружного применения, 2%. **Показания к применению:** кожные инфекции, вызванные бактериями, чувствительными к фузидовой кислоте. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. **С осторожностью:** беременность, период лактации. **Способ применения и дозы:** наружно. У взрослых и детей до 18 лет Фуцидин® наносят на пораженные участки кожи тонким слоем 3-4 раза в день. При использовании марлевых повязок частота нанесения может быть уменьшена до 1-2 раз в день. Продолжительность лечения зависит от формы и тяжести заболевания и в среднем составляет 7-14 дней. **Побочное действие:** нечасто: сыпь, раздражение кожи, включая боль, чувство жжения, покалывания, зуд, сухость кожи, контактный дерматит. **Особые указания:** не наносить Фуцидин® на кожу в области глаз. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.



MAT-24592

Ссылки:

1. Schofer H et al, Eur J Dermatol 2010 20(1): 6-15. 2. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Фуцидин® мазь и крем для наружного применения П N011114/02 и П N011114/03.

столбняк
дифтерия
АдС

коклюш
Бк = АДАСЕЛЬ

От
производителя
ПЕНТАКСИМ®6

Первая в России комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых



Включает **уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина** и **бесклеточного коклюшного компонента**, столбнячный компонент, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым¹

Может использоваться для ревакцинации против дифтерии и столбняка в 6-7 и 14 лет в соответствии со сроками **Национального календаря прививок** и для дополнительной защиты против коклюша^{1,2,3}

Можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша **доказали свою эпидемиологическую эффективность** в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах⁴

Продemonстрировала **хороший профиль безопасности и иммуногенности** в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ¹

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Адасель [вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная]. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный – 5 Лf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный – 2 Лf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный – 2,5 мкг; филаментозный гематоглинин (ФГА), адсорбированный – 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные – 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный – 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определяли на основании следующих критериев: очень часто (≥ 10%; «оч»), часто (≥ 1% до < 10%; «ч»), редко (≥ 0,1% до < 1%; «р»), очень редко (< 0,1%; «вр»). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота,² диарея, анорексия,² миалгия,^{2,3} боль в мышцах или мышечная слабость,^{2,3} отеки в области суставов,^{2,3} общее недомогание, озноб,² «Ч»: лихорадка, тошнота,¹ рвота, кожная сыпь, миалгия,¹ боль в мышцах или мышечная слабость,¹ отеки в области суставов,¹ озноб,^{1,3} увеличение подмышечных лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечалась в следующих возрастных группах: ¹ – дети, ² – подростки, ³ – взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

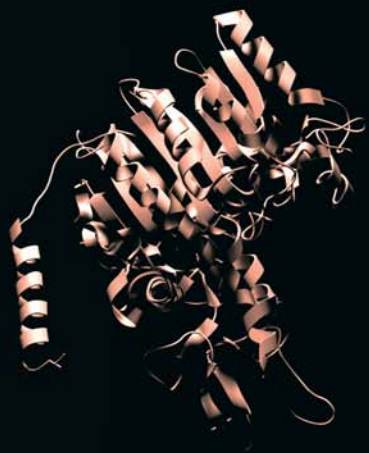
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

1. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями)». 4. Zepp F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. 5. Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccineshopcanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛП-005121/08 от 30.03.2018.

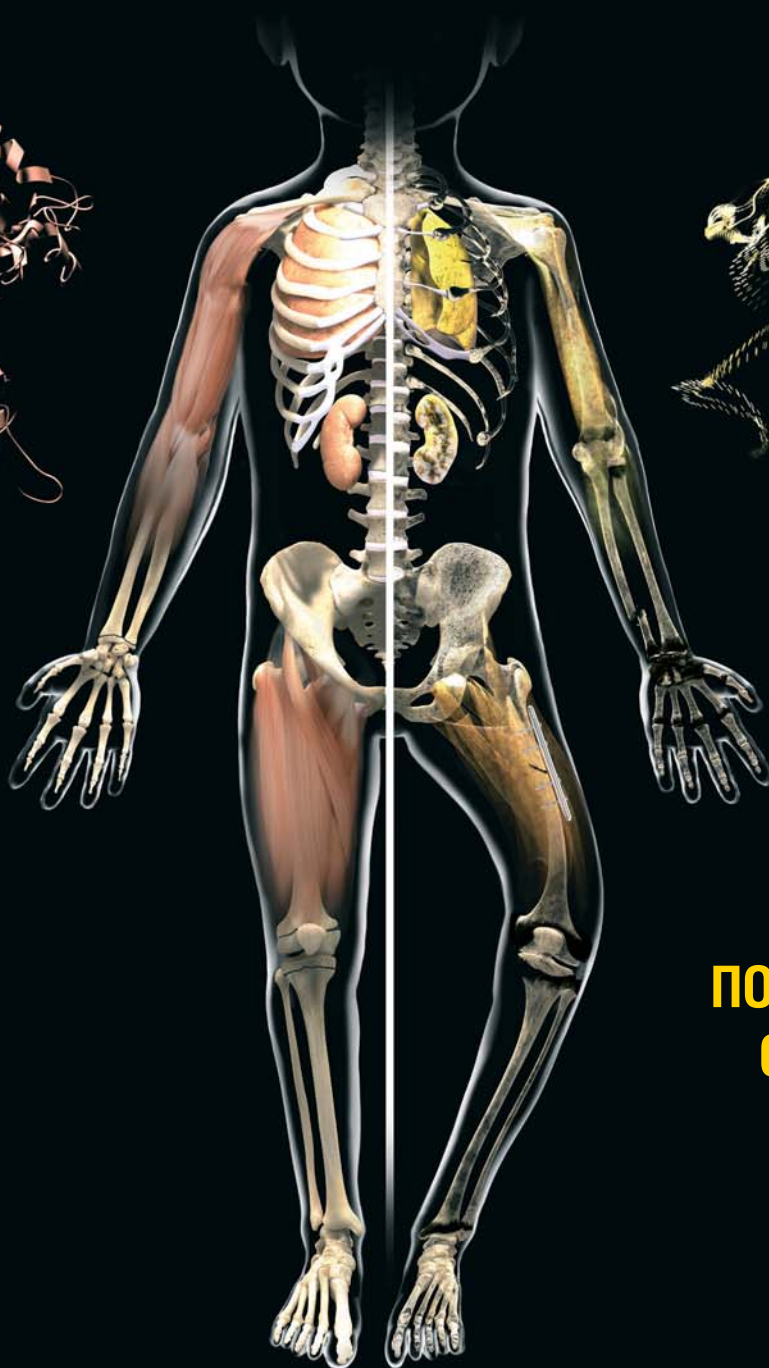
privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

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



**ЖИЗНЕННО
ВАЖНЫЙ
ФЕРМЕНТ**



**ДЕФИЦИТ
ФЕРМЕНТА
ПОТЕНЦИАЛЬНО
СМЕРТЕЛЕН**

ПРИ ГИПОФОСФАТАЗИИ ДЕФИЦИТ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

ПРИВОДИТ К РАЗРУШЕНИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ,
ПОВРЕЖДЕНИЮ ДРУГИХ ОРГАНОВ И, ВОЗМОЖНО, К СМЕРТИ^{1, 2}

Узнайте больше на hypophosphatasia.ru

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. Principles of Bone Biology. Vol 1. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598. 2. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia – a clinical and histological analysis. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675.

ООО «Сви́кс Биофарма»
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4

Swixx  **BioPharma**
Современные препараты доступны для всех

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба*
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

*Отчет о клиническом исследовании III фазы, № ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.



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

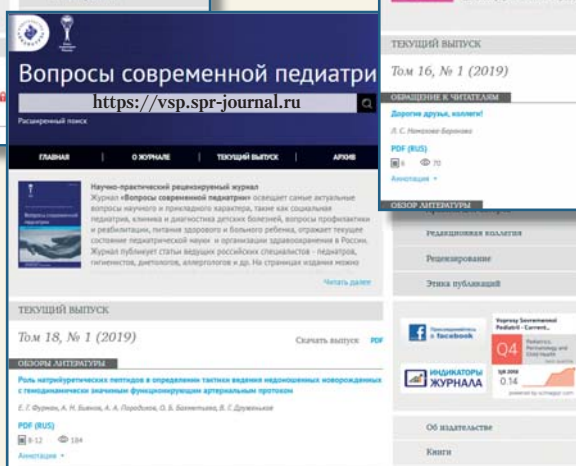
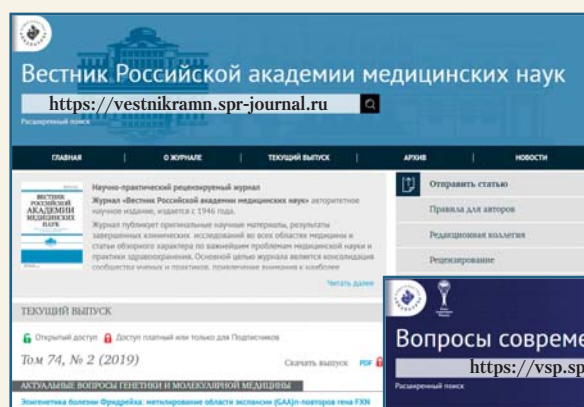
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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



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

✉ sales@spr-journal.ru

🌐 www.spr-journal.ru

Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению

Контактная информация:

Печкуров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 959-45-11, e-mail: dmpechkurov@yandex.ru

Статья поступила: 20.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Проблема хронической диареи является актуальной именно в детском возрасте в связи с распространенностью, широким спектром причин, гетерогенностью патогенетических механизмов и клинических проявлений. В настоящее время нет общепринятого алгоритма обследования пациентов с хронической диареей. Это зачастую затрудняет постановку диагноза, своевременное назначение лечения, что приводит к снижению качества жизни пациентов. В обзоре приведены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и диагностических подходах при хронической диарее у детей. Рассматриваются вопросы структуры и принципы лечения заболеваний, проявляющихся у детей с хронической диареей.

Ключевые слова: хроническая диарея, дети, мальабсорбция, распространенность, патогенез, диагностика.

(Для цитирования: Печкуров Д. В., Тяжева А. А. Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 416–423. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2061)

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая диарея в настоящее время привлекает наибольший интерес исследователей и врачей, так как представляет собой характерный симптом более чем сотни заболеваний, гетерогенна по патогенезу и клиническим проявлениям. Наличие хронической диареи, как правило, свидетельствует об отягощенном соматическом фоне и требует ступенчатого подхода к диагностике на различных этапах оказания медицинской помощи [1].

Показано, что хроническая диарея в детском возрасте приводит к формированию ограничительного поведения и характеризуется как «социальный дискомфорт», что приводит к резкому снижению качества жизни пациентов. Такие дети труднее адаптируются к новым условиям, у них возникают затруднения в общении, нередко они имеют нарушения сна [2]. Кроме того, хроническая диарея ассоциируется с синдромом нарушенного кишечного всасывания основных нутриентов, в связи с чем

у детей могут развиваться гипотрофия, трофические изменения кожи и придатков, полигиповитаминоз, остеопороз, снижение резистентности, полигландулярная недостаточность [3].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, диарея — это жидкий или водянистый стул ≥ 3 раз/сут или чаще обычного для конкретного человека [4]. Некоторые специалисты предлагают определять диарею не только по частоте и консистенции стула, но и по его объему или весу [5, 6]. Консистенция стула обусловлена его влагоудерживающей способностью, т.е. количеством несвязанной «свободной» воды, что, возможно, наилучшим образом определяет диарею. Считается, что нормальный вес стула не должен превышать 10 г/кг массы тела у детей раннего возраста [7, 8] и 200 г/сут у взрослых [7]. Однако в клинической практике такая оценка может оказаться трудновыполнимой, поэтому для описания нарушений стула рекомендуется

Dmitriy V. Pechkurov, Alena A. Tyazheva

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Chronic Diarrhea in Children: Causes, Mechanisms, Primary Diagnostics and Management

The chronic diarrhea is pretty relevant problem in children due to its incidence, wide range of causes, heterogeneity of pathogenetic mechanisms and clinical manifestations. Meantime there is no common algorithm for screening of such patients with chronic diarrhea. This usually aggravates the diagnosis, timely treatment, and finally decreases patient quality of life. This review provides updated data on etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnostic approaches of chronic diarrhea in children. Issues of structure and management of different diseases manifested in children with chronic diarrhea are considered.

Key words: chronic diarrhea, children, malabsorption, incidence, pathogenesis, diagnostics.

(For citation: Pechkurov Dmitriy V., Tyazheva Alena A. Chronic Diarrhea in Children: Causes, Mechanisms, Primary Diagnostics and Management. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (6): 416–423. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2061)

использовать Бристольскую шкалу, при которой жидкий стул соответствует 5-му типу и выше [9]. Кроме того, важно обращать внимание на характер стула (водянистый, пенистый, жирный) и присутствие патологических примесей (слизь, кровь, непереваренные остатки пищи).

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Классификация

По течению выделяют острую, персистирующую и хроническую диарею [4]. Как правило, временные рамки острой диареи ограничиваются двумя неделями [4], персистирующей диареи, которая рассматривается как промежуточная форма между острой и хронической, — от 14–28 до 30 сут [10]. Большинство европейских гастроэнтерологических сообществ определяют хроническую диарею как длящуюся более 4 нед [5]; Североамериканское общество инфекционных болезней считает, что хроническому течению соответствует продолжительность диареи от 30 сут [11, 12]. Отечественные специалисты предлагают рассматривать диарею как хроническую при длительности от 3 нед [13, 14].

Эпидемиология

Как в мире, так и в России чаще регистрируется острая диарея, характерная для острых кишечных инфекций: в целом ежегодно регистрируется до 180 млн случаев этого заболевания [4], из них около 700 тыс. — на территории России [1, 8], при этом 60% случаев приходится на долю детей [4, 15]. Некоторые авторы указывают, что в общем показателе заболеваемости взрослых в европейской популяции хроническая диарея составляет 7–14% [7], в мире — 3–20% [5, 16]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2002 г. диареей были обусловлены 13,2% случаев смерти в детском возрасте, половина из которых наступила в результате ее хронического течения [17].

Нозологическая структура заболеваний, протекающих с хронической диареей, различается по данным разных авторов. Имеются сообщения [13] о преобладании у детей в возрасте от 1 года до 6 лет случаев лямблиоза (40%) и аллергической энтеропатии (35%), реже причиной хронической диареи является мальабсорбция углеводов — фруктозы (21%), лактозы (5%), сахарозы и мальтозы (1,6%). В структуре заболеваний указаны также целиакия (14,5%) и в равной степени воспалительные заболевания кишечника и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (по 1,6%) [13]. Согласно другим сведениям, причинами хронической диареи в детском возрасте являются перенесенные острые кишечные инфекции (42%), лактазная недостаточность (29%), гастроинтестинальная форма пищевой аллергии (16%), целиакия (6%); значительно реже — воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит (2,6%) и болезнь Крона (0,6%) [18].

Патогенез

Трансформации острой диареи в хроническую после перенесенных острых кишечных инфекций может способствовать отягощенный преморбидный фон: гипотрофия, иммунодефицитные состояния, дефицит микронутриентов и неадекватная терапия острого процесса [4]. Нарушения биоценоза при острых кишечных инфекциях и паразитарных инвазиях приводят к формированию воспаления слизистой оболочки кишечника с расстройством его двигательной, пищеварительной и сорбционной функций [15]. Все это способствует нарушению висцеральной чувствительности, развитию мальабсорбции желчных

кислот, ускоренному кишечному транзиту и повышению проницаемости кишечной стенки [19]. При длительном воспалении слизистой оболочки кишечника развивается ее атрофия, что усугубляет нарушения пищеварения [13]. С синдромом хронической диареи протекает и широкий круг редких заболеваний: в частности, первичные иммунодефицитные состояния; врожденная мальабсорбция желчных кислот, глюкозы-галактозы; хлоридная, натриевая диарея; энтеропатический акродерматит; аномалии энтероцитов (атрофия микроворсин или интестинальная эпителиальная дисплазия) [13].

По уровню поражения выделяют тонко- и толстокишечную диарею. Частый или скудный стул с болезненными позывами к дефекации указывает на поражение ректосигмоидального отдела толстой кишки. Водянистый стул большого объема с остатками непереваренной пищи указывает на наличие патологического процесса в тонкой кишке или, что реже, в проксимальной части толстой кишки [20]. Кроме того, хроническую диарею по характеру стула предлагается подразделять на воспалительную, водянистую и жировую [21]. Такой подход, по нашему мнению, условен, тем не менее его использование позволяет сужать дифференциально-диагностический поиск и выбор патогенетической терапии [13].

По патофизиологическим механизмам развития можно выделить четыре основных типа диареи — осмотическую, секреторную, экссудативную и диарею, связанную с нарушением моторики [8, 11]. При хронической диарее может иметь место сочетание разных патогенетических механизмов, однако ведущим является один из вышеперечисленных [22].

Согласно руководству Американской академии педиатрии, *осмотическая диарея* характеризуется накоплением в просвете кишечника осмотически активных веществ, чаще углеводов, воды и натрия. Клинически такой тип диареи характеризуется полифекацией, высокой осмолярностью стула, повышением концентрации короткоцепочечных жирных кислот, незначительными потерями электролитов, низкими значениями pH кала [23]. Классическим примером механизма развития осмотической диареи является нарушение расщепления и всасывания углеводов — лактозы, фруктозы, глюкозы-галактозы [7]. Такой же механизм диареи присущ экзокринной недостаточности поджелудочной железы, заболеваниям печени, иммунодефицитам и некоторым другим состояниям [13]. Осмотическая диарея купируется, когда перестают поступать осмотически активные вещества (например, при лактазной недостаточности на безлактозной диете) [8].

Секреторный механизм диареи развивается при избыточной секреции жидкости в просвете кишечника и солей натрия и калия, при этом снижается их обратное всасывание. По мнению А. Парфенова и соавт. [24], это обусловлено активностью системы аденилатциклазы под действием бактериальных и гормональных секреторных агентов (экзотоксины, простагландины, серотонин, кальцитонин). Этот тип диареи проявляется обильным водянистым стулом со значительными электролитными потерями (натрия, калия, хлора), быстрым развитием экзикоза и метаболического ацидоза [14]. Чаще секреторная диарея развивается при острых кишечных инфекциях вирусной этиологии [15]. В качестве примера можно привести врожденную хлоридную или натриевую диарею, диарею при мальабсорбции желчных кислот [5]. Хлоридная диарея характеризуется повышением концентрации в кале ионов хлора, натриевая диарея — повышением содержания ионов натрия.

Тяжелая диарея с преобладанием секреторного компонента, потерей большого количества плазменного белка характерна для врожденных аномалий энтероцитов. Важным отличием секреторной диареи является отсутствие эффекта от голодания [5].

Экссудативная диарея развивается при воспалительных заболеваниях кишечника и сопровождается повреждением эпителия вплоть до формирования язв и крипт-абсцессов [5, 7]. При таком повреждении вторично присоединяются и другие механизмы диареи — осмоларный тип и нарушение моторики кишечника [23]. В результате воспаления слизистой оболочки кишечника нарушается всасывание питательных веществ, что в свою очередь создает осмотический градиент давления в просвете кишки [7, 23]. С другой стороны, хроническое воспаление приводит к нарушению моторной функции кишечника вследствие вовлечения энтеральной нервной системы в патологический процесс [24]. Экссудативный механизм диареи типичен для таких заболеваний, как целиакия, болезнь Крона и язвенный колит [13].

Хроническая диарея, обусловленная нарушением моторики кишечника, характерна для синдрома избыточного бактериального роста и синдрома раздраженного кишечника [21]. В этом случае ускорение транзита кишечного содержимого развивается из-за избыточной гормональной (серотонин, простагландины, секретин, панкреозимин, гастрин, мотилин) и нейрогенной стимуляции, приводящей к увеличению внутрикишечного давления [2]. В клинической картине такого типа диареи присутствует необильный жидкий или кашицеобразный стул, чаще сразу после приема пищи, преимущественно в утренние часы, при этом может отмечаться примесь слизи [7]. Кроме этого, диарея, связанная с нарушением моторики, сопровождается схваткообразной болью в животе перед актом дефекации, ослабевающей после него.

Зарубежные ученые выделяют такую форму хронической диареи, как неспецифическая диарея подростков (chronic nonspecific diarrhea), имеющую в своей основе гормональные изменения или погрешности в питании, характерные для этого возраста, а именно употребление чрезмерно большого количества соков или подслащенных напитков (лимонады, спортивные напитки) [25, 26]. Кроме того, этот тип хронической диареи может развиваться при применении ряда лекарственных средств (более 600 наименований), в частности слабительных, антацидов, содержащих соли магния, антибиотиков, цитостатиков, препаратов железа [22].

Диагностика

При первичном обращении пациента с диареей важно определить, является ли последняя частью органической или функциональной патологии, обусловлена она неинфекционными или инфекционными причинами, а также предположить возможную ее этиологию.

В связи со сложностью и многогранностью синдрома хронической диареи актуальна разработка алгоритмов дифференциальной диагностики. Эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации рекомендуют начинать диагностический поиск при хронической диарее у взрослых пациентов с детализацией жалоб, анамнестических данных, физического осмотра с оценкой антропометрических параметров и выполнения первичного минимального диагностического обследования [26]. Ряд авторов признает подобный алгоритм целесообразным и при поиске причины хронической диареи у детей [3, 13, 27].

Диагностический поиск причины хронической диареи у детей первого года жизни

Важным дифференциально-диагностическим признаком диареи является возраст ее манифестации. Диарея, появляющаяся с первых дней жизни ребенка, указывает на ее врожденный генез. При отсроченном развитии хроническая диарея имеет часто приобретенный характер, однако существуют заболевания с отсроченной реализацией генетических механизмов развития диарейного синдрома.

Подозревая врожденные заболевания, проявляющиеся хронической диареей, необходимо определить тип диареи — осмотический или секреторный. Один из простых диагностических тестов — прекращение кормления ребенка на короткий срок: купирование или уменьшение степени выраженности симптомов указывает на осмотический тип диареи [8]. Ранний дебют осмотической диареи наблюдается при врожденной лактазной недостаточности у детей на грудном вскармливании или сахарно-изомальтазной недостаточности, если ребенок получает соответствующие заменители грудного молока [27, 28]. Если положительного эффекта от «голодания» не отмечается, то необходимо исключать врожденную хлоридную или натриевую диарею. В этом случае часто определяется отягощенный перинатальный анамнез: внутриутробно определяется полигидрамнион, отмечаются растянутые петли кишечника плода, при этом роды зачастую происходят раньше срока, у новорожденного ребенка отмечается позднее отхождение мекония, при осмотре обращает на себя внимание увеличенный в объеме живот [29]. Хроническая диарея, проявляющаяся в первые месяцы жизни, может указывать на наличие редких генетических болезней с наличием структурных дефектов слизистой оболочки на уровне энтероцитов, микроворсин (IPEX-синдром, врожденная атрофия ворсин, эпителиальная дисплазия) [13, 25]. Вместе с тем некоторые генетически обусловленные варианты хронической диареи, в частности энтеропатический акродерматит, манифестируют во втором полугодии жизни, а мальабсорбция некоторых углеводов, таких как фруктоза и сахароза, может проявиться и в более позднем возрасте [11, 27, 30].

При сборе жалоб необходимо уточнить связь диареи с приемом определенных продуктов питания. Так, лактазная недостаточность характеризуется выраженным ухудшением состояния в течение 30 мин при употреблении молочных продуктов, для сахарозной недостаточности характерно развитие симптоматики при употреблении продуктов, содержащих галактозу и сахарозу. Введение в питание глютеносодержащих продуктов у пациентов с целиакией способствует развитию диареи через 1–1,5 мес [1].

При подозрении на целиакию необходимо дополнительное обследование на догоспитальном этапе. Современным маркером диагностики целиакии является определение антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), эндомизину (EMA) и деамидированным пептидам глиадина. Тест на антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgG характеризуется высокой чувствительностью (98%), но более низкой специфичностью, что связано с возможностью повышения антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, патологией печени и сердечно-сосудистой системы, а также у детей с персистирующей герпетической инфекцией, распространенным атопическим дерматитом [31].

Анализ на антитела к деамидированным пептидам глиадина сопоставим с anti-tTG и EMA по чувствитель-

ности и специфичности, при этом у детей до двухлетнего возраста определение антител к anti-tTG необходимо проводить в сочетании с тестом на антитела к деамидированному пептиду глина. Последующий диагностический поиск должен проводиться при помощи эзофагогастродуоденоскопии, с морфологическим исследованием биоптатов, генетического обследования.

Для определения дальнейшей тактики обследования ребенка с хронической диареей на первом году жизни необходима консультация хирурга-проктолога, иммунолога и других специалистов (рис. 1)

Диагностический поиск причины хронической диареи у детей старше 1 года жизни

При осмотре ребенка с хронической диареей важно обращать внимание на антропометрические параметры, наличие высыпаний, локализацию и характер боли в животе. Диарея со снижением массы тела и роста в сочетании с поражениями кожи (высыпания по типу экземы, псориаза, а также трещины кожи, эрозии) и алопецией характерна для энтеропатического дерматита [32]. Высыпания, характеризующиеся полиморфной сыпью с отчетливым преобладанием везикулезных и буллезных элементов, в сочетании с хронической диареей могут указывать на сочетание герпетиформного дерма-

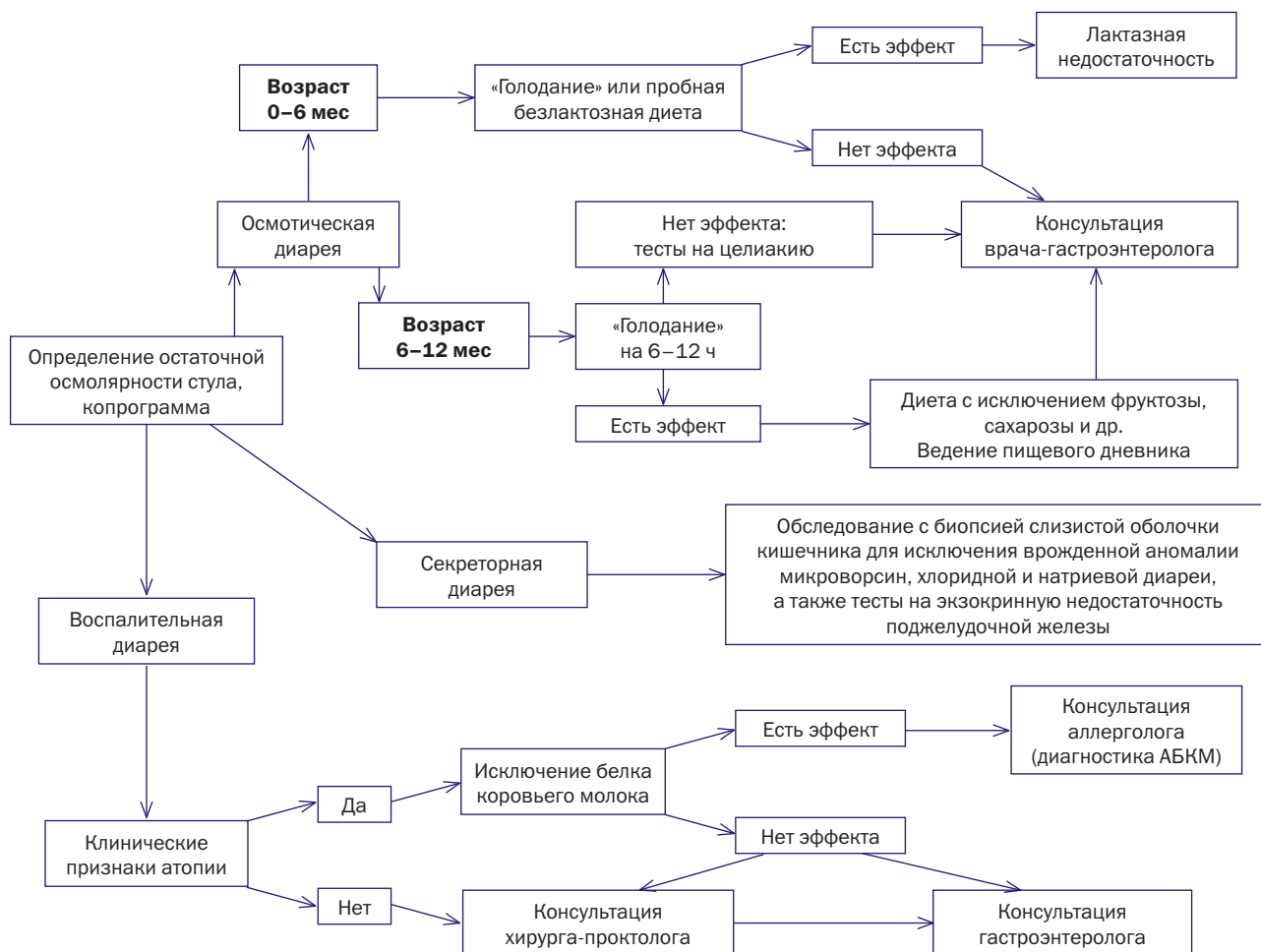
тита Дюринга с целиакией. Приводятся данные о том, что симптомы глютенной энтеропатии имеются у 60–80% больных дерматитом Дюринга [33].

Немаловажное значение в поиске причины хронической диареи имеет изучение генеалогического анамнеза. Отягощенная наследственность по аутоиммунной патологии (сахарный диабет, ревматоидный артрит и др.) указывает на возможное развитие воспалительных заболеваний кишечника как причины хронической диареи [29]. Ухудшение характера стула при стрессовой ситуации характерно для синдрома раздраженного кишечника с диарейным синдромом [28].

Характер диарейного синдрома и наличие патологических примесей позволит сузить диагностический поиск и выбрать дальнейшую тактику обследования. Так, жидкий, водянистый, пенистый стул с кислым запахом характерен для мальабсорбции углеводов [28, 34]. «Жирный» стул отмечается как при нарушениях процессов переваривания, так и всасывания [34]. Стеаторея характерна для экзокринной недостаточности поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита, целиакии [31, 34]. Более редкие причины такой диареи — муковисцидоз, изолированная недостаточность липазы, синдром Швахмана–Даймонда, экссудативная энтеропатия, синдром Пирсона, билиарная атрезия [20]. Диарея

Рис. 1. Алгоритм первичной диагностики при хронической диарее у детей первого года жизни

Fig. 1. Algorithm of primary diagnostics of chronic diarrhea in infants



Примечание. АБКМ — аллергия на белок коровьего молока. Источник: Печкуров Д.В., Тяжева А.А., 2020 (алгоритм разработан авторами).

Note. АБКМ — cow's milk protein allergy. Source: Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., 2020 (algorithm is developed by authors).

со слизью, наличием крови — признак воспалительных изменений кишки, что характерно для воспалительных заболеваний кишечника, аллергии к белкам коровьего молока, постинфекционного энтероколита [10, 19]. Обнаружение в каловых массах большого количества прозрачных или беловатых комков, лент или пленок слизи отражает нарушения функции бокаловидных клеток кишечного эпителия при выраженной деструктуризации муцинов [33]. Примесь крови в кале, видимая невооруженным глазом, возможна при разных клинических ситуациях. Например, алый цвет крови, отмечаемый на туалетной бумаге или поверхности каловых масс, указывает на то, что источник кровотечения локализован в прямой кишке, а прожилки или сгустки крови, перемешанные с каловыми массами, или наличие темной крови со сгустками характеризуют более проксимальное расположение источника. Диарея с большим количеством крови бывает при язвенном колите и инфекционном проктоколите [15, 29]. К редким причинам появления обильной крови в стуле у детей относят васкулит, вызываемый аутоиммунными заболеваниями, в частности узелковым полиартериитом, системной красной волчанкой или синдромом Шегрена [35]. Некоторые лекарственные препараты способны приводить к ишемическому повреждению сегментов толстой кишки. К ним относятся интерферон α , нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные, психотропные и наркотические средства [20]. У детей первых лет жизни прожилки крови в слизи могут появляться при пищевой аллергии, что связано с эозинофильным воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [34].

Следует отметить, что один и тот же этиологический фактор в одном случае может привести к развитию воспалительного процесса в кишечнике, в другом — способствовать развитию секреторного типа диареи. Так, например, при воспалительных заболеваниях кишечника имеет место ферментативная недостаточность двух органов (нарушается пристеночное пищеварение в тонкой кишке и отмечается экзокринная недостаточность поджелудочной железы), что приводит к развитию осмотического типа диареи [22]. Трудности в определении типа диареи возникают и при целиакии в связи с формированием атрофической энтеропатии и нарушением переваривания, всасывания всех нутриентов, включая углеводы [36].

Развитие неустойчивого стула после перенесенной кишечной инфекции или после повторного приема антибактериальных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний указывает на развитие дисбактериоза кишечника [24]. Таков и возможный механизм хронической диареи при иммунодефицитных состояниях, что указывает на необходимость проведения в неясных случаях иммунологического обследования. Кроме того, прием антибактериальных препаратов может привести к развитию диареи, обусловленной инфекцией *Clostridium difficile*, которая может носить рецидивирующий характер и длиться месяцами или годами [30].

На этапе поликлинического обследования больного с хронической диареей необходимо выполнить первичный минимальный объем диагностического поиска с использованием лабораторных методов исследования крови. В рутинный протокол входит развернутый анализ крови, он важен для выявления анемии, изменений содержания лейкоцитов. Такие изменения, как высокая скорость оседания эритроцитов, анемия, лейкоцитоз, обладают высокой специфичностью в диагностике воспалительных заболеваний кишечника [5]. Гиперхромная анемия в сочетании с макроцитозом возникает при нару-

шении всасывания витамина B_{12} в дистальном отделе подвздошной кишки [29].

Базовый скрининг при хронической диарее должен включать биохимический анализ крови. Наличие дефицита железа является чувствительным индикатором патологии тонкой кишки, в частности при целиакии [29]. Для выявления признаков гиповолемии и снижения концентрации минеральных веществ следует определять концентрацию электролитов (кальция, калия, натрия, хлора), азота мочевины и уровня креатинина сыворотки крови. Нарушение кислотно-основного баланса со снижением хлора и калия в сыворотке крови, повышенной экскрецией хлора с калом, развитием алкалоза характерно для врожденной хлоридной диареи, проявляющейся с рождения [37]. Гипопротеинемия в сочетании с экссудативной энтеропатией указывает на нарушение всасывания белков при различных заболеваниях: интестинальной лимфангиэктазии-целиакии, пищевой аллергии, гистиоцитозе [12]. Обязательным является изучение коагулограммы для выявления нарушений свертывания, агрегации тромбоцитов, имеющих большое значение в развитии желудочно-кишечных кровотечений [8, 28].

К доступным лабораторным методам первой линии у детей с хронической диареей относится копрологическое исследование, позволяющее предположить локализацию поражения желудочно-кишечного тракта по характеру изменений состава каловых масс. Стеаторея 1-го типа наблюдается при нарушении гидролиза жиров (характерно для патологии поджелудочной железы), стеаторея 2-го типа — при нарушении абсорбции жиров (характерно для патологии тонкой кишки). При наличии панкреатической недостаточности для уточнения ее степени необходимо определять уровень панкреатической эластазы-1 в кале [28].

Уровень pH кала может предоставить полезные сведения о наличии синдрома мальабсорбции углеводов. При мальабсорбции, когда углеводы достигают бактерий толстой кишки, они ферментируются с образованием короткоцепочечных жирных кислот, большая часть которых всасывается, в результате такой ферментации уровень pH понижается менее 5,5. Усиление процессов бактериального разложения белков при нарушении их всасывания сопровождается образованием аммиака, придающего каловым массам щелочную реакцию [33].

Воспалительный синдром копрологически проявляется слизью, лейкоцитами, эритроцитами. Наиболее точным маркером воспаления является фекальный кальпротектин — белок, продуцируемый нейтрофилами слизистой оболочки кишечника. Высокий уровень кальпротектина отражает активность и распространенность воспаления слизистой оболочки, а также может служить предиктором вероятного обострения заболевания у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом. Кальпротектин стабилен в кале в течение нескольких дней. Чувствительность теста, по различным данным, составляет 67–100%, специфичность — 75–97%. Данный тест можно использовать для различия функциональной и органической причин возникновения диарей [38, 39].

Практически все дети с хронической диареей нуждаются в обследовании на паразитозы, однако применяемые методики микроскопии кала, иммуноферментный анализ на гельминтный комплекс имеют недостаточную диагностическую значимость. Для диагностики лямблиоза более информативны методы определения антигенов в копрофильtrate и полимеразная цепная реакция [40].

Для исключения инфекционной природы заболевания могут применяться бактериологические посевы кала на патогены. С учетом возрастания частоты оппортуни-

стических инфекций у больных обоснована необходимость проведения полимеразной цепной реакции крови и биоптатов слизистой оболочки кишечника для обнаружения ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, вируса простого герпеса и *Varicella zoster* [41].

У здоровых людей колит цитомегаловирусной этиологии обычно протекает бессимптомно или вызывает самостоятельное заболевание, но в то же время может привести к хронической инфекции или состоянию носительства с периодической реактивацией. Реактивация цитомегаловируса часто развивается при тяжелом или стероидрезистентном язвенном колите. У пациентов с цитомегаловирусным колитом могут наблюдаться такие симптомы, как диарея, боль в животе, лихорадка, ректальное кровотечение и потеря веса. Диагностировать цитомегаловирусную инфекцию можно методами иммуноферментного анализа крови, полимеразной цепной

реакции в крови и тканях, гистологически в биопсийном материале. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки при окраске гематоксилином и эозином может выявить типичные включения в эпителии толстой кишки «глаз совы», которые очень специфичны для цитомегаловирусов [42]. На амбулаторном этапе также может быть проведен иммуноферментный анализ, в том числе с целью выявления токсинов *C. difficile* A и B в кале [15].

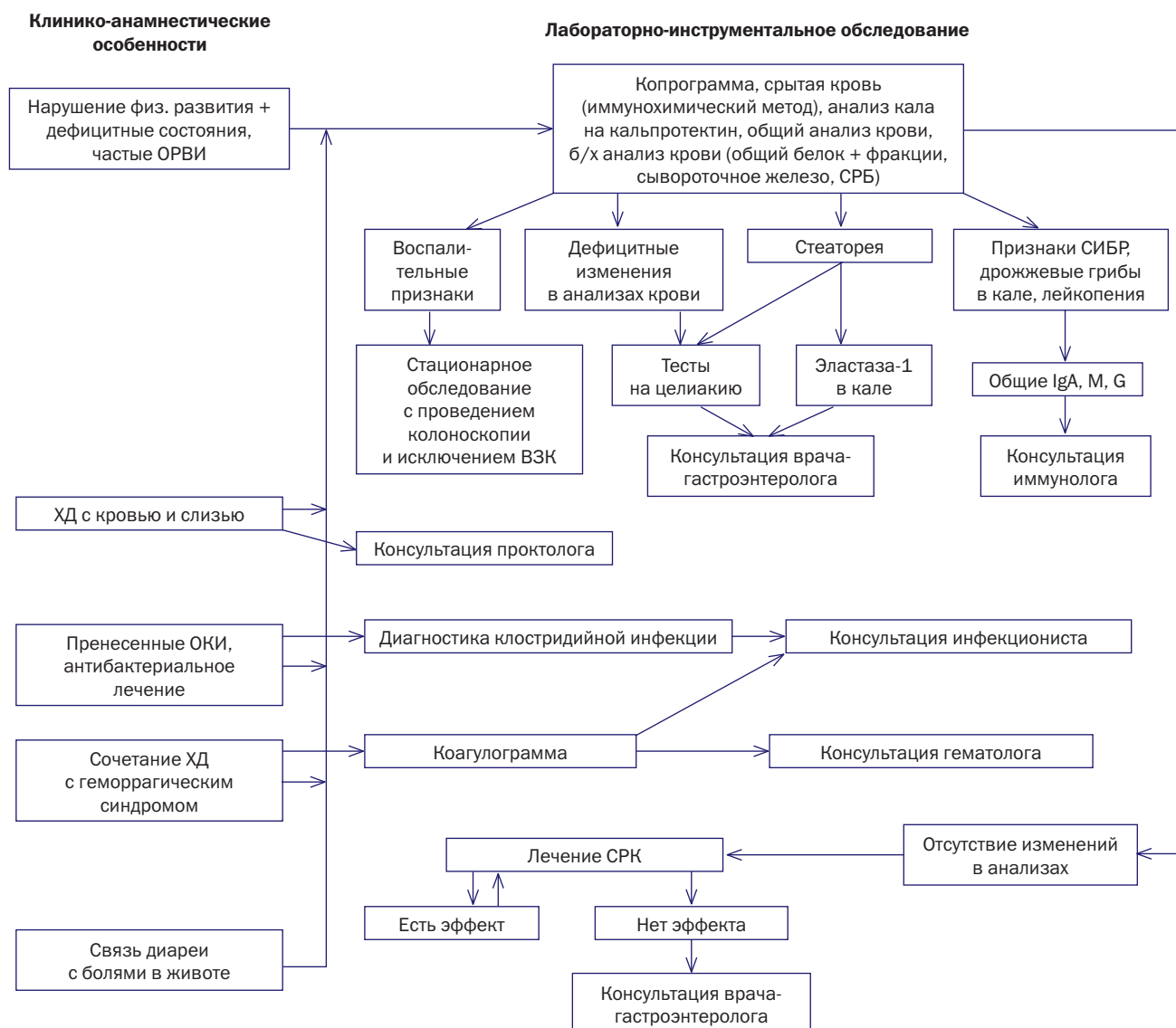
Консультация специалистов — хирурга-проктолога, аллерголога, инфекциониста, гастроэнтеролога — позволяет определить тактику ведения ребенка с хронической диареей. Алгоритм направления к специалистам представлен на рис. 2.

Лечение

Точный нозологический диагноз хронической диареи позволяет конкретизировать стратегию и тактику

Рис. 2. Алгоритм первичной диагностики при хронической диарее у детей старше 1 года

Fig. 2. Algorithm of primary diagnostics of chronic diarrhea in children above 1 y.o.



Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СРБ — С-реактивный белок, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ХД — хроническая диарея, ОКИ — острая кишечная инфекция, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, СРК — синдром раздраженного кишечника. Источник: Печкуров Д.В., Тяжева А.А., 2020 (алгоритм разработан авторами)

Note. ОРВИ — acute respiratory viral infection, СРБ — C-reactive protein, СИБР — bacterial overgrowth syndrome, ХД — chronic diarrhea, ОКИ — acute intestinal infection, ВЗК — inflammatory bowel disease, СРК — irritable bowel syndrome. Source: Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., 2020 (algorithm is developed by authors).

ку лечения. Общеизвестным является системный подход к терапии хронической диареи, который должен быть ориентирован на самые различные звенья патогенеза и включать мероприятия, направленные на нормализацию режима и характера питания, назначение препаратов с высоким уровнем безопасности и широким спектром терапевтических возможностей [2, 7].

Большое значение имеет правильно подобранная диета. При установленном диагнозе целиакии из питания обязательно исключают содержащие глютен продукты, при лактазой недостаточности — лактозу [43]. Тем не менее есть общие принципы диетотерапии при синдроме хронической диареи — ограничение продуктов, усиливающих моторику (богатые клетчаткой свежие фрукты и овощи) и способствующих брожению (дрожжевые продукты, бобовые) [36, 44].

Основным видом медикаментозного лечения на амбулаторном этапе до установления причины хронической диареи является симптоматическая терапия, улучшающая качество жизни больного. Как симптоматическое лечение короткими курсами могут быть назначены лекарственные средства, ослабляющие кишечную моторику, обволакивающие, вяжущие и адсорбирующие средства [20, 22].

Современные клинические руководства, в частности Американской академии педиатрии, в качестве компонента базисной терапии хронической диареи предлагают деконтаминацию кишечника с использованием селективных антибактериальных препаратов [10, 20]. Показанием к их назначению являются синдром избыточного бактериального роста, транслокация кишечных бактерий, воспалительные процессы в кишечнике, выяв-

ление условно-патогенной флоры и отсутствие лечения без проведения деконтаминации [20, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиология и патогенез хронической диареи определяет необходимость обширного диагностического поиска и проведения широкого спектра лечебных мероприятий. Отсутствие диагностического плана по поиску причин заболевания зачастую затягивает постановку диагноза, приводит к снижению качества жизни пациентов. Несмотря на то, что существуют общие подходы к лечению хронической диареи, всегда следует стремиться к постановке точного диагноза, так как только в этом случае можно рассчитывать на положительный результат лечения.

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

Д. В. Печуров

<https://orcid.org/0000-0002-5869-2893>

А. А. Тяжева

<https://orcid.org/0000-0001-8552-1662>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей // *Фарматека*. — 2011. — № 1. — С. 54–58. [Bel'mer SV, Gasilina TV. Differential diagnosis and general principles for the treatment of chronic diarrhea in children. *Farmateka*. 2011;(1):54–58. (In Russ).]
2. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Факторы риска и особенности питания детей раннего возраста с хронической диареей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7. — № 6. — С. 150–155. [Lazareva T, Zhvaniya F. Risk factors and peculiarities of nutrition of infants with chronic diarrhea. *Current Pediatrics*. 2008;7(6):150–155. (In Russ).]
3. Лазарева Т.С. Хронические диареи у детей // *Практическая медицина*. — 2006. — № 5. — С. 13–15. [Lazareva TS. Khronicheskie diarei u detey. *Prakticheskaya meditsina*. 2006;(5):13–15. (In Russ).]
4. Всемирная организация здравоохранения. Диарея [цит. 2017 май 02]. Информационный бюллетень; 2019. [World Health Organization. *Diarrhea* [citation 2017 may 02]. Newsletter; 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. Ссылка активна на 01.11.2019.
5. Ong J, Swift C, Norman R, Allwood I, et al. The investigation of chronic diarrhoea: new BSG guidance. *Br J Gen Pract*. 2019; 69(682):262–264. doi: 10.3399/bjgp19X702653.
6. Da Cruz Gouveia MA, Lins MT, da Silva GA. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2019. pii: S0021-7557(19)30490-5. doi: 10.1016/j.jped.2019.08.006.
7. Vanderhoof JA. Chronic diarrhea. *Pediatr Rev*. 1998;19(12): 418–422. doi: 10.1542/pir.19-12-418.
8. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev*. 2012;33(5):207–217. doi: 10.1542/pir.33-5-207.
9. Gulati R, Komuravelly A, Leb S, et al. Usefulness of assessment of stool form by the modified bristol stool form scale in primary care pediatrics. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(2):93–100. doi: 10.5223/pghn.2018.21.2.93.

10. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И., и др. Синдром персистирующих диарей у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 8. — С. 28–37. [Mukhina YuG, Shumilov PV, Dubrovskaya MI, et al. Sindrom persistiruyushchikh diarey u detey. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(8):28–37. (In Russ).]
11. Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea. *Gastroenterology*. 2017;152(3):515–532. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.014.
12. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Diseases*. 2017;65(12):e45–e80. doi: 10.1093/cid/cix669.
13. Корниенко Е.А. Дифференциальный диагноз хронической диареи у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 5. — С. 36–43. [Kornienko EA. Differentsial'niy diagnoz khronicheskoy diarei u detey. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(5): 36–43. (In Russ).]
14. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Никитин А.В. Комплексное лечение диарейного синдрома у детей при заболеваниях органов пищеварения с использованием препарата энтеросгель // *Медицинский оппонент*. — 2019. — № 2. — С. 56–66. [Volynec GV, Havkin AI, Skvorcova TA, et al. Comprehensive treatment of diarrhea syndrome in children with diseases of the digestive system using enterogel. *Meditsinskiy opponent*. 2019;(2):56–66. (In Russ).]
15. Николаева С.В., Горелов А.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 1. — С. 174–177. [Nikolaeva SV, Gorelov AV. Clinical features of acute intestinal infections of combined etiology in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(1):174–177. (In Russ).]
16. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):197–204.

17. Abba K, Sinfield R, Hart CA, Garner P. Pathogens associated with persistent diarrhoea in children in low and middle income countries: systematic review. *BMC Infect Dis.* 2009;9:88. doi: 10.1186/1471-2334-9-88.
18. Шадрин О.Г., Задорожная Т.Д., Березенко В.С., и др. Особенности течения и дифференциальная диагностика хронической диареи у детей раннего возраста // *Перинатология и педиатрия*. — 2018. — № 1. — С. 105–110. [Shadrin OG, Zadorozhnaya TD, Berezenko VS, et al. Features of the course and differential diagnosis in infants with chronic diarrhea. *Perinatologiya i pediatriya*. 2018;(1):105–110. (In Russ).] doi: 10.15574/PP2018.73.105.
19. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — № 3. — С. 56–59. [Grigorovich MS The functional state of the gastrointestinal tract and outcomes in acute intestinal infections. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2012;(3):56–59. (In Russ).]
20. Белоусова О.Ю. Синдром диареи у детей и подростков: особенности патогенетической терапии // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13. — № S1. — С. 1–6. [Belousova OYu. Diarrhea syndrome in children and adolescents: features of pathogenetic therapy. *Zdorov'e rebenka*. 2018; 13(S1):1–6. (In Russ).]
21. Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(8):734–737. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00298-3.
22. Булатов В.П., Камалова А.А. Хроническая диарея у детей // *Практическая медицина*. — 2012. — № 7–1. — С. 38–40. [Bulatov VP, Kamalova AA. Chronic diarrhea in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;(7-1):38–40. (In Russ).]
23. Raman M. Testing for chronic diarrhea. *Adv Clin Chem.* 2017;79:199–244. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.004.
24. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Холагенная диарея: особенности патогенеза, клиники и лечения // *Российский медицинский журнал*. — 2009. — № 2. — С. 114–118. [Parfenov AI, Krums LM. Concomitant diarrhea: features of pathogenesis, clinical features and treatment. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;(2):114–118. (In Russ).]
25. Fenton TR, Harries JT, Milla PJ. Disordered small intestinal motility: a rational basis for toddlers' diarrhoea. *Gut.* 1983;24(10):897–903. doi: 10.1136/gut.24.10.897.
26. Farrell MK. 50 Years ago in the Journal of Pediatrics: the irritable colon of childhood (chronic nonspecific diarrhea syndrome). *J Pediatr.* 2016;179:60. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.043.
27. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г. *Общая характеристика пищевой непереносимости и синдрома нарушенного кишечного всасывания*. В кн.: *Гастроэнтерология детского возраста* / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина, П.Л. Щербакова. 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2010. — С. 189–197. [Bel'mer SV, Gasilina TV, Muhina YuG. *Obshchaya kharakteristika pishchevoy neperenosimosti i sindroma narushennogo kishhechnogo vsasyvaniya*. In: *Gastroenterologiya detskogo vozrasta*. Ed by S.V. Bel'mer, A.I. Khavkin, P.L. Shcherbakov. 2nd ed revised and complement. Moscow; 2010. Pp. 189–197. (In Russ).]
28. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157(3):851–854. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
29. Корниенко Е.А., Тараненко Ю.А. Структура патологии кишечника при синдроме хронической диареи у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — № 5. — С. 61. [Kornienko EA, Taranenko YuA. The structure of the intestinal pathology in children with chronic diarrhea syndrome. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2014;(5):61. (In Russ).]
30. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: что нового? // *Медицинский совет*. — 2017. — № 19. — С. 126–133. [Zaharova I.N., Berezhnaja I.V., Sugjan N.G. Antibiotic-associated diarrhea in children: what's new? *Meditsinskiy sovet*. 2017;(19):126–133. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
31. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016) // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2016. — Т. 1. — № 6. — С. 6–19. [Parfenov AI, Maev IV, Baranov AA, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Consilium medicum. Pediatrics*. 2016;1 (6): 6–19. (In Russ).]
32. Гаджимурадов М.Н. Энтеропатический акродерматит // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 44–49. [Gadzhimuradov MN. Enteropathic acrodermatitis. *Journal of clinical dermatology and venereology*. 2017;16(6): 44–49. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma201716644-48.
33. Mendes FB, Hissa-Elian A, Abreu MA, et al. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):594–599. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131775.
34. International ESPGHAN School. Scientific publication book. Moscow; 2010. Available from: <https://ESPGHAN+School+Scientific+publication+book+Moscow%2C+2010%3B260-71.+11.&aqs=chrome..69i57.2154j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
35. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: a study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):475–482. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
36. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (EScD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastr J.* 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
37. Gils C, Eckhardt MC, Nielsen PE, Nybo M. Congenital chloride diarrhea: diagnosis by easy-accessible chloride measurement in feces. *Case Rep Pediatr.* 2016;2016:2519498. doi: 10.1155/2016/2519498.
38. Mari A, Baker FA, Mahamid M, et al. Clinical utility of fecal calprotectin: potential applications beyond inflammatory bowel disease for the primary care physician. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(5):425–430. doi: 10.20524/aog.2019.0394.
39. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, et al. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig Liver Dis.* 2019. pii: S1590-8658(19)30686-3. doi: 10.1016/j.dld.2019.07.002.
40. Бодня Е.И., Кадельник Л.А., Бодня И.П., и др. Гельминтозы и лямблиоз: оптимизация диагностики и лечения // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2018. — Т. 6. — № 2. — С. 322–334. [Bodnya EI, Kadel'nik LA, Bodnya IP, et al. Helminthiasis and giardiasis: optimization of diagnosis and treatment. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2018;6(2): 322–334. (In Russ).]
41. Inflammatory Bowel Disease Group; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republication). *Intest Res.* 2018;16(2):178–193. doi: 10.5217/ir.2018.16.2.178.
42. Azer SA, Limaieim F Cytomegalovirus colitis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2019.
43. Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волюнец Г.В., и др. *Болезни кишечника у детей*. Т. 2 / Под ред. С.В. Бельмер, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина, и др. — М.: Медпрактика, 2018. — 496 с. [Alkhasov AB, Bekhtereva MK, Volynets GV, et al. *Bowel disease in children*. Vol. 2. Ed by S.V. Bel'mer, A.Yu. Razumovskiy, A.I. Havkin, et al. Moscow Medpraktika; 2018. 496 p. (In Russ).]
44. Жучков М.В., Котляров С.Н. Кожные проявления целиакии: что нужно знать практикующему врачу-гастроэнтерологу? // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2017. — № 8.2. — С. 45–51. [Zhuchkov MV, Kotlyarov SN. Review: Skin manifestations of coeliac disease: what practicing gastroenterologist needs to know? *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2017;(8.2):45–51. (In Russ).] doi: 10.26442/2075-1753_19.8.2.45-51.

А.С. Кузякина, М.В. Авксентьева

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

Практика оказания и основные проблемы реабилитационной помощи детям, нуждающимся в протезировании верхних конечностей: опрос родителей

Контактная информация:

Кузякина Алина Сергеевна, аспирант Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 109004, Москва, ул. Александра Солженицына, д. 28, стр. 1, e-mail: Alina.bolshova@inbox.ru

Статья поступила: 19.10.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Протезирование верхних конечностей требуется при многих заболеваниях и состояниях, в том числе врожденных. Состояние российского здравоохранения в сфере оказания реабилитационных услуг при протезировании верхних конечностей у детей ранее не изучалось. **Цель исследования** — изучить текущее состояние и проблемы реабилитации детей, нуждающихся в протезировании верхних конечностей вследствие врожденных заболеваний.

Методы. Проведено одномоментное качественное исследование — глубинное полуструктурированное интервью родителей детей, получивших активный протез верхних конечностей вследствие врожденных заболеваний в период с октября 2017 по апрель 2018 г. При интервьюировании родителей было задано 8 открытых и 13 закрытых вопросов о наличии и своевременности реабилитации, доступности, комплексности и индивидуальности подхода, соблюдении принципов этапности, преемственности и непрерывности, а также вовлеченности в реабилитацию. Интервью проводилось непосредственно после получения ребенком активного протеза. **Результаты.** Опрошено 20 родителей детей в возрасте от 2 до 17 лет из 8 субъектов Российской Федерации. Реабилитационная помощь в прошлом (до установки активного протеза) была оказана 75% детей, из них в 93% случаев реабилитация проводилась только на 1-м этапе (в санаторно-курортном учреждении). Активный протез несвоевременно получили 90% детей. В 75% случаев был нарушен комплексный и индивидуальный подход к реабилитации. Во всех случаях ребенок и его семья не были активно вовлечены в реабилитационный процесс и отмечали низкую доступность реабилитации. Большинство родителей (80%) отметили, что для оплаты протеза использовали собственные средства. **Заключение.** Интервьюирование родителей детей, нуждающихся в протезировании верхних конечностей, выявило, что каждый четвертый ребенок не получал реабилитационной помощи. В случаях, когда реабилитация была проведена, было выявлено множество недостатков ее организации. Отмечена низкая осведомленность родителей в вопросах реабилитации и их низкая заинтересованность в изменении существующей системы оказания реабилитационной помощи.

Ключевые слова: дети, родители, протезирование, активный протез, верхние конечности, врожденные заболевания, реабилитационная помощь, глубинное интервью.

(Для цитирования: Кузякина А.С., Авксентьева М.В. Практика оказания и основные проблемы реабилитационной помощи детям, нуждающимся в протезировании верхних конечностей: опрос родителей. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 424–434. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2062)

ОБОСНОВАНИЕ

Протезирование верхних конечностей необходимо при врожденных и приобретенных заболеваниях и травмах верхних конечностей. Распространенность нарушений, вследствие которых возникает потребность в протезировании конечностей, в разных странах значительно варьирует — от 4,4 на 10 000 новорожденных в Норвегии [1] до 21,1 — в Голландии [2]. При этом частота врожденных особенностей строения конечностей в 2 раза выше, чем приобретенных [3, 4]. Распространенность нарушений, требующих протезирования конечностей, в России остается неизученной.

До настоящего времени в России не ведется мониторинг потребности детей в медицинской реабилитации. Вместе с тем развитие реабилитационной помощи,

в том числе детям, уже дважды (в 2014 и 2017 гг.) включалось в государственную программу развития здравоохранения [5, 6]. В отчетных документах по реализации программы в 2014–2016 гг. отмечено, что охват медицинской реабилитацией от общего числа нуждающихся (взрослых и детей) достиг лишь 14% [7]. Согласно региональным данным, реабилитационную помощь получает не более 15–17% детского населения, нуждающегося в ней [8]. Сведений о состоянии и организации реабилитационной помощи при протезировании верхних конечностей у детей в России нет: не известны модели оказания реабилитационной помощи (участвующие в ее оказании специалисты, продолжительность и методики реабилитации), не оценивалось соблюдение этапности и преемственности.

Цель исследования — изучить текущее состояние и проблемы реабилитации детей, нуждающихся в протезировании верхних конечностей вследствие врожденных заболеваний.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное качественное проспективное исследование методом глубинных полуструктурированных интервью-бесед по заранее разработанному плану.

Условия проведения

Интервьюировали родителей детей, протезированных в ООО «Моторика» (Москва) в период с октября 2017 по апрель 2018 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали одного из родителей детей в возрасте 0–17 лет — граждан РФ, вошедших в план протезирования активным протезом¹ верхней конечности. Потребность в протезировании была обусловлена врожденным заболеванием, диагностированным при рождении.

Критерии не включения

В исследование не включали детей с другими хроническими заболеваниями, требующими реабилитационной помощи.

Организация интервью

Список потенциальных участников исследования (родителей) и дополнительная информация, на основании которой из списка были выбраны дети, подходящие под критерии соответствия исследования, были предостав-

лены ООО «Моторика». Со всеми потенциальными участниками в сентябре 2017 г. связались по телефону, им были объяснены цель и задачи исследования. В частности, родителям сообщали, что «проводится исследование о реабилитации детей, требующих протезирования верхних конечностей. Цель исследования — оценить текущее состояние и выявить основные проблемы реабилитации детей, нуждающихся в протезировании верхних конечностей с точки зрения их родителей. Ваша задача — ответить на вопросы интервью относительно вашего опыта реабилитации ребенка. Информация собирается исключительно в научных целях и будет представлена в обезличенном виде». Родители должны были дать предварительное согласие на участие в исследовании. Каждому из потенциальных участников присваивался порядковый номер, затем с помощью генератора случайных чисел [Рандомус, версия 2.3 (20191118), <https://randomus.ru/>] были выбраны участники для интервьюирования.

Глубинные интервью проходили с октября 2017 по апрель 2018 г. после примерки конечного изделия (активного протеза) ребенку, в тот же или на следующий день. Запланированная продолжительность каждого интервью — от 30 до 50 мин. В ходе интервью задавались как открытые ($n = 8$), так и закрытые ($n = 13$) вопросы (табл. 1). Вопросы для определения эффективности реабилитационных мероприятий (№ 1–18, см. табл. 1) формулировали с учетом критериев Всемирной организации здравоохранения [9], российских нормативных (приказ Министерства здравоохранения) [10] и методических документов [11], а также документов, принятых в странах с развитой системой реабилитационной помощи (Великобритания [12–14] и Швеция [15–17]). На основании этих вопросов планировали выяснить наличие и своевременность реабили-

¹ Активный протез — устройство, позволяющее частично восполнить функцию отсутствующей конечности за счет осуществления схвата. Схват происходит при движении вышележащего сохранного сустава и реализуется с помощью системы тяг.

Alina S. Kuzyakina, Maria V. Avxentyeva

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

Practice and Challenges of Rehabilitation Treatment for Children in Need of Upper Limb Prosthetics: Parents Survey

Background. Upper limb prosthetics can be required in many conditions, and congenital as well. The situation in Russian healthcare system with rehabilitation of children with upper limb prosthetics has not been studied before. **Objective.** The aim of the study was to study current situation and challenges in rehabilitation of children in need of upper limb prosthetics due to congenital diseases. **Methods.** The simultaneous qualitative research was performed — in depth semi-structured interview of parents whose children had got active prosthetics of upper limbs due to congenital diseases in the period from October 2017 to April 2018. There were 8 open-ended questions and 13 closed-ended question in the interview about availability and timeliness of rehabilitation, complexity and personality of the approach, observance of the phasing and continuity principles, and also involvement into rehabilitation process. The interview was performed after obtaining of the active prosthetic. **Results.** 20 parents of children aged from 2 to 17 years from 8 regions of Russian Federation have undergone the survey. Only 75% of children undergone rehabilitation treatment over the years (before prosthetic positioning), and 93% of them only during the first phase (in health resort institution). Active prosthetic was delayed in 90% of cases. The complex and individual approach to rehabilitation was disrupted in 75% of cases. The child and his family were not actively involved in rehabilitation process in all cases. All respondents have mentioned low availability of rehabilitation. Most of the parents (80%) mentioned as well that they have to pay their own money to cover all the expenses. **Conclusion.** The interview of parents whose children are in need of active prosthetic revealed that one in four child did not get rehabilitation treatment. In cases when rehabilitation had been carried out many imperfection in its organization were identified. Low awareness about rehabilitation itself among parents and low interest in changing of the existing rehabilitation system were revealed.

Key words: children, parents, prosthetics, active prosthetic, upper limbs, congenital diseases, rehabilitation treatment, in depth interview.

(For citation): Kuzyakina Alina S., Avxentyeva Maria V. Practice and Challenges of Rehabilitation Treatment for Children in Need of Upper Limb Prosthetics: Parents Survey. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 424–434. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2062

Таблица 1. Вопросы, использованные при интервьюировании родителей детей, нуждавшихся в протезировании верхних конечностей

Table 1. Questions used for interviewing parents whose children are in need of active upper limb prosthetics

№	Вопрос	Варианты ответов	Оцениваемые критерии эффективности реабилитационной помощи	Источник
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ				
1	Проходил ли Ваш ребенок когда-либо реабилитацию?	Да/нет	Наличие реабилитационной помощи	[9–14]
2	Если да, то где именно и как часто?	Открытый вопрос	Этапность, преемственность ¹	[10, 12–14]
3	Сколько полных лет было Вашему ребенку, когда были проведены первые реабилитационные мероприятия?	0–2; 3–6; 7–11; 12–17	Своевременность ²	[9, 11]
4	Настоящее протезирование является для Вас первым или опыт использования протеза уже был? Если да, то в каком возрасте?	Первое протезирование; повторное протезирование		
5	Если да — учили ли Вашего ребенка пользоваться протезом?	Да/нет	Комплексность подхода к реабилитации ³	[9, 11–14]
6	Кто из специалистов работал в реабилитационной команде?	Открытый вопрос		
7	Какие современные реабилитационные технологии были использованы?	Открытый вопрос		
8	Являлась ли программа реабилитации Вашего ребенка индивидуальной или Вы сталкивались со стандартными схемами?	Индивидуальный подход, стандартные схемы	Индивидуальность подхода ⁴	[12–14]
9	Вы получали индивидуальную программу реабилитации и абилитации?	Да/нет		
10	Занимаетесь ли Вы самостоятельно с ребенком реабилитацией?	Да/нет	Непрерывность реабилитации ⁵	[12–14]
11	Установка протеза произошла за счет государства или за счет Ваших личных средств?	Только за счет государства; только за счет личных средств; в основном за счет государства, но требовалась доплата из личных средств	Доступность реабилитации ⁶	10
12	Получили ли Вы компенсацию расходов на протез?	Да/нет		
13	Сколько времени потребовалось для сбора документов? ⁷	< 2 мес; ≥ 2 мес		
14	Было ли это сложно?	Да/нет		
15	Откуда Вы узнали о возможности протезирования?	Открытый вопрос		
16	Знакомы ли Вы с нормативной базой, регламентирующей Ваши права в отношении протезирования и реабилитации?	Да/нет	Активное вовлечение пациента в реабилитацию ⁸	[9, 12–14]
17	От чего или от кого зависит вовлеченность ребенка в процесс реабилитации?	Открытый вопрос		
18	Как Вы считаете, нужна ли Вашему ребенку и детям с похожими особенностями здоровья реабилитационная помощь?	Открытый вопрос		
ОТНОШЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ К СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ				
19	Что, с Вашей точки зрения, может значительно улучшить качество и доступность медицинской реабилитации?	Открытый вопрос	Отношение родителей	Неактуально
20	Оцените важность постоянной домашней работы с ребенком ⁹	Важна/возможно важна/неважна		
21	Кто, с Вашей точки зрения, должен работать в реабилитационной команде?	Открытый вопрос		

Примечание. ¹ Реабилитация отвечала критерию этапности, если в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации происходила на двух этапах оказания помощи (порядок регламентирует 3 этапа, однако необходимости в 1-м этапе для данной категории пациентов нет, так как в заболевании отсутствует острый период). Преемственностью считалась передача информации между двумя этапами оказания помощи (в частности, общие реабилитационные цели и задачи).

² Своевременной реабилитацией считалось, если а) первое протезирование было проведено в 6 мес жизни ребенка, б) реабилитационные мероприятия (восстановительная терапия) проводились с рождения.

³ Комплексным подходом к реабилитации считалось: а) обучение использованию протеза в процессе реабилитации, б) участие междисциплинарной команды в минимальном составе: врач ЛФК (или реабилитолог), инструктор ЛФК, эрготерапевт, клинический психолог, в) привлечение современных технологий в виде виртуальной реальности.

⁴ Индивидуальным подходом к реабилитации считалось: а) наличие индивидуальной программы реабилитации и абилитации (ИПРА), б) постановка индивидуальных целей и задач занятий с ребенком, в) занятия в среде обычного функционирования школа/сад/дом, г) занятия вне групп.

⁵ Непрерывным течением реабилитации считались постоянные занятия родителей с ребенком в домашних условиях.

⁶ Доступной в вопросах протезирования считалась реабилитация, если а) установка протеза прошла полностью за счет государства и уже была получена компенсация, б) для сбора документов потребовалось менее 2 мес, в) родители описывали процесс сбора документов как несложный, г) информация о возможности протезирования была получена от медицинских сотрудников.

⁷ Финальным документом, необходимым для протезирования за счет государства, является ИПРА. Для ее получения необходимо предоставить направление на экспертизу (справка 088/у-06); медицинскую карту из поликлиники; выписку о проведенных медицинских обследованиях; справки об увечьях или хронических заболеваниях, если они имеются; медико-техническое заключение; рентген в распечатанном виде.

⁸ Пациента считали активно вовлеченным в процесс реабилитации, если родители а) были знакомы с нормативной базой, регламентирующей их права в отношении протезирования и реабилитации, б) самостоятельно указывали себя в качестве лиц, влияющих на восприятие ребенком реабилитационного процесса, в) понимали важность самостоятельной работы дома с ребенком, г) считали, что реабилитационная помощь их детям необходима.

⁹ Регулярные занятия родителей с ребенком лечебной физической культурой, гимнастикой или выполнение отдельных физических упражнений.

Note. ¹ The rehabilitation met the criteria of phases if it have been performed on two phases of administration (procedure regulates 3 phases but there is no need for Phase 1 because such patients have no acute period of the disease). Continuity was considered as the transfer of information between two phases of administration (in particular general rehabilitation goals and objectives).

² The rehabilitation was timely if а) first prosthetic care performed at the age of 6 months, б) rehabilitation treatment initiated since birth.

³ Complex approach in rehabilitation was: а) training how to use prosthetics during rehabilitation, б) participation of interdisciplinary team: at least exercise physiologist (or rehabilitation therapist), ergotherapist, clinical psychologist, c) involvement of modern technologies like virtual reality.

⁴ Individual approach in rehabilitation: а) availability of individual rehabilitation and abilitation programs, б) individual goals and aims setting with a child, c) working in natural environment — school/kindergarten/home, г) individual exercises.

⁵ Continuous flow of rehabilitation was considered as regular exercises of parents with children at home.

⁶ Rehabilitation was considered available in the sphere of prosthetics if а) the installation of the prosthetics was completely covered by the government and compensation had already been received, б) paperwork period less than 2 months, c) paperwork was easy enough, d) information about prosthetics was provided by medical staff.

⁷ Final document needed for publicly-funded prosthetics are individual rehabilitation and abilitation programs. Important documents: certification for expertise (medical note 088/у-06); medical record from outpatient department; all medical testing; records on any conditions and chronic disease, if any; medical technical statement; printed X-ray.

⁸ Patient was considered as actively involved in rehabilitation process if parents а) knew legal environment about their rights on prosthetics and rehabilitation, б) indicated themselves as persons influencing the child's perception of the rehabilitation process, в) understood the importance of working with the child at home, г) believed that rehabilitation treatment to their children was necessary.

⁹ Regular exercises of parents with the child: physical exercises, gymnastics.

тации, доступность, комплексность и индивидуальность подхода, этапность, преемственность, непрерывность и активное вовлечение пациента в реабилитацию. Еще 3 вопроса были ориентированы на выявление отношения родителей к системе реабилитационной помощи (№ 19–21, см. табл. 1).

Интервью родителей (проводила Кузякина А.С.) проходило в отдельном помещении, без посторонних и детей. Родителей просили не пользоваться телефоном. Если ответ родителей на какой-либо вопрос был неоднозначным, исследователь в ходе интервью задавал уточняющие вопросы. Для записи интервью использовали диктофон. В последующем диктофонные записи были расшифрованы и перенесены в текстовый файл. Участники исследования не прослушивали диктофонные записи, не комментировали и не вносили изменения в текст интервью. Повторные интервью не проводились.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

При однородной совокупности целевой выборки исследования оптимальной численностью респондентов для глубинных интервью предлагается считать 20 человек [18]. Размер выборки был увеличен до 21 с целью

избежать возможного снижения числа респондентов менее рекомендованного в связи с непредвиденными обстоятельствами.

Статистические методы

Рассчитывались относительные показатели, характеризующие частоту явлений. Статистический анализ связей не проводился.

Этическая экспертиза

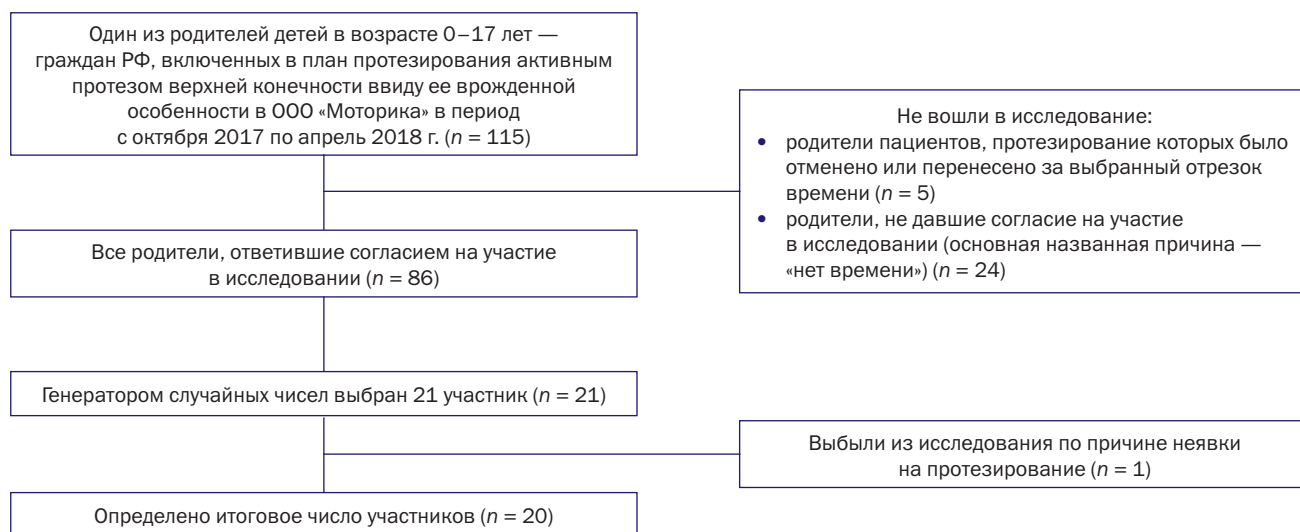
Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В план протезирования верхних конечностей в период исследования было включено 115 детей. После беседы по телефону, разъяснения цели и задач исследования согласие на интервью получено от 91 родителя. Протезирование было отменено или перенесено за выбранный временной отрезок в 5 случаях. Из 86 потенциальных участников при помощи генератора случайных чисел для интервью был отобран 21 родитель, из них 20 были проинтервьюированы (рис.).

Рис. Формирование выборки исследования
Fig. Population sampling for the study



Характеристики выборки исследования

Участники исследования проживали в 8 субъектах РФ (Москва — 3, Краснодарский край — 2, Республика Татарстан — 3, Саратовская область — 2, Республика Мордовия — 3, Нижегородская область — 4, Алтайский край — 2, Республика Крым — 1). Возраст детей составлял от 2 до 17 лет: 1 ребенок в возрасте 0–2 лет, 7 детей — 3–6 лет, 7 — 7–11 лет, 5 — 12–17 лет. Половина детей получали протез впервые ($n = 10$), половина — повторно (из них 3 — в третий раз, 3 — в четвертый). Из числа детей, проходивших протезирование неоднократно, 7 детей ранее получали только косметические протезы, трое — активные.

Основные результаты исследования

Основные результаты интервью представлены в табл. 2. Подтвердила прохождение детьми реабилитации в том или ином объеме половина респондентов, остальные попросили уточнить, «что значит реабилитационная помощь». После получения разъяснения по данному вопросу 5 (25%) респондентов сообщили, что 1–2 раза ездили в санатории. На доступность реабилитационной помощи, но нежелание ее получать ввиду непонимания значимости («рядом с домом есть государственный центр

реабилитации, там есть ЛФК, логопед, психолог, но возможности водить ребенка туда у меня нет, много работаю, да и ЛФК ребенок занимается на физической культуре в школе») указал 1 (7%) респондент. В частные центры никто из опрошенных не обращался («слишком дорого», «не нашли подходящего»).

Ответы на остальные вопросы показали, что полученная реабилитационная помощь не отвечает современным критериям ее эффективности — непрерывности, этапности и преемственности (см. табл. 2). Так, на получение помощи на двух этапах — в поликлинике и санаторно-курортном учреждении — указал только один из родителей, отметив при этом, что специалисты поликлиники и санатория не знали о том, что ребенок проходил реабилитацию и там и там, и не получали информацию (выписки и заключения) другого этапа. Большинство детей получили реабилитационную помощь только в санаторно-курортном учреждении, 12 человек выезжали в санаторий 1–2 раза за все время. Регулярно (ежегодно и чаще) получал реабилитационную помощь в санатории только 1 ребенок. Двое детей получали реабилитационную помощь только в поликлинике. Ни один из детей не проходил регулярную реабилитацию на амбулаторно-поликлиническом этапе. При этом о существо-

Таблица 2. Результаты интервьюирования родителей детей, нуждавшихся в протезировании верхних конечностей
Table 2. The results of interviewing of parents whose children are in need of upper limb prosthetics

№	Вопрос	Ответы
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ		
1	Проходил ли Ваш ребенок когда-либо реабилитацию? ($n = 20$)	Да — 15 (75 %) Нет — 5 (25 %)
2	Если да, то где именно и как часто? ($n = 15$)	Открытый вопрос Поликлиника + санаторий — 1 (7 %) Только санаторий — 12 (80 %) Только поликлиника — 2 (13 %) Осведомлены еще об одном этапе оказания помощи — 7 (47 %) Не осведомлены про другие этапы — 8 (53 %) Проходили реабилитацию регулярно (ежегодно) — 1 (7 %)

Таблица 2. Продолжение

№	Вопрос	Ответы
3	Сколько полных лет было Вашему ребенку, когда были проведены первые реабилитационные мероприятия? (<i>n</i> = 15)	0–2 года — 0 3–6 лет — 3 (20 %) 7–11 лет — 11 (73 %) 12–17 лет — 1 (7 %)
4	Настоящее протезирование является для Вас первым или опыт использования протеза уже был? Если да, то в каком возрасте? (<i>n</i> = 20)	Первое протезирование — (50 %) Повторное протезирование — (50 %)
5	Если да — учили ли Вашего ребенка пользоваться протезом? (<i>n</i> = 10)	Да — 0 (0 %) Нет — 10 (100 %)
6	Кто из специалистов работал в реабилитационной команде? (<i>n</i> = 15)	Открытый вопрос Исключительно врач и/или инструктор ЛФК — 13 (87 %) Врач и/или инструктор ЛФК + медсестра по физиопроцедурам и массажист — 2 (13 %)
7	Какие современные реабилитационные технологии были использованы? (<i>n</i> = 15)	Открытый вопрос Никакие — 14 (93 %) Новые грязевые ванны — 1 (7 %)
8	Являлась ли программа реабилитации Вашего ребенка индивидуальной или Вы сталкивались со стандартными схемами? (<i>n</i> = 15)	Стандартные схемы — 15 (100 %) Индивидуальный подход — 0
9	Вы получали индивидуальную программу реабилитации и абилитации? (<i>n</i> = 20)	Да — 20 (100 %) Нет — 0
10	Занимаетесь ли Вы самостоятельно с ребенком реабилитацией? (<i>n</i> = 20)	Да — 1 (5 %) Нет — 19 (95 %)
11	Установка протеза произошла за счет государства или Ваших личных средств? (<i>n</i> = 20)	Только за счет государства — 4 (20 %) Только за счет личных средств — 0 В основном за счет государства + доплата из личных средств — 16 (80 %) Занимали деньги на протез — 5 (20 %) Отказ в выплате после получения протеза (ошибка в составлении ИПРА) — 1 (5 %)
12	Получили ли Вы компенсацию расходов на протез? (<i>n</i> = 20)	Да — 19 (95 %) Нет — 1 (5 %)
13	Сколько времени потребовалось для сбора документов? ⁷ (<i>n</i> = 20)	< 2 мес — 20 (100 %) ≥ 2 мес — 0
14	Было ли это сложно? (<i>n</i> = 20)	Да — 20 (100 %) Нет — 0
15	Откуда Вы узнали о возможности протезирования? (<i>n</i> = 20)	Открытый вопрос Из рекламы в Интернете или на телевидении — 12 (60 %) В сообществах мам в социальных сетях — 6 (30 %) От медицинских специалистов — 2 (10 %)
16	Знакомы ли Вы с нормативной базой, регламентирующей Ваши права в отношении протезирования и реабилитации? (<i>n</i> = 20)	Нет — 20 (100 %) Да — 0
17	От чего или от кого зависит вовлеченность ребенка в процесс реабилитации? (<i>n</i> = 20)	Открытый вопрос От медицинского персонала — 15 (75 %) Не смогли ответить — 5 (25 %)
18	Как Вы считаете, нужна ли Вашему ребенку и детям с похожими особенностями здоровья реабилитационная помощь? (<i>n</i> = 20)	Открытый вопрос Сомневаются в том, что это нужно — 13 (65 %) Реабилитация не нужна — 4 (20 %) Реабилитация нужна обязательно — 3 (15 %)
ОТНОШЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ К СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ		
19	Что, с Вашей точки зрения, может значительно улучшить качество и доступность медицинской реабилитации? (<i>n</i> = 20)	Открытый вопрос Не были готовы внести предложения — 17 (85 %) Внесли локальные предложения — 3 (15 %)
20	Оцените важность постоянной домашней работы с ребенком (<i>n</i> = 20)	Критически важна — 1 (5 %) Возможно важна — 9 (45 %) Неважна — 10 (50 %)
21	Кто, с Вашей точки зрения, должен работать в реабилитационной команде? (<i>n</i> = 20)	Открытый вопрос Затрудняются ответить — 20 (100 %)

вании максимум еще одного этапа, кроме того, где они получали помощь, было осведомлено менее половины респондентов. Про другие варианты родители не знают, и информация о том, что при оказании реабилитационной помощи есть специальный маршрут (разные этапы, разные специалисты и разные возможности), вызывала у них удивление.

Никто из детей не получал реабилитационную помощь в возрасте до 3 лет. Лишь у каждого пятого реабилитация была начата в возрасте 3–6 лет, более чем у половины — в 7–11 лет, в более позднем возрасте (12–16 лет) — у 1 ребенка. На момент опроса половина детей (50%) получила первый протез. Большинство (70%) повторно протезированных детей ранее получали только косметические протезы, и лишь каждый третий — активные протезы.

Индивидуальную программу реабилитации получили все дети. Однако комплексность и индивидуальность подхода к реабилитации вызывает сомнения. Так, родители всех детей, получавших протезы ранее ($n = 10$), сообщили, что им не разъясняли, как пользоваться протезом («как пользоваться протезом, сколько его носить нам никто не рассказывал», «мы не знали, как научить ребенка пользоваться протезом»). В итоге все дети носили протез ≤ 1 мес. Несмотря на это, семьи проходили протезирование повторно, надеясь, что «ребенок будет постарше и больше заинтересуется протезом».

Реабилитационную помощь большинству детей ($n = 13$) оказывал исключительно врач и/или инструктор ЛФК. В 2 случаях в реабилитации участвовали медсестра по физиопроцедурам и массажист. При этом все родители не были осведомлены, кто еще мог входить в состав реабилитационной команды. Родители 5 детей позже в ходе ответов на другие вопросы сообщили, что «возможно еще нужен психолог». Родитель 3-летнего ребенка сообщил, что «мы обеспокоены тем, что не можем объяснить ребенку, зачем ему нужен протез, почему его рука не похожа на руку других детей. Ребенок сейчас задает много вопросов, и мы не знаем, как на них ответить и как научить ребенка реагировать на повышенное внимание со стороны других людей. Мы бы очень хотели пообщаться с психологом, но пока не нашли подходящего специалиста».

Все 15 человек, дети которых проходили реабилитацию, сообщили, что им предлагали только стандартные варианты реабилитации, общеукрепляющие упражнения без акцента на верхние конечности, пресс или спину. Занятия проходили исключительно в группах. Индивидуальных целей реабилитации не составлялось и не озвучивалось ни для одной семьи. Занятия в привычной для ребенка среде — дома или в школе — также никогда не проводились.

Современные технологии использовались в реабилитации только одного ребенка из числа проходивших реабилитацию («в наш санаторий завезли новые грязевые ванны»). В остальных случаях родители отметили, что «никакие технологии не использовались», «все технологии только советского времени».

Критерий непрерывности реабилитации также не был реализован в полном объеме. Только в одной семье работали с ребенком в домашних условиях

на постоянной основе, отмечая, что это «критически важно». При этом половина интервьюированных недооценивает важность такой работы (см. табл. 2). Остальные ($n = 9$) предположили, что это важно, но признали, что не знают как осуществлять такую работу («Наверное, это важно. Но как заниматься, мы не знаем, нам никто не рассказывал»).

Только каждый пятый ребенок получили протез полностью за счет государства, остальные семьи доплачивали за оказание реабилитационной помощи из собственных средств (сумма компенсации различается в разных регионах, тогда как стоимость протезов одинакова на всей территории страны). Все дети получали индивидуальную программу реабилитации и абилитации (ИПРА), в которую для получения протеза должен быть вписан пункт о необходимости протезирования. При этом в ходе интервью все родители сообщили, что срок прохождения всех врачей и комиссии занимал от 2 до 6 мес, сам процесс был достаточно сложен. Каждый четвертый интервьюированный сообщил, что в их ИПРА были допущены ошибки, и всех специалистов пришлось проходить повторно. Каждая пятая семья занимала деньги на протез. Родитель одного ребенка сообщил, что после того, как ребенок получил протез, обнаружилась ошибка в составлении ИПРА и в выплате им отказали.

Большинство родителей ($n = 18$) узнали о возможности получить активный протез не от медицинского персонала, а из рекламы в интернете или на телевидении или в сообществах мам в социальных сетях, поэтому на комиссии они уже требовали получения именно активного протеза, который положен их ребенку. Ожидается, что ни один из опрошенных родителей не был знаком с нормативными документами, описывающими права на получение реабилитационной помощи. Ни одному из них не объясняли, какие бывают виды протезов — «просто вписывали артикул в ИПРА».

Низкую вовлеченность семьи в процессы реабилитации демонстрирует то, что родители не понимают своей роли и ответственности в создании заинтересованности ребенка в реабилитации: большинство ($n = 15$) считали, что за активное вовлечение ребенка отвечает только медицинский персонал, остальные не смогли ответить на этот вопрос. Никто из родителей не упомянул о собственной роли в данном процессе (см. табл. 2). Более того, большинство родителей ($n = 13$) сомневаются в необходимости реабилитации («мы же и так сами всему научились») или абсолютно уверены в том, что реабилитация не нужна («мой ребенок же не ущербный»). Только в 3 случаях родители отметили, что реабилитация нужна обязательно (только один ребенок при этом получал реабилитационную помощь).

Низкая вовлеченность семьи в процессы реабилитации косвенно подтверждается тем, что большинство родителей ($n = 17$) не были готовы внести какие-либо предложения по улучшению качества реабилитационной помощи («мы совсем в этом не разбираемся», «нашему ребенку особо и не нужна реабилитация», «сравнивать нам не с чем»). Лишь трое родителей внесли локальные предложения, направленные на улучшение доступности реабилитации или индивидуальности подхода («хотелось бы вернуть в санатории учителей», «занятия должны

Таблица 3. Основные проблемы в области реабилитации детей, нуждающихся в протезировании верхней конечности в связи с врожденным заболеванием (по данным интервью родителей)

Table 3. Major challenges in rehabilitation of children in need of upper limb prosthetics due to congenital diseases (according to the data of parents interview)

Проблема	Заявили о проблеме, абс. (%)
Отсутствие реабилитации	5 (25)
Нарушение принципов этапности, непрерывности, преемственности:	15 (75)
• реабилитация только на одном этапе	14 (70)
• отсутствие ежегодной реабилитации	14 (75)
• отсутствие передачи информации о пациенте между этапами	1 (5)
Несвоевременное начало реабилитационной помощи	20 (100)
Несвоевременное получение протеза	19 (100)
Нарушение комплексного подхода реабилитации:	15 (75)
• отсутствие обучения по использованию протеза	10 (50)
• отсутствие междисциплинарной реабилитационной команды	15 (75)
• отсутствие современных технологий реабилитации	15 (75)
Отсутствие индивидуального подхода	15 (75)
• отсутствие индивидуальных целей и задач реабилитации	15 (75)
• отсутствие занятий в среде обычного функционирования ребенка	15 (75)
• отсутствие занятий вне групп	15 (75)
Нарушение непрерывности реабилитации	14 (70)
Низкая доступность реабилитационной помощи:	20 (100)
• необходимость доплаты со стороны родителей для получения протеза	16 (80)
• сложность получения документов	20 (100)
• информация о возможности протезирования получена не от врачей	18 (90)
Низкая вовлеченность родителей в реабилитацию детей:	20 (100)
• родители не знакомы с правами ребенка в вопросах протезирования	20 (100)
• родители перекалывают ответственность за вовлечение детей в реабилитацию на врачей	15 (75)

быть на свежем воздухе, а не в помещении, веселые, как в лагере, все-таки детям нужен другой подход, нежели взрослым», «все направления в санатории и на массаж приходится выбивать, никто не хочет просто так ничего давать. Говорят, что квот сейчас нет»).

Таким образом, в качестве основных проблем были выявлены отсутствие реабилитации как таковой или, в случае ее наличия, множество проблем ее организации и несоответствия критериям эффективности. Основные проблемы в области реабилитации детей, нуждающихся в протезировании верхней конечности в связи с врожденным заболеванием, выявленные в интервью родителей, приведены в табл. 3.

В табл. 4 приведены цитаты из интервью, подтверждающие наличие основных проблем в оказании реабилитационной помощи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное интервью родителей детей, нуждающихся в протезировании верхних конечностей, показало, что реабилитация в реальной практике либо не проводится, либо проводится в ограниченном объеме. Большинство родителей не видит необходимости в реабилитации, отличается низкой вовлеченностью и ответственностью в вопросах оказания реабилитационной помощи своим детям.

Ограничения исследования

Небольшой объем выборки. Интервьюирование 20 родителей не позволяет количественно оценить

распространенность и разнообразие проблем, связанных с получением реабилитационной помощи в целевой популяции детей, нуждающихся в протезировании верхних конечностей в связи с врожденным заболеванием. К сожалению, до настоящего времени отсутствует национальная база данных, содержащая информацию обо всех детях, нуждающихся в протезировании, и об организациях, оказывающих подобные услуги. Сложность в создании значительной по объему выборки отмечена и в зарубежных исследованиях проблем протезирования и реабилитации после протезирования: в большинстве исследований включали менее 30 участников [19].

Оценка состояния реабилитационной помощи на основе мнения родителей. Родители не обладают профессиональными знаниями в области организации оказания медицинской помощи, их оценки по определению субъективны и не должны служить единственным источником информации о качестве и эффективности реабилитационной помощи. Тем не менее именно семья и ребенок являются финальным получателем услуг как протезирования, так и реабилитации, а их активное вовлечение в реабилитационный процесс признано одним из важнейших условий успешного восстановления нарушенных функций. Соответственно, их видение проблемных сторон и оценка сложившейся ситуации важны для разработки мероприятий по совершенствованию реабилитации — их не удастся реализовать без активного участия семьи. Отсутствие специальных знаний у родителей было одной из предпосылок выбора интервьюирования, а не анкетирования как метода сбора информации. Содержание

Таблица 4. Цитаты из интервью, подтверждающие наличие проблем в оказании реабилитационной помощи
Table 4. Quotations from the interview which demonstrate the problems of rehabilitation treatment

Проблема	Цитата из интервью
Нарушение принципов этапности, непрерывности, преемственности	«В санатории были пару раз за 8 лет. Не понравилось нам особо. А в поликлинику ходили, чтобы направление туда взять, больше нам там не помогают». «В поликлинике прошли курс массажа в 6 месяцев, потом то ли квоты закончились, то ли специалист ушел — в общем, остались без массажа». «Мы были на реабилитации в санатории и в поликлинике. В поликлинике ходили на ЛФК. Так странно: в поликлинике и не знали, что мы в санатории были, удивились. А в санатории спрашивали, занимаемся ли мы в поликлинике и чем. Честно говоря, мы думали, врачи общаются между собой»
Несвоевременная реабилитация	«Мы как родились, хотели массажи делать, но сами не умеем, а специалиста не нашли». «Протез активный ставили первый раз к школе — нам так врач посоветовал». «С 1 года нам давали косметические протезы. Дочка их боялась и не носила, говорила, что это рука мертвой тети»
Отсутствие комплексного подхода	«Как пользоваться протезом, сколько его носить — нам никто не рассказал». «Мы не знали, как научить ребенка пользоваться протезом». «Мы обеспокоены тем, что не можем объяснить ребенку, зачем ему нужен протез, почему его рука не похожа на руку других детей. Ребенок сейчас задает много вопросов, и мы не знаем, как на них ответить и как научить ребенка реагировать на повышенное внимание со стороны других людей. Мы бы очень хотели пообщаться с психологом, но пока не нашли подходящего специалиста».
Отсутствие индивидуального подхода	«Цели [реабилитации] мы ставили сами, врачи с нами это никогда не обсуждали». «Ходили несколько раз к врачу ЛФК в поликлинике, ребенка смотрели, потом приходили на групповые занятия 1 раз в неделю». «Пришли к врачу ЛФК, он дал нам готовую распечатку с упражнениями. Мы дома не поняли, как их нужно выполнять, хотели спросить еще раз, но врач ушел в отпуск, и мы так его и не застали». «В санаторий нас направляет служба социальной защиты. Там мы занимаемся ЛФК и проходим физиопроцедуры. Ездим обычно на 21 день. Раньше в санатории работали преподаватели, и сын не отставал от школьной программы. Теперь учителей нет, поэтому, наверно, больше ездить не будем. Занятия ЛФК там проходили в группе по 10 человек, занимались в одной группе люди разных возрастов и с разными заболеваниями. В прошлый раз детей не было, в основном бабушки и дедушки с артритами. После ЛФК сын лежал в специальных ваннах с газированной водой»
Низкая доступность реабилитации	«Получение ИПРА, необходимой для выплаты компенсации, растянулось». «Брали деньги взаймы у знакомых». «Просили займ в банке». «Получали займ от благотворительной организации». «Прошло уже 2 недели [после комиссии], и все документы уже ушли наверх. Поэтому мы не получили компенсации от государства и не знаем, как вернуть owed сумму»
Отсутствие активного вовлечения пациентов в реабилитацию	«Мы не понимаем, зачем нам реабилитация. Мой ребенок и так сам всему научился». «Мой ребенок же не ущербный. У него нет паралича или аутизма, зачем занятия?» «Разве реабилитация — это важно?» «Первый раз слышим о вовлеченности ребенка: куда и во что вовлекать-то надо?» «А что, прямо есть законы про это все?»

некоторых вопросов могло неоднозначно восприниматься или даже не пониматься респондентами. Например, «какие современные реабилитационные технологии были использованы»? Ответ на данный вопрос следует интерпретировать с осторожностью. Кроме того, ряд вопросов требовал пояснений со стороны интервьюера (например, многим родителям не было понятно, что включено в понятие «реабилитация», и они просили объяснить используемый термин).

Экстраполяция результатов исследования. Известно, что в исследование включены родители, которые смогли узнать о возможности установки протеза в г. Москве и приехать на протезирование. Можно предположить, что дети менее активных родителей, из наиболее отдаленных регионов, малообеспеченных семей, а также дети, оставшиеся без попечения родителей, и дети состоятельных родителей, имевших соответствующие финансовые возможности (личные, средства некоммерческих организаций) для протезирования и реабилитации в частных и/или зарубежных клиниках, не попали в выборку исследования, а значит, их опыт реабилитации не был учтен.

Интерпретация результатов исследования

Протезирование верхних конечностей — сложная область знаний, находящаяся на стыке технического и медицинского прогресса. В последнее десятилетие в этой области произошли значительные изменения, появилось множество инновационных решений. Тесное сотрудничество медицинского персонала с инженерами, конструкторами, технологами и протезистами требуется не только на этапе разработки протеза, но и при подготовке ребенка к протезированию и адаптации к протезу уже после его установки.

Российский справочник по медико-социальной экспертизе лиц до 18 лет, на первый взгляд, подробно описывает врожденные состояния и заболевания верхних конечностей, при которых необходимо протезирование, детализирует клинические признаки, необходимые обследования для прохождения экспертизы, критерии инвалидности, а также рекомендации по реабилитации [11]. Особый интерес представляет объем рекомендованной реабилитационной помощи: всем детям, которым показано протезирование, показана и медицин-

ская реабилитация. В комплекс мероприятий по профилю медицинской реабилитации в соответствии с документом входит:

- 1) восстановительная терапия (с первого года жизни до окончания роста ребенка) 2–3 раза в год (в зависимости от заболевания): для всех пациентов — массаж (как правило, с акцентом на недоразвитую конечность); санаторно-курортное лечение (показано детям как этап восстановительного лечения); лечебная физкультура; при необходимости — физиопроцедуры, реконструктивная хирургия, логопедическая помощь;
- 2) социальная реабилитация (показана всем детям): социально-средовая реабилитация — обучение пользования бытовыми приборами, компьютером и др. с применением технических средств реабилитации; социально-бытовая адаптация — обучение социально-бытовым навыкам с использованием технических средств реабилитации, обустройство жилья в соответствии с имеющимися ограничениями жизнедеятельности (установка удобных ручек на двери, рычажных кранов или кранов с фотоэлементами и др.); другие мероприятия, ориентированные на индивидуальную потребность ребенка;
- 3) динамическое наблюдение врача травматолога-ортопеда детской поликлиники 1 раз в 6–12 мес до окончания роста.

Возраст первого протезирования в соответствии с документом зависит от конкретной патологии, но в любом случае не должен превышать одного года. Точное время начала реабилитации указано только для одной патологии (Q71.5 Продольное укорочение локтевой кости, врожденная локтевая косорукоость) — с первой недели или первых месяцев жизни. Организации и структуры, отвечающие за реализацию восстановительного лечения, в документе не детализированы.

Анализируя ответы и эмоциональные реакции родителей детей, которым показано протезирование верхних конечностей, можно выявить ряд значимых проблем, существующих при оказании реабилитационной помощи данной категории пациентов. Среди них — позднее начало реабилитационных мероприятий, отсутствие комплексного и междисциплинарного подхода к реабилитации, нарушение принципов этапности, преемственности и непрерывности в оказании помощи, а также индивидуального подхода. Круг специалистов, работающих с ребенком, крайне ограничен. Особенно часто родители отмечали отсутствие психолога. Кроме того, в абсолютном большинстве случаев семьи не понимают важность «домашней» работы с ребенком и не понимают, что нужно делать вне стен протезного предприятия. Информации о том, как использовать протез, и какие реабилитационные мероприятия гарантированы на законодательном уровне, у семей фактически нет. Процесс получения индивидуальной программы реабилитации отличается излишней бюрократизацией, а осведомленность медицинских специалистов о современных возможностях протезирования достаточно низкая [20]. Еще одним значимым фактором является отсутствие понимания родителями значимости реабилитационных мероприятий, а также отсутствие инициативы и предложений по повышению эффективности существующей системы

оказания реабилитационной помощи детям с врожденными заболеваниями верхних конечностей, нуждающихся в протезировании.

Проведенная нами работа является первой в области оценки уровня реабилитационной помощи при протезировании верхних конечностей. Однако ее результаты совпадают в целом с результатами исследований, не связанных с протезированием, но посвященных реабилитации детей с врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата [21]. В этих исследованиях также отмечен недостаточный уровень знаний и навыков родителей, низкая их комплаентность. Выявленные проблемы были отчасти обусловлены недостатками в организации взаимодействия коррекционных специализированных учреждений с семьей ребенка, что привело к снижению эффективности реабилитационного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты интервью показали, что дети, нуждающиеся в протезировании верхних конечностей, не проходят реабилитацию необходимо качества, направленную на восстановление функциональных способностей ребенка. При этом каждый пятый ребенок, нуждавшийся в такой помощи, не получал ее вовсе. В числе наиболее существенных недостатков существующей системы реабилитационных мероприятий следует отметить их позднее начало, отсутствие комплексного, междисциплинарного и индивидуального подхода к реабилитации, нарушение принципов этапности, преемственности и непрерывности в оказании реабилитационной помощи. Обращает на себя внимание низкая осведомленность родителей в вопросах реабилитации и их незаинтересованность в реформировании системы оказания реабилитационной помощи детям с заболеваниями верхних конечностей, нуждающихся в протезировании.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы работы выражают благодарность Чеху Илье Игоревичу (генеральный директор ООО «Моторика») за предоставление списка потенциальных участников исследования и данных, необходимых для составления финальной выборки.

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. С. Кузякина

<https://orcid.org/0000-0002-4907-6482>

М. В. Авксентьева

<https://orcid.org/0000-0001-6660-0402>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Masada K, Tsuyuguchi Y, Kawabata H, et al. Terminal limb congenital malformations: analysis of 523 cases. *J Pediatr Orthop*. 1986;6(3):340–345. doi: 10.1097/01241398-198605000-00015.
- Vannah WM, Davids JR, Drvaic DM, et al. A survey of function in children with lower limb deficiencies. *Prosthet Orthot Int*. 1999;23(3):239–244. doi: 10.3109/03093649909071640.
- Klungsoyr K, Nordtveit TI, Kaastad TS, et al. Epidemiology of limb reduction defects as registered in the Medical Birth Registry of Norway, 1970–2016: Population based study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219930. doi: 10.1371/journal.pone.0219930.
- Vasluian E, van der Sluis CK, van Essen AJ, et al. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:323. doi: 10.1186/1471-2474-14-323.
- Постановление Правительства Российской Федерации № 1640 от 26 декабря 2017 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»». [Order of the Government of the Russian Federation № 1640 «Ob utverzhdenii gosudarstvennoy programmy Rossiyskoy Federatsii «Razvitiye zdavookhraneniya»», dated 2017 December 26. (In Russ).] Доступно: <https://base.garant.ru/71848440/>. Ссылка активна на 24.11.2019.
- Постановление Правительства Российской Федерации № 294 от 15 апреля 2014 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»», (утратило силу). [Order of the Government of the Russian Federation № 294 «Ob utverzhdenii gosudarstvennoy programmy Rossiyskoy Federatsii «Razvitiye zdavookhraneniya»», expire. (In Russ).] Доступно: <http://base.garant.ru/70643470/>. Ссылка активна на 24.11.2019.
- Уточненный отчет о ходе реализации и оценке эффективности государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» за 2016 год [электронный ресурс]. [Utochnennyy otchet o khode realizatsii i otsenke effektivnosti gosudarstvennoy programmy Rossiyskoy Federatsii «Razvitiye zdavookhraneniya» za 2016 god [elektronnyy resurs]. (In Russ).] Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/034/685/original/Utochnennyy_otchet_zh_2016_god.pdf?1495633134. Ссылка активна на 24.11.2019.
- Александрова Л.В. Актуальные проблемы организации службы медицинской реабилитации / Медицинская реабилитация в педиатрической практике: достижения, проблемы и перспективы: сб. трудов научно-практической конференции с международным участием, Якутск, 1 июля 2013 г. — Киров: МЦНИП, 2013. — С. 13–19. [Aleksandrova LV. Aktual'nyye problemy organizatsii sluzhby meditsinskoy reabilitatsii. (Conference proceedings) Meditsinskaya reabilitatsiya v pediatricheskoy praktike: dostizheniya, problemy i perspektivy: sb. trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, Yakutsk; 2013 July 1. Kirov: Mezhdunarodnyy tsentr nauchno-issledovatel'skikh proyektov; 2013. Pp. 13–19. (In Russ).]
- World Health Organization. Rehabilitation in health systems [accessed 2019 July 26]. Available from: https://www.who.int/disabilities/brochure_EN_2.pdf?ua=1.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1705н от 29 декабря 2012 «О Порядке организации медицинской реабилитации». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation № 1705n «O Poryadke organizatsii meditsinskoy reabilitatsii», dated 2012 December 29. (In Russ).] Доступно: <https://base.garant.ru/70330294/>. Ссылка активна на 24.11.2019.
- Методика проведения медико-социальной экспертизы и формирование заключений о реабилитационных мероприятиях у детей: методическое пособие / Под ред. В.Г. Помникова, Г.О. Пениной, О.Н. Владимировой. — СПб.: СПбИУВЭК Минтруда России, 2014. — 281 с. [Metodika provedeniya mediko-sotsial'noy ekspertizy i formirovaniye zaklyucheniya o reabilitatsionnykh mero-priyatiyakh u detey: metodicheskoye posobiye. Ed by V.G. Pomnikov, G.O. Penina, O.N. Vladimirova. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskiy institut usovershenstvovaniya vrachey-ekspertov ministerstva truda i sotsial'noy zashchity RF; 2014. 281 p. (In Russ).]
- Department for Education and Department of Health, 2015. Special educational needs and disability code of practice 0–25 years [accessed 2017 July 26]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/398815/SEND_Code_of_Practice_January_2015.pdf.
- Department for Education and Skills, 2007. Aiming high for disabled children [accessed 2017 July 26]. Available from: https://www.nhsconfed.org/~media/Confederation/Files/Publications/Documents/aiming_high_sep09.pdf.
- National Service Framework for Children, Young People and Maternity Services, England, 2004 [accessed 2019 July 26]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/national-service-framework-children-young-people-and-maternity-services>.
- National follow-up program CPUP — pediatric neurology. Drivs med Word Press; 2019. Pp. 1–6. Available from: cpup.se.
- National health care programme CPUP — physiotherapists. Drivs med Word Press; 2019. Pp. 1–11. Available from: cpup.se.
- National health care programme CPUP — occupational therapists. Drivs med Word Press; 2019. Pp. 1–5. Available from: cpup.se.
- Белановский С.А. Глубокое интервью: учебное пособие. — М.: Никколо-Медиа, 2001. — 320 с. [Belanovskiy SA. Glubokoye interv'yu: uchebnoye posobiye. Moscow: Nikkolo-Media; 2016. 320 p. (In Russ).]
- Wright V. Prosthetic outcome measures for use with upper limb amputees: a systematic review of the peer-reviewed literature, 1970 to 2009. *JPO*. 2009;21(4S):3. doi: 10.1097/jpo.0b013e3181ae9637.
- Кузякина А.С., Тарасенко Е.А. Направления развития реабилитационной помощи детям и подросткам в Российской Федерации. — М.: НИУ ВШЭ, 2018. [Kuzyakina AS, Tarasenko EA. Napravleniya razvitiya reabilitatsionnoy pomoshchi detyam i podrostkam v Rossiyskoy Federatsii. Moscow: Natsional'nyy issledovatel'skiy universitet «Vysshaya shkola ekonomiki»; 2018. (In Russ).]
- Грицань И.И., Павлов Ю.И. Медико-социальная характеристика семей, имеющих детей с врожденными нарушениями опорно-двигательного аппарата // Детская и подростковая реабилитация. — 2009. — № 2. — С. 24–28. [Gritsan' II, Pavlov YuI. Mediko-sotsial'naya kharakteristika semey, imeyushchikh detey s vrozhdennymi narusheniyami oporno-dvigatel'nogo apparata. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya. 2009;(2):24–28. (In Russ).]

Н.А. Любимова¹, И.В. Фридман², О.В. Голева², Л.С. Сорокина^{1, 3}, Р.К. Раупов⁴, Р.В. Идрисова⁴,
С.М. Харит^{2, 4}, М.М. Костик^{1, 4}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Областная детская клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сохранность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, планово иммунизированных в возрасте до 2 лет: предварительные результаты одномоментного исследования

435

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 22.05.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) могут иметь низкие защитные уровни антител к антигенам вакцин из-за иммунологических особенностей заболевания, нарушенного графика вакцинации и применения иммунодепрессантов. **Цель исследования** — изучить состояние поствакцинального иммунитета и определить факторы, ассоциированные с сохранением защитного уровня антител, у пациентов с ЮИА. **Методы.** В одномоментное исследование включали пациентов с ЮИА в возрасте от 2 до 17 лет, вакцинированных в возрасте до 2 лет жизни (до развития ЮИА) против кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерии. Уровни IgG к вакцинным антигенам определяли методом иммуноферментного анализа. Минимальным защитным уровнем для противокоревых IgG считали значения 0,18 МЕ/мл, для антител к вирусу краснухи — 10 МЕ/мл, для эпидемического паротита — коэффициент позитивности > 1,0, для гепатита В — 10 мМЕ/мл, для противодифтерийных антител — 0,09 МЕ/мл. **Результаты.** В исследование включили 90 пациентов с ЮИА (71% девочки) в возрасте (медиана) 11,3 (7,5; 14,9) года. Возраст дебюта ЮИА составил 6,0 (4,0; 8,0) лет, продолжительность заболевания — 4,0 (2,0; 7,3) года. Глюкокортикостероиды в прошлом или на момент включения в исследование получали 24/88 (27%) пациентов, метотрексат — 81/88 (92%), генно-инженерные биологические препараты — 54/89 (61%). Защитный уровень антител против вируса кори был выявлен у 45 (50%) детей с ЮИА, против вируса краснухи — у 88 (98%), эпидемического паротита — у 68 (76%), гепатита В — у 49 (54%), к дифтерийному анатоксину — у 45 (50%). Со снижением напряженности поствакцинального иммунитета ассоциировались продолжительность ЮИА и терапия глюкокортикостероидами (против дифтерии), а также неполный комплекс прививок (против кори). **Заключение.** Значительная часть детей с ЮИА не защищена от кори, эпидемического паротита, гепатита В или дифтерии. Высокий риск развития управляемых инфекций у таких детей требует разработки программ индивидуальной вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, вакцинопрофилактика, титр антител, корь, краснуха, паротит, гепатит В, дифтерия, факторы риска.

(Для цитирования: Любимова Н.А., Фридман И.В., Голева О.В., Сорокина Л.С., Раупов Р.К., Идрисова Р.В., Харит С.М., Костик М.М. Сохранность поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, планово иммунизированных в возрасте до 2 лет: предварительные результаты одномоментного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (6): 435–441. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2063)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из самых частых ревматических заболеваний детского возраста с распространенностью примерно 1 на 1000 детского населения [1]. Для терапии ЮИА используются препараты, подавляющие активность иммунной системы, — метотрексат, циклоспорин А, системные глюкокортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2]. По этой причине, а также вследствие нарушений функций иммунной системы, связанных с патогенезом самого заболевания, пациенты с ЮИА являются высоковосприимчивыми к возбудителям инфекционных заболеваний [3–5].

Интеркуррентные инфекции способны вызывать обострения ЮИА и требуют отмены проводимой иммуносупрессивной терапии, что негативно влияет на достижение или поддержание статуса неактивного состояния болезни [6]. Пациенты, получающие иммуноподавляющие препараты, отличаются более тяжелым течением инфекций, необходимостью пролонгированной антибактериальной терапии, применения антибиотиков «резерва» и внутривенного иммуноглобулина [3–5]. При вирусных инфекциях, таких как эпидемический паротит и корь, специфической терапии не существует, а наличие фонового иммуносупрессивного состояния приводит к увеличению риска осложнений и летального

исхода у детей с иммунопатологическими заболеваниями [7].

Наиболее эффективным способом предупредить развитие управляемых инфекций у пациентов с ЮИА является вакцинация [8]. Однако такие пациенты могут иметь неполноценный иммунный ответ на вакцинацию, в том числе по причине низкого по сравнению со здоровыми сверстниками титра антител или их быстрой утраты на фоне проводимой терапии [9]. Приблизительно у 40% детей с ЮИА дебют заболевания приходится на второй год жизни [2]. Как результат, у таких пациентов первичная вакцинация часто не проводится, а от ревакцинации отказываются не только родители, но и наблюдающие ребенка ревматологи [2].

Цель исследования — изучить состояние поствакцинального иммунитета и определить факторы, ассоциированные с сохранением защитного уровня антител, у пациентов с ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения

Выборку исследования формировали в педиатрическом отделении № 3 ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» (Санкт-Петербург) в течение января-июля 2018 г.

Natalia A. Lybimova¹, Irina V. Fridman², Olga V. Goleva², Lubov S. Sorokina^{1, 3}, Rinat K. Raupov⁴, Rena V. Idrisova⁴, Susanna M. Kharit^{2, 4}, Mikhail M. Kostik^{1, 4}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Regional Children's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Preservation of Postvaccinal Immunity to Measles, Rubella, Parotitis, Hepatitis B and Diphtheria in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Undergone Planned Immunization Under the Age of Two: Preliminary Results of Cross-Sectional Study

Background. Patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) can have low levels of antibodies to vaccine antigens due to immunologic features of the main disease, disruptions in vaccination schedule and immunosuppressive drugs administration. **Objective.** The aim of the study was to examine the status of postvaccinal immunity and determine the factors associated with preservation of protective level of antibodies in patients with JIA. **Methods.** This cross-sectional study included patients with JIA at the age from 2 to 17 years old vaccinated under the age of two (before JIA) against measles, rubella, parotitis, hepatitis B and diphtheria. Levels of IgG to vaccine antigens were measured by enzyme immunoassay. The minimum protective level of anti-measles IgG was esteemed as 0.18 IU/ml, antibodies to rubella — 10 IU/ml, for parotitis — COI > 1.0, for hepatitis B — 10 mIU/ml, antibodies to diphtheria — 0.09 IU/ml. **Results.** The study included 90 patients with JIA (71% of girls) at the age (median) 11.3 (7.5; 14.9) years. The age of JIA manifestation was 6.0 (4.0; 8.0) years, disease duration — 4.0 (2.0; 7.3) years. Glucocorticosteroids administration in anamnesis or at study entry was recorded in 24/88 (27%) patients, methotrexate — 81/88 (92%), genetically engineered biologic drugs — 54/89 (61%). Protective level of antibodies to measles virus was revealed in 45 (50%) children with JIA, to rubella virus — in 88 (98%), to parotitis — in 68 (76%), to hepatitis B — in 49 (54%), to diphtherial anatoxin — in 45 (50%). The decrease of postvaccinal immunity level was associated with JIA duration and glucocorticosteroids administration (against diphtheria) duration, as well as drop-out immunization (against measles). **Conclusion.** Major part of children with JIA have no protection against measles, parotitis, hepatitis B or diphtheria. High risk of progression of such vaccine-preventable diseases in these children demands development of individual programs of immunization. **Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, preventive vaccination, antibody titer, measles, rubella, parotitis, hepatitis B, diphtheria, risk factors.

(For citation: Lybimova Natalia A., Fridman Irina V., Goleva Olga V., Sorokina Lubov S., Raupov Rinat K., Idrisova Rena V., Kharit Susanna M., Kostik Mikhail M. Preservation of Postvaccinal Immunity to Measles, Rubella, Parotitis, Hepatitis B and Diphtheria in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Who Undergone Planned Immunization Under the Age of Two: Preliminary Results of Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 435–441. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2063)

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с ЮИА в возрасте 2–17 лет, планово вакцинированные в возрасте до 2 лет жизни (до развития ЮИА) против кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерии.

Критерии не включения:

- плановая вакцинация в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование;
- введение внутривенного иммуноглобулина или препаратов плазмы крови в течение 12 мес, предшествовавших включению в исследование;
- прием цитостатических препаратов (кроме метотрексата) в прошлом или на момент включения в исследование.

Описание критериев соответствия

Диагноз ЮИА устанавливали (Н.А. Любимова, М.М. Костик) согласно критериям Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [10]. Информация о выполненной в прошлом плановой вакцинации против кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерии получена из карт профилактических прививок (форма 63), хранящихся вместе с историями болезни каждого пациента.

Сведения о вакцинации в последние 6 мес и введении внутривенного иммуноглобулина или препаратов плазмы крови в последние 12 мес получена из карт профилактических прививок, а также путем опроса законных представителей пациента. Данные о приеме цитостатических препаратов (кроме метотрексата) получены при изучении медицинской документации пациента (выписные справки, карта развития ребенка) и путем опроса больных или их родителей.

Основной показатель исследования

Доля детей с ЮИА с уровнем антител к антигенам вирусов кори, краснухи, паротита, гепатита В и дифтерийному анатоксину не ниже минимального защитного уровня.

Определение уровня антител

Взятие образцов венозной крови (4 мл) выполняли натошак в день поступления ребенка в стационар. Образцы центрифугировали при 1200 об./мин в течение 15 мин. Сыворотку отбирали в отдельные пробирки, замораживали при температуре -20°C и затем транспортировали в лабораторию вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства» (Москва) с соблюдением холодовой цепочки.

Уровни иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G определяли методом иммуноферментного анализа [11] на аппарате открытого типа Lasurit (Dyner Technologies Inc., США). В случае кори, краснухи, паротита, гепатита В использовали коммерческие наборы «Вектор-Бест» (Россия), при дифтерии — IBL International GmbH (Германия). Концентрации IgG определяли по калибровочным кривым, построенным с использованием программного обеспечения Dyner Technologies Inc. (США). Минимальный защитный уровень антител устанавливали в соответствии с критериями, указанными в инструкции производителя: для противокоревых IgG — 0,18 МЕ/мл (коэффициент вариации, CV, 8%; аналитическая чувствительность 0,07 МЕ/мл), для антител к вирусу краснухи — 10 МЕ/мл (8%; 2 МЕ/мл), для гепатита В (анти HBs антитела) — 10 mМЕ/мл

(8%; 2 mМЕ/мл), к дифтерийному анатоксину — 0,09 МЕ/мл (7,5%; 0,004 МЕ/мл). Минимальную защитную концентрацию IgG к вирусу эпидемического паротита устанавливали при коэффициенте позитивности $> 1,0$. Коэффициент позитивности рассчитывали как отношение оптической плотности (ОП), полученной в двухволновом (450/620 нм) режиме в лунке с образцом пациента, к ОП критической (ОПкрит), вычисляемой по формуле:

$$\text{ОПкрит} = \text{ОПср(К-)} + 0,3,$$

где ОПср(К-) — среднее арифметическое значение ОП в лунках с отрицательным контрольным образцом.

Потенциальные предикторы сохранения поствакцинального иммунитета

В числе предикторов сохранения поствакцинального иммунитета (минимального защитного уровня антител) рассматривали особенности терапии (применение в прошлом либо на момент включения в исследование глюкокортикостероидов, метотрексата, ГИБП), число вакцинаций (по 1 против кори, краснухи и паротита, > 1 против гепатита В и дифтерии), продолжительность ЮИА, возраст ребенка.

Сохранение поствакцинального иммунитета исследовали в трех возрастных группах: до 7 лет, 8–12 лет и 13–17 лет. Выбор возрастных периодов обусловлен сроками вакцинаций в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США).

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Независимые предикторы сохранения минимального защитного уровня антител устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной (больные с минимальным защитным уровнем антител к соответствующей инфекции) по результатам однофакторного регрессионного анализа. В многофакторной статистической модели учитывали возраст на момент включения в исследование, число вакцинаций, факт терапии глюкокортикостероидами, метотрексатом, ГИБП, продолжительность ЮИА. Описание результатов регрессионного анализа выполнено с указанием углового коэффициента (β) и стандартной ошибки (SE). Из параметров многофакторной регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации (R^2). Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования в Этическом комитете не рассматривался. После завершения исследования получено положительное заключение Этического комитета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 9/2 от 02.09.2019) о соответствии исследования этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 90 пациентов (64 девочки) с ЮИА в возрасте 11,3 (7,5; 14,9) года,

возраст дебюта заболевания — 6,0 (4,0; 8,0) лет, продолжительность ЮИА до момента включения в исследование — 4,0 (2,0; 7,3) года. Олигоартикулярный вариант течения ЮИА был у 38 (42%) пациентов, полиартикулярный — у 36 (40%), системный артрит — у 7 (8%), энтезит-ассоциированный артрит — у 9 (10%) пациентов. Увеит диагностирован у 11/89 (12%). У 1 пациента данные о результатах осмотра офтальмологом отсутствовали. Терапию глюкокортикостероидами в прошлом либо на момент включения в исследование получали 24 пациента (27%) из 88, метотрексатом — 81/88 (92%), ГИБП — 54/89 (61%), из них 31 (57%) — ингибиторами фактора некроза опухоли альфа; 11/54 (20%) человек получали более одного ГИБП. Ревакцинацию против вируса кори, краснухи, эпидемического паротита получили 52 (58%) ребенка.

Основной результат исследования

Реже всего (50–54% детей в выборке исследования) минимальный защитный уровень антител обнаруживали к вирусам кори, гепатита В и дифтерийному анатоксину, у 2/3 пациентов — к вирусу эпидемического паротита, у большинства детей с ЮИА — к вирусу краснухи (табл. 1). Различий в возрастных группах по частоте детей с минимальным защитным уровнем антител не обнаружено.

Дополнительные результаты исследования

По данным однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы сохранения поствакцинального иммунитета:

- к вирусу кори: продолжительность ЮИА, возраст на момент включения в исследование, число вакцинаций, терапия ГИБП;
- к дифтерийному анатоксину: возраст на момент включения, применение глюкокортикостероидов (табл. 2).

Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, предикторами сохранения минимального защитного уровня антител к вирусу кори были число вакцинаций против кори, к дифтерийному анатоксину — продолжительность ЮИА и терапия глюкокортикостероидами (табл. 3). Статистически значимых предикторов сохранения поствакцинального иммунитета против эпидемического паротита и гепатита В не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Значительное число пациентов с ЮИА (от 32 до 50%) имеют недостаточный защитный уровень антител к вирусам кори, паротита, гепатита В и дифтерийному анатоксину. Вместе с тем у большинства больных ЮИА сохраняется поствакцинальный иммунитет к вирусу краснухи. Предикторами сохранения поствакцинального иммунитета были ревакцинирующие прививки, меньшая длительность заболевания.

Ограничения исследования

Основные ограничения исследования связаны с небольшой численностью выборки, разным возрастом включенных пациентов, разной продолжительностью заболевания, а также различием по числу ранее проведенных вакцинаций. Небольшой объем выборки

Таблица 1. Распределение пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, имеющих минимальный защитный уровень антител
Table 1. Structure of patients with JIA and minimum protective level of antibodies

Доля пациентов, имеющих минимальный защитный уровень антител против:	Всего (n = 90)	Возрастные группы, лет			p (df = 2)
		До 7 (n = 24)	8–12 (n = 32)	13–17 (n = 34)	
Вируса кори, абс. (%)	45 (50)	16 (67)	14 (44)	15 (44)	0,163
Вируса эпидемического паротита, абс. (%)	61 (68)	20 (83)	20 (63)	21 (48)	0,163
Вируса краснухи, абс. (%)	88 (98)	24 (100)	32 (100)	32 (94)	0,186
Дифтерийного анатоксина, абс. (%)	45 (50)	15 (63)	15 (47)	15 (44)	0,351
Вируса гепатита В, абс. (%)	49 (54)	15 (63)	18 (56)	16 (36)	0,493

Таблица 2. Предикторы сохранения поствакцинального иммунитета (минимального защитного уровня антител) к кори, эпидемическому паротиту, дифтерии и гепатиту В: результаты (p) однофакторного регрессионного анализа

Table 2. Predictors of preservation of postvaccinal immunity (minimum protective level of antibodies) to measles, parotitis, diphtheria, hepatitis B: results (p) of unifactor regression analysis

Предикторы [#]	Минимально защитный уровень антител			
	Корь	Эпидемический паротит	Дифтерия	Гепатит В
Продолжительность ЮИА	0,001	0,569	0,431	0,846
Возраст*	0,014	0,387	0,014	0,914
Число вакцинаций	0,023	0,572	0,698	0,886
Глюкокортикостероиды	0,340	0,880	0,05	0,931
Метотрексат	0,652	0,125	0,652	0,174
ГИБП	0,013	0,253	0,897	0,215

Примечание. [#] — предикторы сохранения поствакцинального иммунитета к краснухе не анализировали по причине его сохранения у 98 % пациентов. * — возраст на момент включения в исследование. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. [#] — predictors of preservation of postvaccinal immunity to rubella were not analysed because it sustained in 98% of patients. * — age at study entry. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ГИБП — genetically engineered biologic drugs.

Таблица 3. Предикторы сохранения поствакцинального иммунитета (минимального защитного уровня антител) к кори и дифтерии: результаты многофакторного регрессионного анализа

Table 3. Predictors of preservation of postvaccinal immunity (minimum protective level of antibodies) to measles and diphtheria: results multifactor regression analysis

Предикторы	β	SE	p
Против кори (n = 88), R² = 0,15			
Продолжительность ЮИА	-0,240	0,021	0,083
Возраст*	-0,068	0,022	0,652
Число вакцинаций	0,304	0,147	0,038
Глюкокортикостероиды	0,057	0,134	0,643
Метотрексат	0,100	0,212	0,369
ГИБП	-0,187	0,130	0,142
Против дифтерии (n = 88), R² = 0,13			
Продолжительность ЮИА	-0,287	0,140	0,044
Возраст*	0,017	0,172	0,919
Число вакцинаций	0,083	0,140	0,552
Глюкокортикостероиды	-0,232	0,117	0,05
Метотрексат	0,002	0,112	0,982
ГИБП	0,188	0,130	0,151
Против эпидемического паротита (n = 88), R² = 0,06			
Продолжительность ЮИА	-0,181	0,138	0,764
Возраст*	-0,073	0,173	0,221
Число вакцинаций	0,280	0,143	0,193
Глюкокортикостероиды	0,050	0,119	0,558
Метотрексат	0,059	0,111	0,226
ГИБП	-0,193	0,127	0,645
Против гепатита В (n = 88), R² = 0,04			
Продолжительность ЮИА	-0,125	0,022	0,396
Возраст*	0,069	0,018	0,630
Число вакцинаций	-0,017	0,189	0,888
Глюкокортикостероиды	-0,028	0,138	0,820
Метотрексат	0,111	0,225	0,348
ГИБП	0,142	0,141	0,303

Примечание. * — возраст на момент включения в исследование. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные иммунобиологические препараты.

Note. * — age at study entry. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ГИБП — genetically engineered biologic drugs.

не позволил провести анализ факторов риска для оценки иммунитета против краснухи и гепатита В в полном объеме. Следует отметить, что в исследовании не было контрольной группы, что не позволило в полной мере оценить динамику снижения антителообразования у здоровых детей, не имеющих факторов риска. Наличие контрольной группы позволило бы оценить, влияют ли в действительности изученные предикторы на снижение продукции антител или нет. Ограничения исследования могли повлиять на правильность определения предикторов сохранения поствакцинального иммунитета, т.е. изученные факторы могли быть ошибочно расценены как возможные предикторы (отсутствие контрольной группы), а роль других факторов, например комбинации лекарственных препаратов с длительностью ЮИА, возраста назначения тех или иных лекарственных препаратов, длительности терапии, имевших важное значение, идентифицировать не удалось. Каким образом мог повли-

ять каждый из факторов риска отдельно (лекарственные препараты, число вакцинаций, продолжительность заболевания, субтип артрита), однозначно определить невозможно ввиду того, что часть пациентов получала комбинированную терапию, и группы не были стратифицированы по возрасту дебюта и/или продолжительности заболевания. Возможно, большая численность выборки позволила бы провести более детальный анализ в подгруппах. Также мы не учитывали такие факторы, как продолжительность терапии, кумулятивные дозы, комбинация методов лечения. Один больной мог получать несколько видов терапии, а также иную сопутствующую патологию, которая могла влиять на темпы элиминации препаратов, и опосредованно — на характеристики иммунного ответа. Допускается погрешность в исследовании, связанная с точностью методов измерения (CV использованных методов определения уровня антител был в пределах 7,5–8%).

Обсуждение основного результата исследования

ЮИА является иммунопатологическим заболеванием, требующим для достижения ремиссии применения иммуноподавляющих препаратов [2]. Иммунные механизмы, лежащие в основе генеза данного заболевания, а также прием лекарственных препаратов, которые влияют на функцию В-клеток памяти и плазмоцитов, могут приводить к утрате защитного титра противокоревых поствакцинальных антител в более короткие сроки, чем в популяции [12, 13]. По данным популяционного исследования, защитный титр противокоревых антител определяли у 85% здоровых детей в возрасте 3–6 и 7–14 лет [14]. В другом исследовании доля здоровых детей, не имеющих минимального защитного титра противокоревых антител в сроки от 2 мес до 5 лет после однократной вакцинации, составляет 10–12%, в сроки от 4 мес до 9 лет после ревакцинации — 13–17% [15]. После вакцинации против вируса эпидемического паротита в сроки от 2 мес до 5 лет минимальный защитный титр антител не имели от 5 до 9% здоровых детей, в сроки от 4 мес до 9 лет после ревакцинации — от 2 до 13%. После вакцинации против краснухи не имели минимального защитного титра антител 6,9% здоровых детей [15]. В нашей выборке доля детей, не имевших минимального защитного титра антител к указанным инфекциям, была ниже, чем выявлено в популяционных исследованиях, за исключением состояния иммунитета против краснухи. Последнее может быть объяснено высокой долей детей, переболевших краснухой в стертой форме благодаря первичной вакцинации.

По данным серомониторинга, доля лиц с защитным титром антител против вируса гепатита В через 3 мес после вакцинации составляет 99%, через ≥ 7 лет — 77%. В случае нарушения схемы вакцинации доля здоровых с минимальным защитным титром антител составляет 53% [16]. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие пациентов с нарушенным графиком вакцинации против гепатита В, доля детей с ЮИА с минимальным защитным титром антител против вируса гепатита В составила 54%. Защитный титр антител против дифтерийного анатоксина выявлен у 95–97% детского населения, из них у 96% в возрасте 3–4 лет, у 98% в возрасте 15–17 лет, у 93% взрослых при высокой напряженности иммунитета (85, 91 и 81% соответственно) [17, 18].

Ранний возраст дебюта ЮИА, после которого в реальной клинической практике прекращается вакцинопрофилактика, приводит к более низкому уровню антител у детей старшего возраста [9]. В нашем исследовании только 52% детей получили ревакцинацию против кори, тогда как охват ревакцинацией против кори, по данным Комитета по здравоохранению правительства г. Москвы, достигает 99% [14]. Неполный комплекс вакцинации является независимым предиктором отсутствия защитного титра антител в нашей выборке.

В опубликованных ранее исследованиях проводилась оценка влияния лекарственных препаратов на качество антителообразования после вакцинации. Показано, что метотрексат не оказывал существенного влияния на краткосрочную и долгосрочную эффективность антителообразования при введении различных вакцин, таких как корь, краснуха, паротит, столбняк, дифтерия, гепатит В [9, 19]. В регрессионных моделях также не показано существенного влияния метотрексата на защитный уровень антител против вирусов кори, краснухи, эпидемического паротита, дифтерийного и столбнячного анатоксина [9]. В нашем исследовании при сравнении пациентов, получавших и не получавших

терапию метотрексатом, также не было обнаружено статистически значимых различий по уровням антител. Однако, учитывая факт невозможности оценки роли только метотрексата без учета других факторов риска, можно предполагать отсутствие существенного влияния метотрексата на процесс антителообразования.

При изучении эффекта ГИБП показано, что у большинства пациентов с ЮИА, получавших ГИБП, поствакцинальные антитела сохранялись. Однако в ряде исследований показано, что средний уровень противокоревых антител, антител к менингококку типа С и пневмококку у пациентов, использующих биологические препараты, был ниже либо со временем снижался быстрее, чем у пациентов, не получавших ГИБП [20–22]. Терапия ГИБП обычно назначается пациентам, имеющим большую длительность заболевания. В нашем исследовании установлено, что среди пациентов, получавших терапию ГИБП, доля больных, имевших защитный титр противокоревых антител, была ниже (48%) по сравнению с теми, кто не получал ГИБП (73%); $p = 0,013$; отношение шансов 3,0; 95% доверительный интервал 1,2–7,3. Данные различия не были подтверждены результатами многофакторного анализа.

Дети с ЮИА, получавшие терапию системными глюкокортикостероидами, как правило, сохраняли минимальный защитный титр антител после вакцинации, однако их средние геометрические уровни могли быть ниже по сравнению с больными, не получавшими такого лечения [23]. В целом не выявлено существенного влияния глюкокортикостероидов на уровни поствакцинальных антител против паротита, кори и краснухи, столбняка и дифтерии [9, 24, 25], однако важно учитывать длительность этой терапии и кумулятивные дозы препаратов. Дети с ЮИА, получавшие терапию глюкокортикостероидами и метотрексатом, вакцинированные против гепатита В, имели адекватный иммунный ответ [9, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЮИА является примером иммунокомпрометированного заболевания, при котором возможно снижение эффективности вакцинации против детских инфекций в связи с длительностью и формой ЮИА, проведением иммуносупрессивной терапии, нарушениями графика ревакцинаций. Необходимы последующие исследования для более детального изучения динамики сохранения специфического иммунного ответа у пациентов с ЮИА с целью выработки индивидуальных алгоритмов ревакцинаций.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность Д. Г. Денисову, медицинскому директору Лабораторной службы «ХЕЛИКС», за помощь в планировании исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

И. В. Фридман, С. М. Харит — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Санофи», «Мерк Шарп и Доум Б. В.».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

Irina V. Fridman and **Susanna M. Kharit** — receives fees for lecturing from Pfizer, Sanofi, Merck Sharp and Dohme companies.

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

ORCID

Н. А. Любимова

<https://orcid.org/0000-0002-5782-8373>

И. В. Фридман

<https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>

Л. С. Сорокина

<https://orcid.org/0000-0002-9710-9277>

Р. К. Раупов

<https://orcid.org/0000-0001-7749-6663>

Р. В. Идрисова

<https://orcid.org/0000-0002-3440-7963>

С. М. Харит

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

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*. Elsevier Saunders; 2005. 792 p.
3. Beukelman T, Xie F, Chen L, et al; SABER Collaboration. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2773–2780. doi: 10.1002/art.34458.
4. Salvana EM, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):274–290. doi: 10.1128/CMR.00040-08.
5. Giancane G, Swart J, Bovis F, et al. Risk of infections in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic agents and/or methotrexate: results from pharmacid registry. Abstract number: 3116. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-infections-in-juvenile-idiopathic-arthritis-patients-treated-with-biologic-agents-and-or-methotrexate-results-from-pharmacid-registry/>.
6. Abinun M, Lane JP, Wood M, et al. Infection-related death among persons with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1720–1727. doi: 10.3201/eid2210.151245.
7. Castillo RD, De la Pena W, Marzan KA. Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(4):322. doi: 10.1007/s11926-013-0322-6.
8. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al.; EULAR. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.
9. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):948–954. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
11. МУ 3.1.2943-11 Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В) [интернет]. [МУ 3.1.2943-11 Organizatsiya i provedeniye serologicheskogo monitoringa sostoyaniya kolektivnogo immuniteta k infektsiyam, upravlyayemyim sredstvami spetsificheskoy profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush, kor', krasnukha, epidemicheskii parotit, poliomyelit, gepatit V). (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200088401>. Ссылка активна на 12.04.2019.
12. Кощеева Ю.В., Харит С.М., Калинина Н.М. Особенности течения дифтерийного вакцинального процесса у детей с ревматическими заболеваниями // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2001. — № 6. — С. 44–49. [Koshcheeva IV, Kharit SM, Kalinina NM. Specific features of diphtheria vaccinal process in children with rheumatic diseases. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2001;(6): 44–49. (In Russ).]
13. Харит С.М. Вакцинопрофилактика детей с иммунопатологическими заболеваниями // *Фарматека*. — 2003. — № 2. — С. 33–37. [Kharit SM. Vaksinoprofilaktika detey s immunopa-

tologicheskimi zabolovaniyami. *Farmateka*. 2003;(2):33–37. (In Russ).]

14. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449–2456. doi: 10.1001/jama.2013.6768.

15. Клинико-лабораторная диагностика коревой инфекции. Информационное письмо № 16. — М., 2002. — 15 с. [Kliniko-laboratornaya diagnostika korevoy infektsii. Informatsionnoye pis'mo №16. Moscow; 2002. 15 p. (In Russ).]

16. Заргарьянц А.И., Яковлева И.В., Селезнева Т.С., и др. Длительность и напряженность поствакцинального гуморального иммунитета к вирусам кори, паротита и краснухи // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2005. — № 5. — С. 15–19. [Zargar'yants AI, Yakovleva IV, Selezneva TS, et al. Dlitel'nost' i napryazhennost' postvaksinal'nogo gumoral'nogo immuniteta k virusam kori, parotita i krasnukhi. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2005;(5):15–19. (In Russ).]

17. Шульгина Н.И., Стасенко В.Л. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета к гепатиту В у лиц декретированных групп // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 1. — С. 68–73. [Shulgina NI, Stasenko VL. Assessment of duration and intensity of post-vaccination humoral immunity to hepatitis B patients decreed groups. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2011;(1):68–73. (In Russ).]

18. Якимова Т.Н. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2015. — 22 с. [Yakimova TN. *Epidemiologicheskii nadzor za difteriyey v Rossii v period registratsii edinichnykh sluchayev zabolovaniya*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 22 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006646046>. Ссылка активна на 14.06.2019.

19. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1128–1130. doi: 10.1136/ard.2003.013201.

20. Borte S, Liebert UG, Borte M, et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):144–148. doi: 10.1093/rheumatology/ken436.

21. Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):728–734. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202561.

22. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.

23. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7):46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y.

24. Miyamoto M, Ono E, Barbosa C, et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(7):736–744. doi: 10.1177/0961203310397409.

25. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3): 208–211. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f7ce44.

Д.В. Прометной^{1, 2, 3}, Ю.С. Александрович², К.В. Пшенисн²¹ Московский областной центр охраны материнства и детства, Люберцы, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Отклонения витальных показателей у пациентов отделения анестезиологии и реанимации с низким и высоким риском летального исхода (по шкале PIM3): ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Прометной Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением анестезиологии и реанимации МОЦОМД, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии СПбГПМУ, научный сотрудник научно-методического отделения планирования и развития НМИЦ здоровья детей

Адрес: 140014, Московская обл., г. Люберцы, ул. Мира, д. 6, тел.: +7 (495) 554-04-21, e-mail: prometnoy.d.v@gmail.com

Статья поступила: 22.07.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Для прогноза критических инцидентов, возникающих у детей в стационаре, используют систему PEWS (Pediatric Early Warning Score). Однако регистрация отклонений отдельных витальных показателей может иметь преимущества. В этой связи актуальным остается изучение их прогностической ценности для оценки риска летального исхода. **Цель исследования** — оценить частоту отклонений витальных показателей от референсных интервалов у пациентов с низким и высоким риском летального исхода. **Методы.** Изучали медицинские карты пациентов в возрасте от 1 мес до 17 лет, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). Вероятность летального исхода рассчитывали по шкале PIM3. Группы низкого и высокого риска летального исхода сформированы на основании результатов кластерного анализа. Группу низкого риска составили пациенты с вероятностью летального исхода < 37%, высокого риска — > 57%. Анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания, уровень сатурации кислородом артериальной крови, температуру тела, систолическое и диастолическое артериальное давление и отклонение этих показателей от референсных интервалов при поступлении в ОАР и далее ежедневно (каждые 2 ч) в течение первых 5 сут (или менее, если пациент переводился из ОАР раньше). **Результаты.** Изучены медицинские карты 66 пациентов, из них 10 (15%) с высоким риском летального исхода. Группы низкого и высокого риска были сопоставимы по полу, возрасту, спектру диагностированных заболеваний, длительности пребывания пациентов в ОАР. Летальный исход в ОАР был зарегистрирован в двух случаях: оба пациента — с высоким (> 50%) риском летального исхода по PIM3. Частота отклонений витальных показателей от референсных интервалов при поступлении в ОАР и в последующие 5 сут (кроме ЧСС в первые сутки) в группах риска статистически не различалась. **Заключение.** Регистрация только отклонений витальных показателей от референсных интервалов в течение первых 5 сут пребывания ребенка в ОАР не позволяет прогнозировать высокий риск летального исхода, определенный по шкале PIM3.

Ключевые слова: дети, отделение анестезиологии и реанимации, раннее предупреждение критических инцидентов, экстренная медицинская помощь, шкала PIM3, риск летального исхода, витальные показатели.

(Для цитирования: Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Пшенисн К.В. Отклонения витальных показателей у пациентов отделения анестезиологии и реанимации с низким и высоким риском летального исхода (по шкале PIM3): ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (6): 442–451. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2064)

ОБОСНОВАНИЕ

Неблагоприятные события являются исходом от 1 до 11% всех случаев госпитализаций детей и существенно увеличивают продолжительность лечения пациентов [1]. Предотвращение неблагоприятных событий является одним из резервов повышения эффективности стационарного лечения. Раннему выявлению факторов риска развития неблагоприятных событий способствуют системы раннего предупреждения (Pediatric Early Warning Score, PEWS), которые основаны на периодической регистрации витальных показателей пациентов

и вычисления суммы частоты их отклонений от референсных значений [2]. Различные модификации систем раннего предупреждения учитывают частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), температуру тела, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, уровень сатурации кислородом пульсирующей артериальной крови (SpO₂) [3]. Эффективность указанных систем в клинической практике, в том числе и в отделениях интенсивной терапии, доказана [4]. Вместе с тем PEWS отличаются сложностью использования, связанной с необходимостью перио-

дического подсчета баллов медицинским персоналом. Разработаны триггерные системы, основанные на PEWS, фиксирующие и наглядно представляющие отклонения витальных показателей от референсного коридора [5]. Актуальным, по нашему мнению, является анализ предсказательной способности отдельных витальных показателей, включенных в PEWS, для своевременного выявления высокого риска летального исхода у пациентов отделений анестезиологии и реанимации (ОАР).

Цель исследования — оценить частоту отклонений витальных показателей от референсных интервалов у пациентов с низким и высоким риском летального исхода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали данные пациентов, госпитализированных в блок реанимации и интенсивной терапии ОАР Московского областного центра охраны материнства и детства (Люберцы). Изучали случаи госпитализации в период с 01.11.2018 по 01.04.2019.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты ОАР в возрасте от 1 мес до 17 лет.

Критерии не включения: пациенты ОАР, в отношении которых проводили паллиативное лечение.

Описание критериев соответствия

В ОАР госпитализировали больных для оказания экстренной специализированной медицинской помощи и паллиативного лечения. Решение о проведении паллиативного лечения принималось врачебной комиссией из числа врачей анестезиологов-реаниматологов ОАР и отделения паллиативной помощи детям, невро-

логов, педиатров, нейрохирургов. Паллиативными признавались пациенты с неизлечимыми заболеваниями, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких и обезболивании.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Частота отклонений витальных показателей от референсных значений при поступлении и в последующие 5 сут госпитализации в ОАР у пациентов с разной вероятностью летального исхода.

Оценка риска летального исхода

Вероятность летального исхода рассчитывали с использованием шкалы PIM3 [5], реализованной в формате калькулятора (Excel-версия) [6]. Шкала характеризуется высокой предсказательной ценностью рассчитываемого риска (AUC 0,88; 95% доверительный интервал 0,88–0,89) и конкордантностью между наблюдаемой и предсказанной вероятностями летального исхода в стационаре (0,94). Шкала разработана на основании данных более 53 тыс. госпитализаций детей в отделения интенсивной терапии (участвующие страны — Австралия, Новая Зеландия, Ирландия и Великобритания) [5]. Оценку вероятности летального исхода проводили по данным, зарегистрированным в течение первого часа после поступления ребенка в ОАР. Учитывали реакцию зрачков на свет, срочность госпитализации (плановая, экстренная), необходимость искусственной вентиляции легких в течение первого часа после госпитализации, показатель BE (от base excess — избыток оснований), показатель фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂), показатель парциального давления кислорода в артериализированной (капиллярной) крови (PaO₂), САД при госпитализации, восстановление после операции/процедуры, являющейся причиной госпитализации, основной диагноз (табл. 1) [5]. Оценка по шкале PIM3 (PIM Score)

Dmitry V. Prometnoy^{1, 2, 3}, Yuriy S. Aleksandrovich², Konstantin V. Pshenisnov²

¹ Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection, Luybertsy, Russian Federation

² St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

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

Vital Deviations in Patients of Intensive Care Unit With Low and High Risk of Mortality (PIM3 Score): Retrospective Cohort Study

Background. The PEWS (Pediatric Early Warning Score) is always used for prognosis of critical incidents in children at hospital. However, recording of various vital deviations may be advantageous. In this regard, it is relevant to study their prognostic value for risk of mortality estimation. **Objective.** The aim of the study was to estimate the frequency of vitals deviations from reference ranges in patients with low and high risk of mortality. **Methods.** We have studied medical records of patients aged from 1 month to 17 years old hospitalized in intensive care unit (ICU). Mortality prediction was counted with PIM3 score. Low and high risk of mortality groups were created due to the results of cluster analysis. The low risk group was made up of patients with mortality prediction rate < 37%, high risk group > 57%. Heart rate, respiratory rate, oxygen saturation in arterial blood, body temperature, systolic and diastolic blood pressure and deviations of all these values from reference ranges on presentation to ICU and further daily (every 2 hours) during the first 5 days (or less in case if the patient was transferred from the ICU earlier) were analysed. **Results.** Medical records of 66 patients (including 10 (15%) with a high risk of mortality) have been studied. The low and high risk groups were comparable by sex, age, spectrum of diseases, length of patient stay in the ICU. The lethal outcome in ICU was registered in two cases: both patients with high risk of mortality (> 50%) due to PIM3 score. The frequency of vitals deviations from reference ranges on presentation to ICU and in the following 5 days (except for HR on the first day) in risk groups did not differ statistically. **Conclusion.** Registration of only vitals deviations from reference ranges in the child during first 5 days in ICU does not allow us to predict high risk of mortality measured by PIM3 score.

Key words: children, intensive care unit, early prevention of critical incidents, emergency medicine, PIM3 score, risk of mortality, vitals.

(For citation: Prometnoy Dmitry V., Aleksandrovich Yuriy S., Pshenisnov Konstantin V. Vital Deviations in Patients of Intensive Care Unit With Low and High Risk of Mortality (PIM3 Score): Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 442–451. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2064)

Таблица 1. Предикторы летального исхода шкалы PIM3 [5]
Table 1. Predictors of mortality due to PIM3 score [5]

Показатели	Оценка****	Коэффициент
Реакция зрачков на свет	1 — > 3 мм и оба фиксированы 0 — иное или неизвестна	3,8233
Плановая госпитализация	1 — да (включая госпитализацию после плановых операций или манипуляций, в т.ч. катетеризации центральных вен, для планового мониторинга, коррекции параметров вентиляции, проводимой на дому. Рассматриваются операции/манипуляции, которые можно отложить более чем на 6 ч без развития неблагоприятных реакций) 0 — нет	-0,5378
Искусственная вентиляция легких, начатая в течение первого часа госпитализации	1 — да (в любом режиме любым способом, включая неинвазивную через назальные канюли, методом спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, двухуровневую вентиляцию или вентиляцию с отрицательным давлением в дыхательных путях) 0 — нет	0,9763
BE, ммоль/л	абс. или 0, если неизвестно	0,0671
САД при госпитализации	абс. или 120, если неизвестно 0 — если остановка сердца, 30 — если шок или САД настолько низкое, что его невозможно измерить	$-0,0431 \times (\text{САД при госпитализации}) + 0,1716 \times ((\text{САД при госпитализации})^2 / 1000)$
FiO ₂ , доли единицы	абс. (указывается показатель, измеренный в то же время, что и PaO ₂ , при проведении оксигенации через эндотрахеальную трубку или палатку)	$0,4214 \times (\text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$
PaO ₂ , мм рт. ст.*	абс. или 0,23, если показатель не измерялся	
Восстановление после операции/процедуры — основной причины госпитализации**		
• нет	0	-
• после процедуры шунтирования сердца	1	-1,2246
• после процедуры, отличной от процедуры шунтирования сердца	2	-0,8762
• после некардиальной манипуляции	3	-1,5164
Диагноз***		
• очень высокого риска	1	1,6225
• высокого риска	2	1,0725
• низкого риска	3	-2,1766
• иные заболевания	0	-

Примечание. BE (base excess) — избыток оснований, измеренный в артериальной или капиллярной крови, PaO₂ — парциальное давление кислорода, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси. * — отношение фракции кислорода во вдыхаемой смеси к парциальному давлению кислорода в капиллярной крови; ** — включая радиологические процедуры и катетеризацию сердца. Не включаются больные, у которых послеоперационный период не является непосредственной причиной госпитализации в ОАР, например после установки датчика внутричерепного давления при черепно-мозговой травме; *** — заболевания (диагнозы) низкого риска: бронхиальная астма, бронхолит (включая детей с центральным апноэ или дыхательной недостаточностью, у которых установлен диагноз бронхолита), круп, обструктивное апноэ во сне (включая детей, госпитализированных для проведения адено- или тонзиллэктомии, у которых апноэ явилось основной причиной госпитализации в ОАР; кодируются как после хирургического вмешательства), диабетический кетоацидоз, судороги (включая пациентов, госпитализированных первично вследствие эпилептического статуса, эпилепсии, фебрильных судорог или эпилептического синдрома). Заболевания высокого риска: спонтанное внутричерепное кровоизлияние (включая спонтанное, исключая травматическое или невнутричерепное, например, субдуральное), кардиомиопатия или миокардит, синдром гипоплазии левого желудочка (возраст любой, включая только случаи, когда для сохранения жизни выполнена операция Норвуда или подобная в неонатальном периоде), нейродегенеративные заболевания (требуется наличие его в анамнезе, даже при отсутствии в настоящее время специфических проявлений или когда указанный диагноз будет неизбежно выставлен), некротизирующий энтероколит. Заболевания очень высокого риска: остановка сердца, предшествующая госпитализации (в том числе внутри- и внегоспитальная, но исключая остановку сердца в анамнезе жизни), тяжелый комбинированный иммунодефицит, лейкоз или лимфома после первой индукции (включая только случаи госпитализации по поводу лейкемии или лимфомы, в том числе и для проведения лечения), реципиент трансплантации костного мозга, печеночная недостаточность (острая или хроническая, в том числе когда она явилась ведущей причиной госпитализации в ОАР, исключая госпитализацию после плановой трансплантации печени) [5]. Риск оценивался по тому заболеванию, по поводу которого пациент был госпитализирован в ОАР. ОАР — отделение анестезиологии и реанимации.

Note. BE (base excess) — the excess of base present in the arterial or capillary blood, PaO₂ — oxygen partial pressure, FiO₂ — fraction of inspired oxygen. * — fraction of inspired oxygen to oxygen partial pressure ratio in capillary blood; ** — including radiological procedures and heart catheterization. Not included — patients whose postoperative period is not an immediate cause of admission to ICU, for example after intracranial pressure monitoring in brain injury; *** — diseases (diagnoses) of low risk: bronchial asthma, bronchiolitis (including children with central apnoea or respiratory failure who has been diagnosed bronchiolitis), croup, obstructive sleep apnoea (including children hospitalized for adeno- or tonsillectomy and in whom apnoea is the major reason for ICU admission; coding after surgery), diabetic ketoacidosis, seizures (including patients hospitalized fir the first time due to epileptic status, epilepsy, febrile seizure or epileptic syndrome. Diseases of high risk: intracranial hemorrhage (including spontaneous, excluding traumatic or non-intracranial like subdural), cardiomyopathy or myocarditis,



hypoplastic left heart (any age, including only cases when Norwood operation or the like has been performed in neonatal period for life sustaining), neurodegenerative diseases (in anamnesis and even without any clinical signs at the moment of admission), necrotising enterocolitis. Diseases of very high risk: cardiac arrest, previous admission (including in- and out-hospital but excluding cardiac arrest in anamnesis), severe combined immunodeficiency syndrome, leucosis or lymphoma after first induction (including only cases of admission due to leucosis or lymphoma for treatment), recipient of bone-marrow transplantation, hepatic failure (acute or chronic, including cases when it is major reason of admission to ICU, and excluding cases when it is elective admission for liver transplant) [5]. The risk was measured on the disease of admission to ICU. ICU (OAP) — intensive care unit.

является суммой (Σ) произведений величины каждого из указанных показателей на коэффициент регрессии минус значение константы уравнения регрессии (1,7928) [5]. Оценка вероятности летального исхода выполнена по формуле:

$$(\exp(\Sigma) / (1 + \exp(\Sigma))) \times 100\% [5].$$

Оценка витальных показателей

В числе витальных показателей анализировали ЧСС, ЧД, SpO₂ и температуру тела (используются в PEWS [3]), а также САД и ДАД. В качестве референсных интервалов для ЧСС и ЧД использовали данные [7, 8] (табл. 2), для SpO₂ min — 94% без оксигенотерапии [9], для температуры тела — 36–38°C [10]. Референсный уровень САД и ДАД определяли по формулам [8]: САД_{min} = 75 + 2n; САД_{max} = 105 + 2n; ДАД_{min} = 45 + n; ДАД_{max} = 75 + n, где n — число полных лет. Референсные интервалы для ЧСС и ЧД определяли для возрастов 0–11 мес, 1–4 года, 5–12 лет и старше 12 лет по двум вариантам референсных интервалов (см. табл. 2).

Информацию о значениях витальных показателей извлекали из карты интенсивной терапии, архивируемой вместе с медицинской картой стационарного больного (форма № 003/у). Анализировали показатели, регистрируемые при поступлении в ОАР (первое измерение в отделении) и далее ежедневно (с периодичностью каждые 2 ч) в течение первых 5 сут пребывания в ОАР (или менее, если пациент переводился в другое отделение или стационар раньше). Для каждого пациента фиксировали абсолютное количество измерений выше и ниже референсного предела и их долю (%) в общем числе измерений, выполненным в течение последующих суток. Например, пациент госпитализирован в промежутке от 10:00 до 12:00. До 10:00 следующих суток с периодичностью 2 ч у пациента выполнено 12 измерений каждого из перечисленных выше витальных показателей. Если отклонение, например, ЧСС выше референсного предела регистрировали 2 раза, а ниже референсного интервала — 4 раза, то частота регистрации отклонений в первом случае составила 17% (2/12 × 100%), во втором — 33% (4/12 × 100%), суммарное отклонение — 50% (6/12 × 100%). Число пациентов с отклонением витальных показателей выше и ниже референсного интервала рассчитывали следующим образом.

Например, из 56 пациентов у 10 больных ЧСС была выше референсного интервала (10/56 × 100% = 18%), у 5 — ниже референсного интервала (5/56 × 100% = 9%), при этом у 2 пациентов было зафиксировано отклонение значений ЧСС как выше, так и ниже референсных интервалов. Соответственно, показатель «суммарное отклонение» ЧСС составил 13 (10 + 5–2) человек (13/56 × 100% = 23%).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных/порядковых переменных в независимых группах (пациенты с низким и высоким риском летального исхода) выполнено при помощи двустороннего точного критерия Фишера, количественных переменных — с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Йейтса на непрерывность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Группы риска сформированы на основании результатов кластерного анализа. Разведочный анализ выполнен посредством метода иерархической классификации. Метод объединения — метод полной связи. Мера близости — евклидово расстояние. В качестве группирующей переменной использовали показатель вероятности летального исхода, рассчитанный по шкале PIM3. Исходя из визуального представления результатов, было сделано предположение о наличии двух кластеров, которое было подтверждено кластеризацией методом k-средних и последующим дисперсионным анализом, показавшим статистически значимое ($p < 0,001$) различие по показателю вероятности летального исхода между кластерами.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено решением Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 2/2 от 22.02.2017 г.).

Таблица 2. Референсные интервалы показателей частоты дыхания и частоты сердечных сокращений

Table 2. Reference ranges of respiratory rate and heart rate

Показатели	0–11 мес	1–4 года	5–12 лет	> 12 лет
ЧД ¹ , в мин	35–60	28–35	18–26	16–18
ЧД ² , в мин	30–60	20–40	20–30	10–20
ЧСС ¹ , уд./мин	95–140	80–120	60–110	60–82
ЧСС ² , уд./мин	90–160	90–140	70–120	60–100

Примечание. ¹ — по данным Ю. Александрович и соавт. [8], ² — по данным A. Solevag и соавт. [7]. ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. ¹ — according to Yu. Aleksandrovich et al. [8], ² — according A. Solevag et al. [7]. ЧД — respiratory rate, ЧСС — heart rate.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования в ОАР госпитализировано 716 больных, для послеоперационного пробуждения — 640, для проведения лечения — 76. Из числа последних паллиативная терапия была показана 3 больным. Медицинские карты 7 пациентов были недоступны для исследования по причине предоставления документации во внебольничные структуры для проведения экспертизы. Результаты обследования и лечения 66 больных были использованы для целей настоящего исследования. Большинство детей (59 из 66; 89%) доставлены в ОАР в первые сутки госпитализации в медицинскую организацию, 2 (3%) пациента переведены в ОАР в срок до 5 сут, 3 (5%) — от 6 до 10 сут, 2 (3%) — после 10 сут пребывания в стационаре. Низкий риск ($\leq 50\%$) летального исхода по шкале PIM3 был определен у 56 больных, высокий риск ($> 50\%$) — у 10.

Характеристики групп исследования

Оценка вероятности летального исхода в группе низкого риска варьировала от 7,8 до 36,2%, в группе высокого риска — от 56,9 до 81,3%. Группы низкого и высокого риска летального исхода были сопоставимы по полу, возрасту, спектру диагностированных заболеваний, длительности пребывания в ОАР (общая длительность пребывания в стационаре в исследовании не учитывалась) (табл. 3). Летальный исход в ОАР был зарегистрирован в двух случаях: оба пациента — с высоким риском летального исхода по шкале PIM3.

Основной результат исследования

Частота отклонений витальных показателей от референсных значений при поступлении в ОАР у пациентов высокого и низкого риска летального исхода не различалась (табл. 4). Повышение температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ отмечено только в группе низкого риска летального исхода.

В первые сутки госпитализации в ОАР у пациентов с низким риском летального исхода чаще отмечалось повышение ЧСС (табл. 5). По другим витальным показателям различий в долях пациентов, у которых регистрировались отклонения показателей от референсного интервала в 1–5-е сут госпитализации в ОАР, не обнаружено. При этом ЧСС ниже референсного интервала статистически значимо чаще регистрировалась в 1–4-е сут госпитализации в ОАР у пациентов низкого риска, в 5-е сут — у пациентов высокого риска летального исхода. В первые сутки средняя частота регистрации SpO_2 ниже референсного предела была статистически значимо выше у пациентов группы высокого риска летального исхода. Других существенных межгрупповых различий не выявлено (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота отклонений витальных показателей от референсных значений при поступлении в ОАР у пациентов высокого и низкого риска летального исхода не различалась. Частота тахикардии (согласно референсным интервалам Ю. Александрович и соавт. [8]) в первые сутки

Таблица 3. Характеристика больных с низким и высоким риском летального исхода (по шкале PIM3) при госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации

Table 3. Structure of patients with low and high risk of mortality (PIM3 score) at ICU admission

Показатели	Низкий риск летального исхода (n = 56)	Высокий риск летального исхода (n = 10)	p
Вероятность летального исхода, %	23 (6; 36)	62 (60; 76)	0,001
Пол (мужской), абс. (%)	35 (63)	8 (80)	0,474
Возраст, лет	0,7 (0,2; 4,0)	2,0 (0,9; 7,0)	0,700
Заболевания, абс. (%):			
• бронхит, пневмония	16 (29)	6 (60)	0,072
• термический ожог	10 (18)	2 (20)	1,000
• эписиндром	9 (16)	1 (10)	1,000
• врожденный порок легких	0 (0)	1 (10)	0,152
• отравление	2 (4)	0 (0)	1,000
• внутричерепная гипертензия	2 (4)	0 (0)	1,000
• маточное кровотечение	1 (2)	0 (0)	1,000
• менингоэнцефалит	3 (5)	1 (10)	0,490
• инфекция мочевыводящих путей	2 (4)	1 (10)	0,394
• черепно-мозговая травма	3 (5)	1 (10)	0,490
• паховая грыжа	1 (2)	0 (0)	1,000
• дефицитная анемия	2 (4)	0 (0)	1,000
• диабетический кетоацидоз	2 (4)	0 (0)	1,000
• наследственная миопатия	0 (0)	1 (10)	0,152
• перитонит	1 (2)	0 (0)	1,000
• нарушения ритма сердца	2 (4)	0 (0)	1,000
Хирургический профиль*, абс. (%)	24 (43)	4 (40)	1,000
ИВЛ, абс. (%)	6 (11)	7 (70)	0,001
Длительность пребывания в ОАР, сут	3,5 (1; 7)	2 (1; 3,5)	0,268
Летальный исход, абс. (%)	0 (0)	2 (20)	0,021

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОАР — отделение анестезиологии и реанимации. * — пациент госпитализировался в одно из хирургических отделений стационара для решения вопроса о необходимости хирургической операции.
Note. ИВЛ — artificial lung ventilation, ОАР — intensive care unit. * — patient hospitalized in any surgical department to estimate the need for surgery.

Таблица 4. Частота отклонений витальных показателей от референсных интервалов при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации

Table 4. Frequency of vitals deviations from reference ranges at admission to intensive care unit

Показатели	Низкий риск летального исхода (n = 56), абс. (%)	Высокий риск летального исхода (n = 10), абс. (%)	p
ЧСС ¹			
• ↓	2 (4)	0 (0)	1,000
• ↑	17 (30)	2 (20)	0,711
• суммарное отклонение	19 (34)	2 (20)	0,483
ЧСС ²			
• ↓	3 (5)	0 (0)	1,000
• ↑	41 (73)	5 (50)	0,156
• суммарное отклонение	44 (79)	5 (50)	0,109
ЧД ¹			
• ↓	6 (11)	0 (0)	0,580
• ↑	8 (14)	0 (0)	0,342
суммарное отклонение	14 (25)	0 (0)	0,104
ЧД ²			
• ↓	23 (41)	0 (0)	0,011
• ↑	13 (23)	0 (0)	0,190
• суммарное отклонение	36 (64)	0 (0)	0,001
САД*			
• ↓	4 (7)	2 (22)	0,191
• ↑	24 (43)	1 (11)	0,137
• суммарное отклонение	28 (50)	3 (33)	0,480
ДАД*			
• ↓	9 (16)	2 (22)	0,642
• ↑	2 (4)	0 (0)	1,000
• суммарное отклонение	11 (20)	2 (22)	1,000
SpO ₂			
• ↓	11 (20)	2 (20)	1,000
Температура тела			
• ↑	10 (18)	0 (0)	0,338

Примечание. ¹ — референсный интервал по [8], ² — референсный интервал по [11]. ↓ — ниже референсного предела, ↑ — выше референсного предела. Суммарное отклонение — суммарное количество пациентов, у которых регистрировались значения показателей выше и ниже референсного интервала. * — значения САД и ДАД известны для 9 больных группы высокого риска.

ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧД — частота дыхания, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, SpO₂ — сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови.

Note. ¹ — reference ranges according to [8], ² — reference ranges according to [11]. ↓ — below reference range, ↑ — above reference ranges. Total deviation — total number of patients who had lower or higher indicator values than reference ranges. * — SBP (САД) and DBP (ДАД) values are known for 9 patients in high risk group. ЧСС — heart rate, ЧД — respiratory rate, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, SpO₂ — oxygen saturation in arterial blood.

госпитализации в ОАР, но не в последующем, была выше в группе низкого риска летального исхода.

Ограничения исследования

Размер выборки был ограничен, что увеличивало вероятность случайной ошибки. Имеется высокая вероятность ошибки второго рода (выявить различия там, где их нет), соответственно, представленные данные об отсутствии статистически значимых различий витальных показателей в группах высокого и низкого риска летального исхода могут быть ошибочными и отличаться от результатов, которые могли быть получены на выборке большего объема.

Репрезентативность выборки исследования. Нам не была доступна информация об общем числе детей реанимационного профиля, пролеченных во всех медицинских организациях Московской области за период проведения исследования. Более того, отбор пациентов для проведенного нами исследования не был сплошным и не включал случаи с отсутствующей медицинской документацией. Включение в исследование 7 медицинских

карт, которые не были доступны для анализа, по нашему мнению, не могло повлиять на основной результат исследования, поскольку эти пациенты являлись больными низкого риска (госпитализированы после плановых операций, не сопровождавшихся осложнениями).

Дизайн исследования. Анализ отклонений витальных показателей не по летальным исходам, а по суррогатной мере вероятности таких исходов (оценка по шкале PIM3) обусловлена относительно низким уровнем летальности в современных реанимационных отделениях педиатрических стационаров, что приводит к неоправданной длительности накопления информации при одноцентровом исследовании. Применение альтернативного дизайна исследования «случай-контроль» при относительно небольшом количестве случаев летальных исходов, по нашему мнению, также не могло бы улучшить качество исследования. Также следует отметить, что данные были получены не в проспективном исследовании, а из медицинской документации. Факт измерения показателя определялся по наличию результата в медицинской карте, с чем могли быть связаны возможные

Таблица 5. Отклонения витальных показателей от референсных пределов в 1–5-е сут пребывания детей в отделение анестезиологии и реанимации

Table 5. Vitals deviations from reference ranges in 1–5 days of hospital stay in intensive care unit

Показатели	Число пациентов, абс. (%)*			Доля измерений с отклонением от референсного интервала, %**		
	Низкий риск летального исхода	Высокий риск летального исхода	p	Низкий риск летального исхода	Высокий риск летального исхода	p
1-е сут (n = 56/10)						
ЧСС ¹ :						
• ↓	6 (11)	0 (0)	0,735	50 (44; 56)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	29 (52)	4 (40)	0,295	33 (17; 71)	67 (29; 100)	0,203
• суммарное отклонение ³	35 (63)	4 (40)	0,295	38 (17; 71)	67 (29; 100)	0,289
ЧСС ² :						
• ↓	7 (13)	0 (0)	0,298	44 (30; 60)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	49 (88)	5 (50)	0,013	89 (50; 100)	100 (100; 100)	0,432
• суммарное отклонение	53 (95)	5 (50)	0,013	88 (50; 100)	100 (100; 100)	0,372
САД ² :						
• ↓	16 (29)	2 (20)	0,715	27 (14; 33)	78 (67; 89)	0,157
• ↑	31 (55)	3 (30)	0,180	67 (25; 100)	100 (67; 100)	0,289
• суммарное отклонение	43 (77)	5 (50)	0,121	44 (25; 100)	89 (67; 100)	0,219
ДАД ² :						
• ↓	18 (32)	5 (50)	0,300	31 (14; 50)	57 (33; 67)	0,446
• ↑	4 (7)	2 (20)	0,222	27 (15; 67)	42 (33; 50)	0,533
• суммарное отклонение	22 (39)	6 (60)	0,302	31 (14; 50)	57 (33; 67)	0,100
Температура тела						
• ↑	16 (29)	2 (20)	0,715	18 (11; 39)	30 (22; 38)	0,549
SpO ₂						
• ↓	9 (16)	1 (10)	1,000	29 (20; 63)	100 (100; 100)	0,001
ЧД ¹ :						
• ↓	14 (25)	0 (0)	0,104	40 (22; 67)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	10 (18)	1 (10)	1,000	83 (33; 100)	11 (11; 11)	0,001
• суммарное отклонение ³	24 (43)	1 (10)	0,076	50 (27; 100)	11 (11; 11)	0,001
ЧД ² :						
• ↓	8 (14)	0 (0)	0,342	0 (0; 10)	22 (22; 22)	0,001
• ↑	21 (38)	2 (20)	0,474	43 (22; 100)	36 (22; 50)	0,640
• суммарное отклонение	43 (77)	2 (20)	0,001	78 (50; 100)	53 (50; 56)	0,315
2-е сут (n = 31/7)						
ЧСС ¹ :						
• ↓	3 (10)	1 (14)	1,000	33 (8; 58)	17 (17; 17)	0,001
• ↑	18 (58)	3 (43)	0,678	50 (17; 75)	67 (58; 92)	0,221
• суммарное отклонение	21 (68)	4 (57)	0,672	50 (17; 60)	63 (38; 79)	0,452
ЧСС ² :						
• ↓	3 (10)	1 (14)	1,000	33 (33; 83)	8 (8; 8)	0,001
• ↑	28 (90)	4 (57)	0,063	100 (33; 100)	100 (92; 100)	0,424
• суммарное отклонение	29 (94)	5 (71)	0,148	100 (50; 100)	100 (83; 100)	0,925
САД ² :						
• ↓	6 (19)	2 (29)	0,624	67 (8; 100)	25 (17; 33)	0,643
• ↑	15 (48)	5 (71)	0,410	100 (50; 100)	100 (67; 100)	0,933
• суммарное отклонение	19 (61)	7 (100)	0,075	100 (50; 100)	67 (33; 100)	0,334
ДАД ² :						
• ↓	12 (39)	4 (57)	0,425	38 (17; 63)	29 (17; 42)	0,521
• ↑	2 (7)	1 (14)	0,467	21 (8; 33)	58 (58; 58)	0,001
• суммарное отклонение	14 (45)	5 (71)	0,405	33 (8; 50)	33 (25; 50)	0,964
Температура тела						
• ↑	10 (32)	3 (43)	0,672	16 (8; 25)	17 (17; 33)	0,573
SpO ₂						
• ↓	8 (26)	1 (14)	0,249	21 (13; 67)	100 (100; 100)	0,001
ЧД ¹ :						
• ↓	8 (26)	0 (0)	0,307	17 (17; 50)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	4 (13)	0 (0)	0,545	100 (100; 100)	0 (0; 0)	1,000
• суммарное отклонение ³	12 (39)	0 (0)	0,075	50 (17; 100)	0 (0; 0)	1,000
ЧД ² :						
• ↓	19 (61)	2 (29)	0,207	75 (25; 100)	79 (75; 83)	0,857
• ↑	19 (61)	2 (29)	0,207	75 (25; 100)	79 (75; 83)	0,857
• суммарное отклонение	24 (77)	3 (43)	0,161	88 (54; 100)	75 (17; 83)	0,313

Таблица 5. Продолжение

Показатели	Число пациентов, абс. (%)*			Доля измерений с отклонением от референсного интервала, %**		
	Низкий риск летального исхода	Высокий риск летального исхода	p	Низкий риск летального исхода	Высокий риск летального исхода	p
3-и сут (n = 21/7)						
ЧСС ¹ :						
• ↓	1 (5)	0 (0)	1,000	33 (33; 33)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	12 (57)	3 (43) 9	1,000	29 (13; 42)	58 (8; 100)	0,448
• суммарное отклонение	13 (62)	3 (43)	0,642	33 (17; 42)	58 (8; 100)	0,439
ЧСС ² :						
• ↓	1 (5)	1 (14)	0,444	17 (17; 17)	8 (8; 8)	0,001
• ↑	19 (91)	5 (71)	0,253	100 (75; 100)	100 (50; 100)	0,891
• суммарное отклонение	19 (91)	6 (86)	1,000	100 (75; 100)	75 (41; 100)	0,400
САД ²						
• ↓	4 (19)	1 (14)	1,000	75 (63; 88)	25 (25; 25)	0,001
• ↑	11 (52)	5 (71)	0,662	83 (25; 100)	100 (100; 100)	0,320
• суммарное отклонение	15 (71)	6 (86)	0,639	75 (33; 100)	100 (25; 100)	0,519
ДАД ²						
• ↓	10 (48)	2 (29)	0,662	29 (17; 50)	17 (8; 25)	0,364
• ↑	3 (14)	3 (43)	0,144	17 (8; 50)	25 (8; 50)	1,000
• суммарное отклонение	13 (62)	5 (71)	1,000	25 (16; 50)	25 (8; 25)	0,503
Температура тела						
• ↑	10 (48)	3 (43)	1,000	21 (8; 25)	50 (17; 58)	0,161
SpO ₂						
• ↓	4 (19)	2 (29)	0,622	33 (13; 63)	54 (17; 92)	0,533
ЧД ¹ :						
• ↓	3 (14)	1 (14)	1,000	42 (8; 92)	50 (50; 50)	0,001
• ↑	6 (29)	0 (0)	0,288	71 (42; 75)	-	-
• суммарное отклонение ³	9 (43)	1 (14)	0,364	67 (42; 75)	50 (50; 50)	0,001
ЧД ² :						
• ↓	7 (33)	2 (29)	1,000	100 (58; 100)	96 (92; 100)	0,889
• ↑	9 (43)	0 (0)	0,062	100 (58; 100)	0 (0; 0)	1,000
• суммарное отклонение	15 (71)	2 (29)	0,076	100 (58; 100)	96 (92; 100)	0,941
4-е сут (n = 18/6)						
ЧСС ¹ :						
• ↓	2 (11)	0 (0)	1,000	46 (25; 67)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	10 (56)	2 (33)	0,640	26 (17; 75)	54 (25; 83)	0,758
• суммарное отклонение	12 (67)	2 (33)	0,192	26 (21; 71)	54 (25; 83)	0,659
ЧСС ² :						
• ↓	2 (11)	0 (0)	1,000	33 (17; 50)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	17 (94)	4 (67)	0,143	100 (46; 100)	79 (46; 100)	0,763
• суммарное отклонение	18 (100)	4 (67)	-	96 (46; 100)	79 (33; 100)	0,774
САД ²						
• ↓	7 (39)	1 (17)	0,621	17 (8; 75)	17 (17; 17)	0,001
• ↑	6 (33)	5 (83)	0,061	63 (8; 100)	100 (17; 100)	0,662
• суммарное отклонение	12 (67)	6 (100)	1,000	44 (13; 96)	58 (17; 100)	0,682
ДАД ²						
• ↓	11 (61)	2 (33)	0,239	27 (17; 50)	21 (8; 33)	0,641
• ↑	0 (0)	3 (50)	0,001	-	8 (8; 17)	-
• суммарное отклонение	11 (61)	5 (83)	0,621	27 (17; 50)	8 (8; 17)	0,069
Температура тела						
• ↑	7 (39)	3 (50)	0,665	8 (8; 17)	83 (8; 92)	0,267
SpO ₂						
• ↓	3 (17)	1 (17)	1,000	33 (18; 83)	100 (100; 100)	0,001
ЧД ¹ :						
• ↓	3 (17)	0 (0)	0,546	33 (8; 100)	0 (0; 0)	1,000
• ↑	5 (28)	0 (0)	0,280	83 (33; 92)	0 (0; 0)	1,000
• суммарное отклонение ³	8 (44)	0 (0)	0,066	58 (33; 96)	0 (0; 0)	1,000
ЧД ² :						
• ↓	7 (39)	1 (10)	0,621	42 (25; 100)	50 (50; 50)	0,001
• ↑	8 (44)	1 (10)	0,351	83 (50; 100)	33 (33; 33)	0,001
• суммарное отклонение	12 (67)	2 (20)	0,192	88 (50; 100)	42 (33; 50)	0,088

Таблица 5. Продолжение

Показатели	Число пациентов, абс. (%)*			Доля измерений с отклонением от референсного интервала, %**		
	Низкий риск летального исхода	Высокий риск летального исхода	p	Низкий риск летального исхода	Высокий риск летального исхода	p
5-е сут (n = 12/6)						
ЧСС ¹ :						
• ↓	0 (0)	1 (17)	0,333	0 (0; 0)	17 (17; 17)	0,001
• ↑	8 (67)	2 (33)	0,321	29 (13; 54)	58 (33; 83)	0,400
• суммарное отклонение	8 (67)	3 (50)	0,428	29 (13; 54)	33 (17; 83)	0,630
ЧСС ² :						
• ↓	0 (0)	0 (0)	-	0 (0; 0)	0 (0; 0)	-
• ↑	11 (92)	5 (83)	1,000	83 (58; 100)	83 (17; 100)	0,583
• суммарное отклонение	11 (92)	5 (83)	1,000	83 (58; 100)	83 (17; 100)	0,583
САД ²						
• ↓	6 (50)	1 (17)	0,316	38 (17; 92)	50 (50; 50)	0,001
• ↑	4 (33)	5 (83)	0,371	96 (54; 100)	100 (92; 100)	0,730
• суммарное отклонение	10 (33)	6 (100)	0,529	75 (17; 100)	96 (50; 100)	0,313
ДАД ²						
• ↓	7 (53)	2 (33)	0,620	33 (25; 67)	29 (8; 50)	0,500
• ↑	0 (0)	0 (0)	-	0 (0; 0)	0 (0; 0)	-
• суммарное отклонение	7 (58)	2 (33)	0,620	33 (25; 67)	29 (8; 50)	0,500
Температура тела						
• ↑	4 (33)	2 (33)	1,000	25 (21; 46)	46 (33; 58)	0,533
SpO ₂						
• ↓	2 (17)	2 (33)	0,683	29 (25; 33)	58 (17; 100)	1,000
ЧД ¹ :						
• ↓	3 (25)	0 (0)	0,515	25 (25; 25)	41 (42; 42)	0,001
• ↑	5 (42)	0 (0)	0,114	67 (8; 92)	50 (50; 50)	0,001
• суммарное отклонение ³	8 (67)	0 (0)	0,013	46 (17; 79)	92 (92; 92)	0,001
ЧД ² :						
• ↓	7 (58)	1 (17)	0,152	33 (25; 92)	17 (17; 17)	0,200
• ↑	8 (67)	1 (17)	0,131	71 (29; 96)	33 (21; 42)	0,343
• суммарное отклонение	12 (100)	2 (33)	0,005	50 (25; 92)	42 (21; 58)	0,527

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. * — число пациентов, у которых зарегистрированы отклонения показателей в течение суток; ** — средняя частота регистрации отклонения показателей у одного пациента в течение суток. ↓ — ниже референсного предела, ↑ — выше референсного предела. Суммарное отклонение — суммарное количество пациентов, у которых регистрировались значения показателей выше и ниже референсного интервала. ¹ — референсный интервал по [8]; ² — референсный интервал по [6]; ³ — суммарное количество пациентов, у которых регистрировались указанные изменения показателей; у одного пациента могли быть отклонения от референсного интервала как в большую, так и в меньшую сторону; не является алгебраической суммой пациентов с отклонениями показателей выше и ниже референсного интервала. ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧД — частота дыхания, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, SpO₂ — сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови.

Note. Statistically significant difference is shown with bold type. * — number of patients who had values deviations during the day; ** — average frequency of values deviations records in one patient during one day. ↓ — below reference range, ↑ — above reference range. Total deviation — total number of patients who had lower or higher indicator values than reference ranges. ¹ — reference ranges according to [8]; ² — reference ranges according to [6]; ³ — total number of patients who has registered such deviations; one patient can have deviations in both ways; it is not algebraic expression of all patients with deviations below or above reference ranges. ЧСС — heart rate, ЧД — respiratory rate, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, SpO₂ — oxygen saturation in arterial blood.

ошибки при занесении в карту наблюдения отдельных показателей. Точность данных могла снижаться также и вследствие возможных ошибок при выкопировке, поскольку результаты этой работы не дублировались и не перепроверялись.

Интерпретация результатов исследования

Главная цель применения систем раннего предупреждения — своевременное выявление отклонения витальных показателей от референсного диапазона и реакция на такое отклонение со стороны среднего и особенно врачебного персонала. В проведенном исследовании не выявлено существенных различий частоты отклонений ЧСС, САД, SpO₂ и температуры тела от референсных

значений у пациентов всех групп как при госпитализации, так и в течение 5 сут наблюдения в ОАР, что ставит под сомнение прогностическую ценность отдельных витальных показателей. Нами не было обнаружено публикаций, оценивающих прогностическую ценность отдельных витальных показателей для прогнозирования летальных исходов. Относительно эффективности системы PEWS для предупреждения критических инцидентов имеются противоречивые данные. В ходе многоцентрового международного исследования [10], включавшего 144 539 пациентов 21 специализированного педиатрического стационара 7 стран с высоким уровнем развития экономики и, соответственно, системы здравоохранения (Бельгия, Канада, Великобритания,

Ирландия, Италия, Новая Зеландия, Нидерланды), было показано, что госпитальная летальность в медицинских организациях независимо от использования систем раннего предупреждения существенно не различалась: 1,93 и 1,56 на 1000 выписанных пациентов соответственно (отношение шансов 1,01; 95% доверительный интервал 0,61–1,69). В других небольших исследованиях, выполненных в экономически менее благополучных странах, напротив, отмечено положительное влияние внедрения системы раннего предупреждения на эффективность лечения детей в виде снижения частоты неблагоприятных инцидентов в стационарах и снижения частоты летальных исходов от них [12, 13], снижения частоты осложнений на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи [14]. Отмечено улучшение коммуникации между врачебным персоналом медицинских организаций различного уровня через 1 год после внедрения системы раннего предупреждения за счет единообразной оценки и трактовки полученных результатов [15].

При разработке системы раннего предупреждения в качестве предикторов были использованы витальные показатели, наиболее часто используемые медицинским персоналом для оценки состояния пациента. Конечная статистическая модель, полученная с использованием технологии машинного обучения, показала высокую значимость предикторов, отобранных нами для изучения (max оценка 100): ЧД — 100, ЧСС — 77, САД — 63, ДАД — 51, температура тела — 43 [16]. Повсеместно исследуемые лабораторные показатели, в том числе газового состава (SpO_2), обладали более низкой предсказательной способностью, чем витальные — ≤ 41 [16].

О наличии респираторного дистресса при госпитализации в ОАР у всех больных высокого риска в нашем исследовании свидетельствует снижение показателя SpO_2 во всех случаях на протяжении первых суток госпитализации (12 измерений). Необходимость использова-

ния аппаратной вентиляции является отражением тяжести респираторной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не установлено ценности витальных показателей для прогнозирования летального исхода, за исключением необходимости искусственной вентиляции легких. В то же время отдельные исследования свидетельствуют как об эффективности системы PEWS в целом, так и витальных показателей в частности. При этом отдельные витальные показатели имеют разную предсказательную ценность. Изложенное, по нашему мнению, свидетельствует о необходимости комплексной динамической оценки общего состояния пациента с использованием как витальных показателей, так и параклинических данных.

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

Д. В. Прометной

<https://orcid.org/0000-0003-4653-4799>

Ю. С. Александрович

<http://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

К. В. Пшенисннов

<http://orcid.org/0000-0003-1113-5296>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stroupe LM, Patra K, Dai Z, et al. Measuring harm in hospitalized children via a trigger tool. *J Pediatr Nurs*. 2018;(41):9–15. doi: 10.1016/j.pedn.2017.09.010.
2. Alimblad AC, Siltberg P, Engvall G, et al. Early warning scores in paediatrics: an overview. *Arch Dis Child*. 2019;104(4):395–399. doi: 10.1136/archdischild-2018-314807.
3. Trubey R, Huang C, Lugg-Widger FV, et al. Validity and effectiveness of paediatric early warning systems and track and trigger tools for identifying and reducing clinical deterioration in hospitalised children: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9:e022105. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022105.
4. Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Care*. 2005;17(1):32–35.
5. Straney L, Clements A, Parslow RC, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):673–681. doi: 10.1097/PCC.0b013e31829760cf.
6. PIM3-calculator. Available from: <https://www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2018/08/PIM3-Calculator.xlsx>.
7. Solevag AL, Eggen EH, Schroder J, et al. Use of a modified pediatric early warning score in a department of pediatric and adolescent medicine. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72534. doi: 10.1371/journal.pone.0072534.
8. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшенисннов К.В. *Неотложная педиатрия: учебное пособие*. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 568 с. [Aleksandrovich YuS, Gordeev VI, Pshenisnov KV. *Neotlozhnaya pediatriya: uchebnoye posobiye*. St. Petersburg: SpecLit; 2010. 568 p. (In Russ).]
9. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: WHO; 2014. 438 p.

10. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell K, et al. Effect of a pediatric early warning system on all-cause mortality in hospitalized pediatric patients. *JAMA*. 2018;319(10):1002–1012. doi: 10.1001/jama.2018.0948.
11. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2): S315–S367. doi: 10.1161/CIR.0000000000000252.
12. Agulnik A, Mendez Aceituno A, Mora Robles LN, et al. Validation of a pediatric early warning system for hospitalized pediatric oncology patients in a resource-limited setting. *Cancer*. 2017;123(24): 4903–4913. doi: 10.1002/cncr.30951.
13. Turner EL, Nielsen KR, Jamal SM, et al. A review of pediatric critical care in resource-limited settings: A look at past, present, and future directions. *Front Pediatr*. 2016;4(5):1–15. doi: 10.3389/fped.2016.00005.
14. Corfield AR, Silcock D, Clerihew L, et al. Paediatric early warning scores are predictors of adverse outcome in the pre-hospital setting: a national cohort study. *Resuscitation*. 2018;(133):153–159. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.10.010.
15. De Groot JF, Damen N, de Loos E, et al. Implementing paediatric early warning scores systems in the Netherlands: future implications. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–10. doi: 10.1186/s12887-018-1099-6.
16. Churpek MM, Yuen TC, Winslow C, et al. Multicenter comparison of machine learning methods and conventional regression for predicting clinical deterioration on the wards. *Crit Care Med*. 2016;44(2):368–374. doi: 10.1097/CCM.0000000000001571.

Т.В. Габруская¹, Я.В. Панютина¹, М.О. Ревнова¹, М.М. Костик^{1, 2}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 18.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Гипофосфатазия — редкое наследственное заболевание, вызванное дефицитом изофермента тканенеспецифичной щелочной фосфатазы, проявляется нарушением минерализации костей и зубов, электролитными и дыхательными нарушениями, судорожным синдромом, задержкой физического развития, нефрокальцинозом. Редкости заболевания, полиморфизм клинических проявлений, неспецифичность жалоб являются причиной поздней диагностики гипофосфатазии. Для лечения тяжелых форм заболевания применяется ферментозаместительная терапия рекомбинантной щелочной фосфатазой — асфотазой альфа. **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 1 год 4 мес, госпитализирована в плановом порядке с жалобами на задержку физического и психомоторного развития, деформацию нижних конечностей, грудной клетки, нарушение походки, выпадение зубов, с диагнозом «белково-калорийная недостаточность». Отмечены рахитоподобные изменения скелета, миопатический синдром, раннее выпадение неизмененных зубов, гепатомегалия. Выявлена сниженная активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (33 Ед/л; норма 156–369 Ед/л). Диагностирована инфантильная форма гипофосфатазии. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *ALPL* обнаружены патогенные варианты с.526G>A (p.Ala176Thr) и с.1375G>A (p.Val459Met) в компаунд-гетерозиготном состоянии, подтвердившие диагноз. В возрасте 1 года 10 мес была начата терапия асфотазой альфа в дозировке 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза в неделю. За 6 мес терапии наблюдали значительное увеличение активности щелочной фосфатазы (максимально 4400 Ед/л), массы тела (+2 кг), роста (+6 см), уменьшение выраженности костных деформаций, восстановление мышечного тонуса, нормализацию походки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Введение препарата переносила удовлетворительно. Редко в месте инъекции отмечали появление гиперемии до 4 см в диаметре с умеренным уплотнением, которая самостоятельно разрешалась в течение 2–3 сут. **Заключение.** Пациентам с рахитоподобными заболеваниями с низкой активностью щелочной фосфатазы необходима генетическая диагностика для подтверждения гипофосфатазии. Своевременная диагностика и назначение ферментозаместительной терапии может существенно улучшить качество жизни детей с гипофосфатазией.

Ключевые слова: дети, гипофосфатазия, рахитоподобные заболевания, щелочная фосфатаза, асфотаза альфа, ген *ALPL*.

(Для цитирования: Габруская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 452–457. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2065)

ОБОСНОВАНИЕ

Гипофосфатазия — редкое наследственное рахитоподобное заболевание, связанное с мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканенеспецифичную щелочную фосфатазу (ТНЩФ) [1]. Мутации в гене *ALPL* приводят к снижению активности фермента, что способствует нарушению процессов костной минерализации. В зависимости от клинической картины и возраста манифестации первых клинических проявлений выделяют перинатальную, инфантильную, детскую, взрослую формы гипофосфатазии и одонтогипофосфатазию [2].

Основными клиническими симптомами заболевания являются рахитоподобные изменения, деформации конечностей, грудной клетки, судорожный синдром, краниосиностоз, миопатия, артралгии, задержка физического развития, гиперкальциемия [3]. Особенностью гипофосфатазии является обратная зависимость тяжести клинических проявлений от возраста. Так, наиболее тяжелой является перинатальная форма заболевания, протекающая с выраженными деформациями конечностей и грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, электролитными нарушениями, судорожным синдромом [3]. Инфантильная форма гипофосфатазии протекает легче, с появлением в первые 6 мес жизни признаков рахита, симптомов гиперкальциемии (рвота, срыгивания, обезвоживание, угнетение сознания), витамин В₆-зависимых судорог, краниосиностоза, нефрокальциноза, задержки физического развития [4, 5]. Детская форма гипофосфатазии дебютирует в возрасте от 6 мес до 18 лет и для нее характерны рахитоподобные изменения опорно-двигательного аппарата, включая деформации, нарушение походки, миопатические проявления, артралгии, задержку роста и физического развития [6, 7]. Взрослая форма гипофосфатазии является малосимптомным заболеванием, для которого в большей степени характерны патологические переломы, низкорослость, миалгии, артралгии, явления хондрокальциноза [8–10]. Одонтогипофосфатазия является формой, лимитированной полостью рта, для которой характерно раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями при отсутствии скелетных проявлений [11]. Раннее выпадение неизмененных или малоизмененных молочных зубов является типичным и для других форм гипофосфатазии [12]. Основным биохимическим

рожным синдромом [3]. Инфантильная форма гипофосфатазии протекает легче, с появлением в первые 6 мес жизни признаков рахита, симптомов гиперкальциемии (рвота, срыгивания, обезвоживание, угнетение сознания), витамин В₆-зависимых судорог, краниосиностоза, нефрокальциноза, задержки физического развития [4, 5]. Детская форма гипофосфатазии дебютирует в возрасте от 6 мес до 18 лет и для нее характерны рахитоподобные изменения опорно-двигательного аппарата, включая деформации, нарушение походки, миопатические проявления, артралгии, задержку роста и физического развития [6, 7]. Взрослая форма гипофосфатазии является малосимптомным заболеванием, для которого в большей степени характерны патологические переломы, низкорослость, миалгии, артралгии, явления хондрокальциноза [8–10]. Одонтогипофосфатазия является формой, лимитированной полостью рта, для которой характерно раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями при отсутствии скелетных проявлений [11]. Раннее выпадение неизмененных или малоизмененных молочных зубов является типичным и для других форм гипофосфатазии [12]. Основным биохимическим

маркером заболевания является снижение активности общей щелочной фосфатазы ниже референсных значений для соответствующего возраста [13]. Типичные рентгенологические проявления заболевания — признаки остеомалиции в сочетании с зонами радиопрозрачности метафизов, так называемые языки пламени, поскольку по форме напоминают пламя свечи [14, 15]. Для лечения гипофосфатазии используется рекомбинантная ТНЩФ — асфотаза альфа [16, 17].

Ниже приводится описание случая инфантильной формы гипофосфатазии. Показаны трудности диагностики заболевания, что является нередким для пациентов с гипофосфатазией [18].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

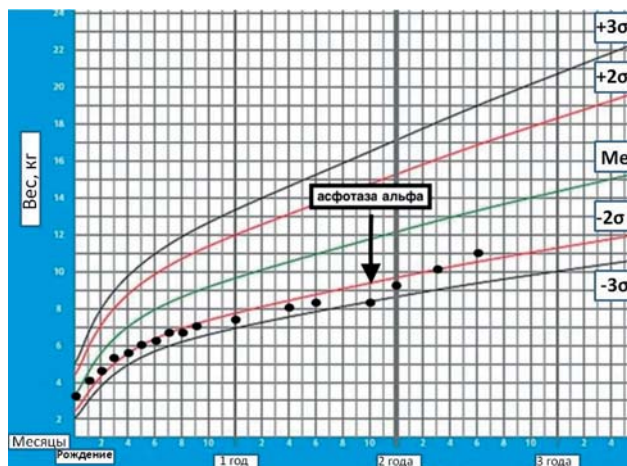
О пациенте

Девочка 3., возраст 1 год 4 мес, госпитализирована в плановом порядке для обследования в гастроэнтерологическое отделение СПбГПМУ (Санкт-Петербург) с жалобами на задержку физического и психомоторного развития, деформацию нижних конечностей, грудной клетки, нарушение походки, выпадение зубов. Направительный диагноз: «Белково-калорийная недостаточность».

Из анамнеза: перинатальный период без особенностей, масса тела при рождении 3650 г, рост 53 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 2 мес, затем — искусственное вскармливание адаптированной смесью на основе коровьего молока. С 4-месячного возраста стали отмечать недостаточную прибавку массы тела (рис. 1). В возрасте 1 года осматривалась ортопедом по месту жительства: согласно записи в медицинской карте амбулаторного пациента, ортопедической патологии не выявлено. В возрасте 1 года 1 мес у ребенка выпало 2 неизмененных зуба. Указаний на наследственные или иные хронические заболевания у родственников не было.

Рис. 1. Динамика прибавки массы тела ребенка до постановки диагноза и на фоне начатой терапии асфотазой альфа

Fig. 1. Dynamics of weight gain in the child before diagnosis and during the administration of asfotase alfa



Физикальная диагностика

При поступлении: состояние средней степени тяжести, обусловленное задержкой физического развития. Рост 74 см (-1,6 сигмальных отклонений), масса тела 8 кг (-2% по росту), индекс массы тела 14,5 (норма 14,0–16,9) кг/м². Выраженные костные деформации: развернутая грудная клетка, выраженная гаррисонова борозда, вальгусная деформация нижних конечностей, образования по типу четок в районе лучезапястных суставов, выраженные теменные бугры. Походка нарушена, отмечаются явления миопатии. Дыхание пуэрильное, проводится равномерно, хрипов нет, частота дыхания 26/мин. Живот мягкий, при пальпации, безболезненный, печень +5 см. Стул

Tatyana V. Gabrusskaya¹, Yana V. Panutina¹, Maria O. Revnova¹, Mikhail M. Kostik^{1, 2}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case

Background. Hypophosphatasia is rare hereditary disease caused by deficiency of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase isozyme. It manifests with bone and teeth mineralisation defects, electrolyte imbalance, respiratory disorders, convulsive syndrome, physical developmental delay, nephrocalcinosis. The rarity of this disease, clinical polymorphism, non-specificity of complains and signs are the major reasons of hypophosphatasia late diagnosis. The enzyme replacement therapy with recombinant alkaline phosphatase (asfotase alfa) can be used for treatment of severe forms of disease. **Clinical Case Description.** The girl (1 y 4 m) was routinely admitted with complains of physical developmental delay and psychomotor retardation, deformation of lower limbs, chest, gait abnormality, teeth loss and with diagnosis «protein-calorie malnutrition». Rickets-like changes in skeleton, myopathic syndrome, early normal teeth loss, hepatomegaly were revealed. Reduced activity of alkaline phosphatase in blood serum (33 u/l; reference range 156–369 u/l) was revealed. The infantile hypophosphatasia has been diagnosed. Due to molecular genetic testing of ALPL gene we revealed pathogenic variants c.526G>A (p.Ala176Thr) and c.1375G>A (p.Val459Met) in compound heterozygous state. The asfotase alfa therapy was initiated at the age of 1 y 10 m, the dose was 2 mg/kg subcutaneously 3 times a week. The results of 6 months of the therapy are the following: significant increase in the activity of alkaline phosphatase (maximum 4400 u/l), body weight (+ 2 kg), growth (+ 6 cm), reduction of bone deformation, normalisation of muscle tone and gait, exercise tolerance. The patient tolerated the drug administration well. Rarely there were hyperemia zones up to 4 cm in diameter with moderate induration at the injection site but they spontaneous disappeared in 2–3 days though. **Conclusion.** Patients with rickets-like diseases and low alkaline phosphatase activity requires performing of molecular genetic testing to confirm hypophosphatasia. Timely diagnosis and early initiation of enzyme replacement therapy can significantly improve the quality of life of children with hypophosphatasia.

Key words: children, hypophosphatasia, rickets-like diseases, alkaline phosphatase, asfotase alfa, ALPL gene.

(For citation: Gabrusskaya Tatyana V., Panutina Yana V., Revnova Maria O., Kostik Mikhail M. Infantile Hypophosphatasia: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 452–457. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2065)

Рис. 2. Девочка З., 1 год 4 мес: внешний вид пациентки с инфантильной формой гипофосфатазии при поступлении в гастроэнтерологическое отделение СПбГПМУ

Fig. 2. Girl Z., 1 y 4 m: general appearance with infantile hypophosphatasia at the hospitalization in gastroenterological department of St. Petersburg State Pediatric Medical University

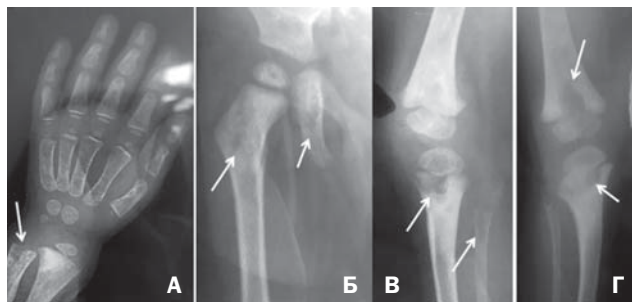


Примечание. Отмечена деформация ребер, грудной клетки (гаррисонова борозда), вальгусная деформация нижних конечностей, дистальных эпифизов костей предплечья по типу «браслеток». Источник: Габрусская Т.В. и соавт., 2019.

Note. Ribs and chest deformity (Harrison's groove), lower limbs valgus deformity, distal forearm bones epiphyses deformity can be noted. Source: Gabrusskaya T.V. et al., 2019.

Рис. 3. Девочка З., 1 год 4 мес, инфантильная форма гипофосфатазии: рентгенологические изменения по типу «языков пламени»

Fig. 3. Girl Z., 1 y 4 m, infantile hypophosphatasia: radiologic abnormalities (lame signs)



Примечание. А — рентгенограмма левого лучезапястного сустава и левой кисти, Б — правого тазобедренного сустава, В и Г — коленных суставов. Зоны гипоминерализации отмечены стрелкой. Источник: Габрусская Т.В. и соавт., 2019.

Note. А — X-ray of left radiocarpal joint and wrist, В — right hip joint, C and D — knee joints. The zones of hypomineralisation are shown with arrows. Source: Gabrusskaya T.V. et al., 2019.

кашицеобразный 1–3 раза/сут. Патологических примесей в стуле нет. Диурез соответствует параметрам развития. Внешний вид ребенка представлен на рис. 2.

Предварительный диагноз

Белково-калорийная недостаточность 2-й степени. В круг дифференциального диагноза включены рахит на фоне синдрома мальабсорбции (целиакия, аллергическая энтеропатия), рахитоподобные заболевания, тубулопатии, фиброзная остеодисплазия Олбрайта, гиперпаратиреоз.

Динамика и исходы

Результаты лабораторных исследований (выполнены при поступлении)

По данным клинического анализа крови: умеренный лейкоцитоз ($12,8 \times 10^9/\text{л}$; норма $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови: аланинаминотрансфераза 15 (норма < 55) Ед/л, аспартатаминотрансфераза 43 (норма $5-34$) Ед/л, общий белок 62 (норма $56-75$) г/л, билирубин общий 4,4 (норма $3,4-20,5$) мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза 12 (норма $9-36$) Ед/л, глюкоза 3,65 (норма $3,33-5,55$) ммоль/л, кальций сыворотки 2,52 (норма $2,25-2,75$) ммоль/л, креатинин 0,034 (норма $0,027-0,062$) ммоль/л, фосфор 2,12 (норма $1,30-2,30$) ммоль/л, щелочная фосфатаза 33 (норма $156-369$) Ед/л, С-реактивный белок 0,90 (норма $< 5,8$) мг/л, альфа-амилаза 45 (норма $25-125$) Ед/л, калий 4,8 (норма $3,5-5,3$) ммоль/л, натрий 135 (норма $136-146$) ммоль/л, кальций ионизированный 1,20 (норма $1,13-1,30$) ммоль/л, 25-гидроксивитамин D 22 (норма $25-80$) нг/мл. Паратиреоидный гормон 17,7 (норма $12-95$) пг/мл. Серологические маркеры целиакии: иммуноглобулин (immunoglobulin, Ig) А к тканевой трансглутаминазе — отрицательный, IgG к тканевой трансглутаминазе — отрицательный, IgA к глиадину — отрицательный, IgG к глиадину — отрицательный. Общий анализ мочи без отклонений. Экскреция кальция и фосфора с мочой без отклонений. Копрограмма: косвенные признаки умеренных нарушений переваривания пищи.

Результаты инструментальных исследований (выполнены в первую неделю от момента госпитализации)

Ультразвуковое исследование внутренних органов, сердца — без экоструктурной патологии. По данным нейросонографии — тривентрикулодилатация. На электрокардиограмме синусовая аритмия, умеренные нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков.

Рентгенологические исследования (рис. 3):

- **грудная клетка:** в прямой и левой боковой проекциях определяется утолщение и расширение дистальных концов всех ребер. Костная ткань всех костей порозна, с участками разряжения. Контуры замыкательных пластинок по нижнему краю лопатки с обеих сторон отчетливо не прослеживаются. В области угла лопатки с обеих сторон отмечаются очаги разряжения с участками умеренного уплотнения костной ткани. В остальном — без особенностей;
- **тазобедренные суставы:** рентгеновские суставные щели симметричные, не сужены. Суставные поверхности не изменены. Соотношения в суставах не нарушены. Высота головок бедренных костей снижена, симметрична, костный рисунок с обеих сторон разряжен по типу крупноочаговых порозных изменений. В области дистальной трети диафиза бедренной кости слева определяется участок разряжения костной ткани $6,5 \times 8$ мм. Разряжение костного рисунка в области наружного вертела с обеих сторон.
- **коленные суставы:** признаки вальгусной деформации оси коленных суставов, преимущественно за счет большеберцовых костей, с признаками разряжения костной ткани в проксимальных метадиафизах малой и большеберцовой костей с обеих сторон. Прослеживаются линии частичной фрагментации надкостницы в области передней поверхности большеберцовой кости с обеих сторон над бугристостью без свободных костных фрагментов.

Консультации специалистов

Осмотрена офтальмологом: без патологии. Осмотр невролога: синдром двигательных нарушений по типу мышечной гипотонии. Осмотр нефролога: нарушений транспорта фосфатов в проксимальных канальцах не выявлено, убедительных данных за тубулопатию с ведущим синдромом рахита не получено. Консультация эндокринолога: исключен гиперпаратиреоз, синдром Маккьюна–Олбрайта. Консультация ревматолога: на основании рахитоподобных изменений, сниженной активности щелочной фосфатазы и типичных рентгенологических изменений диагностирована гипофосфатазия. В соответствии с рекомендацией ревматолога выполнено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование гена *ALPL*): выявлены патогенные варианты с.526G>A (p.Ala 176Thr) и с.1375G>A (p/Val459Met) в компаунд-гетерозиготном состоянии, на основании чего диагноз был подтвержден окончательно. Обнаруженные патогенные варианты были описаны ранее.

Терапия

В возрасте 1 года была начата терапия асфотазой альфа в дозировке 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед. Задержка в терапии была связана с получением разрешения на ввоз незарегистрированного на тот момент лекарственного препарата в РФ и доставку препарата в лечебно-профилактическое учреждение. За 6 мес терапии отмечены значительное увеличение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови (максимально 4400 Ед/л), массы тела (+2 кг), роста (+6 см); уменьшение степени выраженности костных деформаций, восстановление мышечного тонуса, нормализация походки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Введения препарата пациентка переносила удовлетворительно. Несколько раз в месте инъекции препарата отмечалась гиперемия до 4 см в диаметре с умеренным уплотнением, которая самостоятельно разрешилась в течение 2–3 сут. Динамика внешнего вида пациентки до и на фоне терапии асфотазой альфа представлена на рис. 4. Отмечены также и положительные изменения походки ребенка (видео «до» и «после» см. [здесь](#)).

Прогноз

Прогноз для здоровья пациента, по мнению авторов, достаточно благоприятный при обеспечении непрерывной (пожизненной) ферментозаместительной терапии асфотазой альфа.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рис. 5.

Мнение родителей о результатах терапии

Родители ребенка удовлетворены результатами лечения.

Рис. 4. Девочка З., 2 года 4 мес: внешний вид пациентки с инфантильной формой гипофосфатазии через 6 мес от начала терапии

Fig. 4. Girl Z., 2 y 4 m: general appearance with infantile hypophosphatasia 6 months after initiation of the therapy



Примечание. Видно уменьшение степени деформации грудной клетки и нижних конечностей. Источник: Габрусская Т.В. и соавт., 2019.

Note. Less deformity of the chest and lower limbs can be noted. Source: Gabrusskaya T.V. et al., 2019.

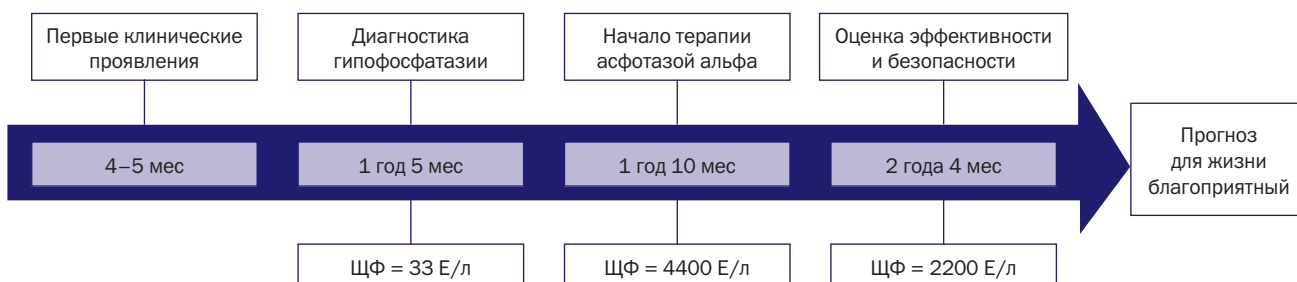
ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностями представленного клинического случая является задержка диагностики заболевания при определенно типичной клинической картине. Однако, необходимо заметить, что задержка диагностики гипофосфатазии часто происходит с опозданием [18]. Гипофосфатазия является типичным примером рахитоподобного заболевания, отличительной чертой которого является сниженная активность щелочной фосфатазы крови, тогда как при всех остальных формах рахита и рахитоподобных заболеваний активность ТНЩФ является повышенной [2].

Рахит — это заболевание, о котором хорошо осведомлены практикующие педиатры. В реальной клинической практике здоровые дети грудного возраста должны получать дотацию витамина D, тогда как дети с рахитом должны получать терапевтические дозы витамина D [19, 20]. Обычно у детей с рахитом не принято проводить стартовые биохимические исследования. Как правило, детям назначается эмпирическая терапия препаратами витамина D, и только в случае неуспеха такой терапии ребенок направляется на консультацию либо к нефрологу, либо к эндокринологу. Важным моментом, затрудняю-

Рис. 5. Хронология развития болезни у пациентки З.: ключевые события и прогноз

Fig. 5. Disease course in patient Z.: key events and prognosis



щим диагностику гипофосфатазии, является недооценка значимости низких значений активности ТНЩФ [21, 22]. До сих пор во многих лабораториях либо отсутствуют возрастные нормы активности ТНЩФ, либо в качестве нижней границы нормы приводится нулевое значение [23]. Ввиду того что практически все рахитоподобные состояния сопровождаются повышением активности ТНЩФ, практикующие врачи, как правило, не акцентируют свое внимание на всех «неповышенных» значениях активности ТНЩФ, что приводит к невключению гипофосфатазии в круг дифференциальной диагностики рахитоподобных состояний [21–23]. При сниженной активности ТНЩФ необходимо проведение комплекса дифференциальной диагностики, поскольку существуют другие причины снижения активности щелочной фосфатазы [23]. К ним относятся состояния, связанные с применением глюкокортикостероидов, больших доз витамина D, голодание, острые и обострения хронических соматических заболеваний [24].

В описанном нами случае продемонстрирована высокая эффективность патогенетической терапии. Пациентке была назначена ферментозаместительная терапия рекомбинантным препаратом — асфотазой альфа, на фоне которой отмечено восстановление темпов линейного роста, устранение деформаций конечностей, грудной клетки, устранение вторичной миопатии, расширение двигательной активности ребенка. В настоящее время препарат для терапии перинатальной, инфантильной и детской форм гипофосфатазии зарегистрирован на территории РФ, однако опыт его применения в мире ограничен сравнительно небольшим числом пациентов и небольшим числом лет наблюдения* [25]. Препарат хорошо зарекомендовал себя с точки зрения эффективности и безопасности, однако период наблюдения за такими пациентами в мире составляет менее 10 лет, что затрудняет определение долгосрочного прогноза для таких пациентов. В исследовании II фазы по применению асфотазы альфа продемонстрировано улучшение рентгенологического индекса, уменьшение на 46% доли детей, нуждавшихся в кислородной поддержке, увеличение роста и массы тела [25]. Как минимум одно нежелательное явление зафиксировано у каждого пациента: наиболее часто отмечали появление лихорадки. Пациенты, не ответившие на терапию (28%; индекс RGI-C, Radiographic Global Impression of Change — шкала общих радиологических изменений $< +2$), по сравнению с пациентами с оптимальным ответом (индекс RGI-C $\geq +2$) имели более тяжелое течение гипофосфатазии до начала терапии и более высокую частоту нейтрализующих антител к асфотазе альфа [25].

В исследовании по оценке эффективности и безопасности асфотазы альфа у 19 пациентов с гипофосфатазией в возрасте 13–66 лет отмечена хорошая переносимость препарата, основными нежелательными явлениями были реакции в местах инъекций легкой и средней степени тяжести (покраснение, отек, болезненность). В исследовании показаны значимое снижение уровня пиридоксальфосфата — маркера восстановления активности ТНЩФ, повышение минеральной плотности костной ткани и положительные изменения костной микроархитектоники по данным биопсии кости, удлинение пройденной дистанции во время теста с 6-минутной

ходьбой, что свидетельствует об улучшении функционального статуса пациента [17].

Ведение международных регистров позволяет накопить информацию как о естественном течении гипофосфатазии, так и особенностях течения гипофосфатазии у пациентов, получающих ферментозаместительную терапию асфотазой альфа [18, 26]. Исходя из личного опыта авторов и данных клинического случая, целесообразно повышать информированность врачей первичного звена о гипофосфатазии. Всегда включать гипофосфатазию в круг дифференциальной диагностики рахита и рахитоподобных заболеваний. Врачи должны учитывать возрастные нормы активности ТНЩФ, определять ее активность во всех случаях метаболических заболеваний скелета, а также в случаях, характеризующихся низкорослостью, ранним выпадением неизмененных зубов. У детей со скелетными деформациями целесообразно проведение рентгенологического исследования пораженного сегмента конечности, и при наличии типичных зон радиопрозрачности в сочетании со сниженной активностью ТНЩФ представляется возможным диагностировать гипофосфатазию.

Диагностика гипофосфатазии основывается на данных клинической картины и лабораторного подтверждения сниженной активности ТНЩФ. В случаях манифестной клинической картины и выраженного снижения активности ТНЩФ по отношению к возрастной норме диагноз может быть поставлен клинически, и терапия может быть инициирована безотлагательно. Это имеет принципиальное значение в отношении пациентов с перинатальной и инфантильной формой, где своевременность начатой терапии может существенно изменить прогноз [1]. В случаях, вызывающих сомнение, а также в случаях, когда врач не способен исключить вторичный характер снижения активности ТНЩФ, генетическое исследование является необходимым для уменьшения вероятности ошибки диагноза [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический пример описывает сложности установления диагноза гипофосфатазии. Многочисленные специалисты осматривали ребенка, но не диагностировали данное состояние, что указывает на низкую осведомленность врачей о гипофосфатазии при наличии простого биохимического теста — определения активности общей щелочной фосфатазы, доступного в лечебно-практических учреждениях любого уровня. Своевременно назначенное лечение позволило существенно улучшить как состояние ребенка, так и качество его жизни. Необходимы дополнительные усилия для профессионального образования врачей в сфере заболеваний, вызванных нарушениями костного метаболизма.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, фотографических и видеозаписей пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 20.11.2019 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Свик Биофарма». Вместе с тем авторы заявляют, что иссле-

* Государственный реестр лекарственных средств. Асфотаза альфа. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7de7a67-fbd0-44ef-89e6-45e58a9ba7fe&t=. Ссылка активна на 18.11.2019.

дование клинического случая проводилось независимо от компании-производителя асфотазы альфа.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Swixx BioPharma. However, the authors state that the study of this clinical case was carried out independently from the company producing the asphotase alpha.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

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

ORCID

Т. В. Габруская

<https://orcid.org/0000-0002-7931-2263>

Я. В. Панютина

<https://orcid.org/0000-0002-0570-1266>

М. О. Ревнова

<https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.
2. Whyte MP. *Hypophosphatasia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol. 4. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. Pp. 5313–5329.
3. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015; 75:229–239. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022.
4. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol*. 1991;21(6):421–427. doi: 10.1007/bf02026677.
5. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr Pathol*. 1988;8(5):483–493. doi: 10.3109/15513818809022304.
6. Fallon MD, Fallon MD, Teitelbaum SL, et al. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(1):12–24.
7. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child*. 1990;65(1):130–131. doi: 10.1136/adsc.65.1.130.
8. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, et al. Adult hypophosphatasia: clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1979;58(5):329–347.
9. Khandwala HM, Mumm S, Whyte MP. Low serum alkaline phosphatase activity and pathologic fracture: case report and brief review of hypophosphatasia diagnosed in adulthood. *Endocr Pract*. 2006;12(6):676–681. doi: 10.4158/EP.12.6.676.
10. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(7):981–990.
11. Sobel EH., Clark LC, Fox RP, Robinow M. Rickets, deficiency of alkaline phosphatase activity and premature loss of teeth in childhood. *Pediatrics*. 1953;11(4):309–322.
12. Lundgren T, Westphal O, Bolme P, et al. Retrospective study of children with hypophosphatasia with reference to dental changes. *Scand J Dent Res*. 1991;99(5):357–364. doi: 10.1111/j.1600-0722.1991.tb01041.x.
13. Henthorn PS, Whyte MP. Missense mutations of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in hypophosphatasia. *Clin Chem*. 1992;38(12):2501–2505.
14. Whyte MP. *Hypophosphatasia*. In: JP Bilezikian, LG Raisz, TJ Martin, 3rd ed. Principles of Bone Biology. Cambridge, MA, USA: Academic Press; 2008. Pp. 1573–1598.
15. Kozlowski K, Sutcliffe J, Barylak A, et al. Hypophosphatasia. Review of 24 cases. *Pediatr Radiol*. 1976;5(2):103–317. doi: 10.1007/bf00975316.
16. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):334–342. doi: 10.1210/jc.2015-3462.
17. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149–162. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.011.
18. Hogler W, Langman C, Gomes da Silva H, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):80. doi: 10.1186/s12891-019-2420-8.
19. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013; 18(4):277–291. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
20. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83–106. doi: 10.1159/000443136.
21. Maman E, Borderie D, Roux C, Briot K. Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1251–1254. doi: 10.1007/s00198-015-3346-0.
22. Deeb A, Elfatih A. Could alerting physicians for low alkaline phosphatase levels be helpful in early diagnosis of hypophosphatasia? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):19–24. doi: 10.4274/jcrpe.4426.
23. Gennero I, Conte-Auriol F, Salles JP. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):5S57–5S60. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30015-0.
24. Scriver CR, Cameron D. Pseudohypophosphatasia. *N Engl J Med*. 1969;281(11):604–606. doi: 10.1056/NEJM196909112811107.
25. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, et al.; ENB-010-10 Study Group. Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2735–2747. doi: 10.1210/jc.2018-02335.
26. Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, et al. Hypophosphatasia in Japan: ALPL mutation analysis in 98 unrelated patients. *Calcif Tissue Int*. 2019. doi: 10.1007/s00223-019-00626-w.

Н.Т. Гарипова¹, М.М. Карабахцян², Л.С. Сорокина^{1, 3}, М.М. Костик^{1, 2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Ленинградская областная детская клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гравитационная эритема: клиническое наблюдение и дифференциальная диагностика

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 10.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Гравитационная эритема — редкое патологическое состояние, которое характеризуется аномальной сосудистой реакцией на изменение венозного давления. Заболевание является доброкачественным, входит в круг дифференциальной диагностики васкулитов, васкулопатий, нейропатий и не требует лечения. В некоторых случаях может потребоваться применение компрессионного трикотажа. **Описание клинического случая.** Приведено описание случая гравитационной эритемы у пациента 13 лет. Заболевание характеризовалось появлением эритематозной мозаичной сыпи на коже нижних конечностей через 4–6 мин после перехода в положение стоя, максимально на уровне голени, сопровождавшейся пятнами с синеватым оттенком, исчезающими при надавливании. Элементы сыпи носили зудящий характер, сопровождались появлением боли в дистальных отделах стоп. Элементы сыпи купировались при ходьбе, перемене положения конечности. Отмечен положительный компрессионный тест. **Заключение.** Дифференциальная диагностика гравитационной эритемы с другими клинически схожими состояниями сохраняет актуальность. Редкость диагностики гравитационной эритемы и низкая осведомленность врачей приводит к ошибочному диагнозу, неоднократному дорогостоящему обследованию и неэффективному лечению.

Ключевые слова: дети, гравитационная эритема, эритематозная мозаичная сыпь, компрессионный тест, дифференциальная диагностика, васкулиты, васкулопатии, нейропатии.

(Для цитирования: Гарипова Н.Т., Карабахцян М.М., Сорокина Л.С., Костик М.М. Гравитационная эритема: клиническое наблюдение и дифференциальная диагностика. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 458–461. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2066)

ОБОСНОВАНИЕ

Впервые термин «гравитационная эритема» был предложен Берт-Джонсоном и Грэхем-Брауном (Berth-Jones, Graham-Brown) в 1988 г. Авторы описали случай 16-летней девочки с жалобами на появление маку-

лярной сыпи на ногах при длительном стоянии [1]. В 2003 г. был описан первый случай у взрослого — 27-летнего — мужчины, который жаловался на появление сыпи в области конечностей и живота, которая исчезала при переходе в горизонтальное состояние

Nina T. Garipova¹, Mariam M. Gharabaghtsyan², Lubov S. Sorokina^{1, 3}, Mikhail M. Kostik^{1, 2}¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation³ Leningrad Regional Children's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

Gravitational Erythema: Case Study and Differential Diagnosis

Background. Gravitational erythema is rare pathologic condition that is characterized by abnormal vascular response on venous pressure changes. It is benign disease, and it is included in differential diagnosis of vasculitis, vasculopathies, neuropathies and does not require treatment. Compression garments may be required in some cases. **Clinical Case Description.** The case of gravitational erythema in 13 years old patient of is presented. The disease was presented with erythematous mosaic rash on the lower limbs skin. It has appeared in 4–6 minutes after verticalisation and mostly on the lower legs. The rash was accompanied with some bluish spots disappearing after pressure. The elements of rash were itchy, there was pain in distal parts of the feet. The rash was reversed after walking and changing of limb position. Positive compression test was mentioned. **Conclusion.** Differential diagnosis of gravitational erythema with other clinically similar conditions remains relevant. The rare diagnosis of gravitational erythema and low awareness of doctors about it cause misdiagnosis, costly continuous examination and ineffective treatment.

Key words: children, gravitational erythema, erythematous mosaic rash, compression test, differential diagnosis, vasculitis, vasculopathies, neuropathies.

(For citation: Garipova Nina T., Gharabaghtsyan Mariam M., Sorokina Lubov S., Kostik Mikhail M. Gravitational Erythema: Case Study and Differential Diagnosis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (6): 458–461. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2066)

[2]. Позже в литературе был описан аналогичный случай у 15-летнего мальчика, который предъявлял жалобы на появление эритемы на верхних конечностях в «свисающем» неподвижном положении на протяжении 4 лет, предшествующих постановке диагноза [3]. Второй случай подобного состояния у взрослого пациента был описан в 2009 г.: 29-летняя женщина на протяжении 10 лет предъявляла жалобы на проявления гравитационной эритемы на руках и ногах [4]. Третий случай в педиатрии был описан в 2015 г.: 13-летний мальчик отмечал появление сыпи на руках, ногах и животе, которая проходила при движении или смене положения [5]. Во всех случаях диагноз был подтвержден путем исключения других заболеваний, а также проведения положительной компрессионной пробы с помощью сфингоманометра. Клинически гравитационная эритема может быть воспроизведена нагнетанием давления сфингоманометром до 60 мм рт. ст. в течение 2–3 мин (манжета надевается пациенту в положении лежа на область пораженной конечности). Положительным ответом считается появление таких же симптомов, что и при длительном пребывании в вертикальном положении [4, 5]. Предполагается, что в основе патогенеза лежит аномалия сосудистого ответа на изменения в венозном давлении в нижних конечностях в связи с переходом из горизонтального положения в вертикальное [3, 5]. Это состояние может быть объяснено неэффективностью или отсутствием нормальной вазоконстрикции при неподвижном вертикальном положении конечности, либо функциональными нарушениями в венозной регуляции [1, 2, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Е., 13 лет, поступил в педиатрическое отделение № 3 СПбГПМУ с жалобами на покраснение и цианотичность нижних конечностей с пятнами округлой формы белого и розового цвета (рис. 1). Процесс распространялся снизу вверх, доходил до уровня коленных суставов, возникал исключительно в положении стоя через 3–4 мин и исчезал при движении.

Из анамнеза известно, что пациент рос и развивался по возрасту, на диспансерном учете не состоит. Наследственность не отягощена. Описанные выше жалобы появились в ноябре 2016 г. Пациент неоднократно обращался за медицинской помощью: получал блокаторы кальциевых каналов без эффекта. Выполнялись неоднократно ультразвуковое доплеровское исследование артерий и вен конечностей (в положении лежа): гемодинамически значимых стенозов не выявлено, тромботические массы в просветах сосудов не определялись, скоростные характеристики кровотока в норме. Ребенок был неоднократно осмотрен сосудистыми хирургами: данных за порок развития сосудов нижних конечностей не выявлено. Выставлен диагноз «Ангиодистонический синдром нижних конечностей». Осмотрен неврологом: данных за полиневропатию нет. В анализах крови — без воспалительной активности. Исключена патология щитовидной железы. Результаты тестов, проведенных для диагностики системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани (уровень антинуклеарного фактора, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к фосфолипидам клеточных мембран, комплемента и фракций С3, С4), — отрицательные.

Физикальная диагностика

При первичном осмотре состояние ребенка удовлетворительное, самочувствие хорошее, активен. После

Рис. 1. Эритематозная мозаичная сыпь в области нижних конечностей, появляющаяся в положении стоя

Fig. 1. Erythematous mosaic rash on lower limbs disappearing after verticalisation



положения стоя неподвижно в течение нескольких минут отмечено появление эритематозной мозаичной сыпи на коже нижних конечностей (на уровне голеней): пятна с синеватым оттенком, исчезающие при надавливании. Элементы сыпи над уровнем кожи не выступали. Появление сыпи сопровождалось болями в нижних конечностях, которые носили зудящий характер (жалобы на боль возникали только при длительном статичном стоянии, тогда как при ходьбе, изменении положения конечности они отсутствовали). При изменении положения тела (переход в положении сидя или лежа, а также при поднятии вверх согнутой в коленном суставе нижней конечности в положении сидя) отмечалось быстрое обратное развитие данных проявлений. При нагрузке на верхние конечности (в горизонтальном положении лицом вниз с опорой на руки) подобных изменений не отмечалось.

Предварительный диагноз

При поступлении установлен диагноз «Васкулопатия, неуточненная».

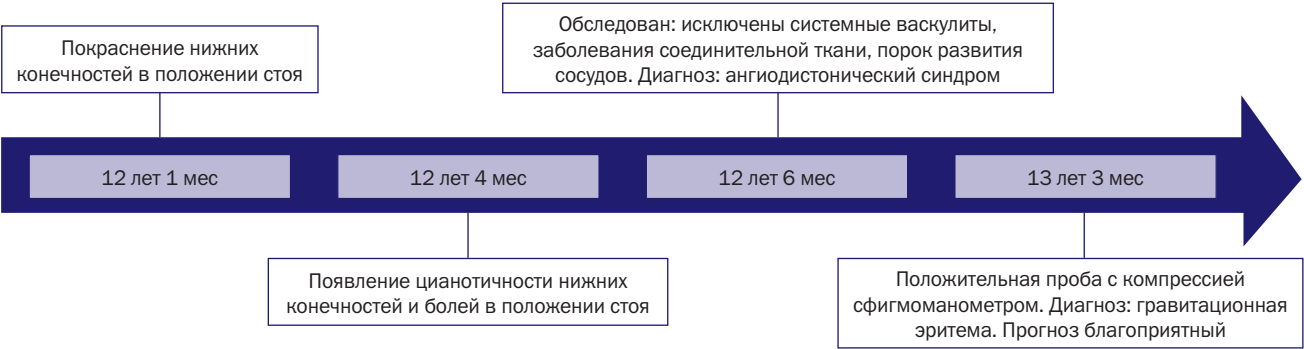
Динамика и исходы

С момента поступления в стационар были выполнены гематологический анализ, анализ мочи, биохимические и иммунологические тесты (антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к двуспиральной ДНК), тест на уровень комплемента, а также ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей. Отклонений не выявлено. Ребенку проводилась дифференциальная диагностика на основании клинических характеристик и данных вышеописанных лабораторных и инструментальных тестов, схожих по клиническим проявлениям с такими заболеваниями, как васкулиты, ограниченные кожей, синдром/феномен Рейно, эритромелалгии, холинергическая крапивница и гравитационная эритема.

Учитывая, что пациенту была исключена другая патология, выполнена проба с компрессией конечности. При проведении этой пробы при нагнетании сфингоманометром давления до 60 мм рт. ст. в манжете, наложенной на нижние конечности, в течение 3–4 мин появились такие же симптомы, что и при длительном стоянии. При сдувании манжеты в течение 1 мин симптомы проходили. Отсутствие клинических проявлений, свойственных другим заболеваниям, а также положительная проба с компрессией конечности позволили диагностировать гравитационную эритему.

Временная шкала (рис. 2)

Рис. 2. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 2. Timeline of disease development, key events and prognosis



Прогноз

Заболевание имеет благоприятный исход (не сопровождается функциональными нарушениями органов и систем, снижением качества жизни, развитием осложнений) и не требует лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гравитационная эритема является редким и малоизученным состоянием, которое не сопровождается функциональными нарушениями и болевым синдромом и, таким образом, имеет минимальное влияние на качество жизни пациента. Распространенность этого заболевания неизвестна, опыт диагностики данного состояния ограничен единичными наблюдениями [1–3]. В доступной литературе нет указаний на развитие каких-либо ослож-

нений гравитационной эритемы [4, 5]. В круг дифференциальной диагностики входят васкулиты, ограниченные кожей, холинергическая крапивница, эритромелалгия и феномен/синдром Рейно (табл.). В частности, поражение кожи при васкулитах может быть представлено пятнистыми высыпаниями, пурпурой, узелками, узлами, некрозами, корками, эрозиями, язвами, сетчатым ливедо. Поражение кожи возможно как при системных васкулитах, так и при васкулитах, ограниченных кожей [6]. Холинергическая крапивница характеризуется мелкопапулезной, нередко сливающейся сыпью, возникающей после физической нагрузки, реакцией на температуру, стрессом. Проявляется сильным зудом, купируется самостоятельно [7]. Эритромелалгия клинически проявляется признаками поражения кисти и/или

Таблица. Сравнительная характеристика кожных васкулопатий
Table. Comparative analysis of skin vasculopathies

Характеристика симптома	Гравитационная эритема	Эритромелалгия	Васкулит, ограниченный кожей	Синдром/феномен Рейно	Холинергическая крапивница
Связь с эмоциональным стрессом	Нет	Есть	Нет	Есть	Есть
Связь с изменением температуры тела и/или окружающей среды	Нет	Есть	Нет	Есть	Есть
Вовлечение слизистых оболочек	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет
Признаки системности заболевания*	Нет	Нет	Есть	При синдроме Рейно — да, при феномене — нет	Нет
Особенности кожного синдрома	Эритематозная мозаичная сыпь на коже верхних и/или нижних конечностей, сопровождаемая пятнами с синеватым оттенком, исчезающая при надавливании. Положительная проба с компрессией сегмента конечности	Эритема кистей и/или стоп. Крайне выраженный болевой синдром, облегчающийся при охлаждении конечности; отсутствие эффекта от анальгетиков	Капилляриты, геморрагические высыпания, дигитальные язвы и некрозы, телеангиэктазии	Трехфазное изменение цвета дистальных фаланг кистей (триада Рейно): белый-синий-красный. Возможны ишемические изменения дистальных отделов фаланг	Мелкопятнистая, нередко сливающаяся пятнисто-папулезная сыпь с зудом

Примечание. * — лихорадка, воспалительные изменения крови, иммунологическая активность, вовлечение других органов.
Note. * — fever, inflammation changes in blood, immunologic activity, involvement of other organs.

стопы: жгучей болью, эритемой и местным повышением температуры на фоне физической нагрузки, эмоционального стресса, температурной реакции. Заболевание является аутосомно-рецессивным, развивается в результате мутации в гене *SCN9A* или может быть в структуре других заболеваний [8]. Феномен/синдром Рейно является состоянием с многофакторной этиологией, может быть самостоятельным (первичный) или в структуре аутоиммунных, эндокринологических и других заболеваний (вторичный). Характеризуется трехфазным изменением цвета кожи дистальных фаланг пальцев кисти: ишемия пальцев (бледность), переходящий цианоз (синий) и реактивная гиперемия (красный). Провоцирующими факторами могут быть температурная реакция, эмоциональный стресс, курение, прием лекарственных препаратов [9]. Часто встречается при системной склеродермии, системной красной волчанке, смешанном заболевании соединительной ткани [10, 11]. При тяжелом течении синдрома Рейно возможны ишемические изменения дистальных отделов фаланг пальцев кистей рук в виде изъязвлений, рубчиков, дистального акросклероза [11, 12]. При тяжелом кризе возможна ишемия, приводящая к последующей гангрене [13, 14]. Феномен Рейно, как правило, не связан с каким-либо заболеванием, является признаком нарушения вегетативной регуляции и не сопровождается ишемическими изменениями [10]. Как правило, феномен Рейно не требует какого-либо лечения [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность в постановке диагноза гравитационной эритемы связана с низким уровнем осведомленности врачей о данной патологии: в доступной литературе приводятся описания всего трех подростков и двух молодых взрослых пациентов. Несмотря на то, что данное состояние является доброкачественным и практически не влияет на качество жизни, пациенты, как правило, подвергаются неоднократному дорогостоящему инструментальному и лабораторному обследованию, хотя при типичной клинической картине достаточно проведения доплерографии сосудов, нескольких рутинных тестов

и компрессионной пробы при помощи сфигмоманометра, а также консультации невролога. Гравитационная эритема является доброкачественным состоянием, входит в круг дифференциальной диагностики васкулитов, васкулопатий, нейропатий и не требует лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено согласие на использование медицинских данных для учебного процесса и научной деятельности без указаний персональных данных. Фотографии нижних конечностей пациента сделаны в присутствии родителей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

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

ORCID

Н. Т. Гарипова

<https://orcid.org/0000-0002-1159-9130>

М. М. Карабахцян

<https://orcid.org/0000-0003-3918-0267>

Л. С. Сорокина

<https://orcid.org/0000-0002-9710-9277>

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Gravitational erythema. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(4):259. doi: 10.1111/j.1365-2230.1988.tb00694.x.
- Perret CM, Berth-Jones J, Dharma B. Gravitational erythema. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1267. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05189.x.
- Pereira T, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa Basto A. Gravitational erythema. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):316–317. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00411.x.
- Monteiro M, Aguiar EA, Guimaraes MB, Lupi O. Gravitational erythema. *JAAD*. 2009;60(3):AB46. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.221.
- Rahmatulla S, Scharrer K, Schofield J, et al. Gravitational erythema. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(3):e130–131. doi: 10.1111/pde.12556.
- Часнык В.Г., Костик М.М., Дубко М.Ф., и др. *Васкулиты у детей*. Учебное пособие. — СПб.: СПбГПМА, 2011. — 52 с. [Chasnyk VG, Kostik MM, Dubko MF, et al. *Vaskulity u detey*. Uchebnoye posobiye. St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, 2011. 52 p. (In Russ).]
- Asady A, Ruft J, Ellrich A, et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023.
- Breivik H. Erythromelalgia — a dramatic pain of genetic origin, revealing pain mechanisms with implications for neuropathic pain

in general. *Scand J Pain*. 2014;5(4):215–216. doi: 10.1016/j.sjpain.2014.09.001.

9. Goldman RD. Raynaud phenomenon in children. *Can Fam Physician*. 2019;65(4):264–265.

10. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon — an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3317–3330. doi: 10.1007/s10067-019-04745-5.

11. Pauling JD, Reilly E, Smith T, Frech TM. Evolving symptom characteristics of raynaud's phenomenon in systemic sclerosis and their association with physician and patient-reported assessments of disease severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1119–1126. doi: 10.1002/acr.23729.

12. Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: systematic literature review and expert consensus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):686–693. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.019.

13. Korsten P, Muller GA, Rademacher JG, et al. Rheopheresis for digital ulcers and raynaud's phenomenon in systemic sclerosis refractory to conventional treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:208. doi: 10.3389/fmed.2019.00208.

14. Saraiva LA, Cunha RN, Sousa MP, et al. Critical digital ischaemia — a rare complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. pii: kez507. doi: 10.1093/rheumatology/kez507.

Т.А. Крючкова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Киста правого легкого у ребенка с поражением центральной нервной системы: клинический случай

Контактная информация:

Крючкова Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней БелГУ

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: +7 (4722) 30-55-83, e-mail: haraba.tanya@mail.ru

Статья поступила: 31.10.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Обоснование. Кисты легких — сравнительно редкое заболевание детского возраста, составляющее 3,5–5,5% всех случаев неспецифических заболеваний легких. Различают врожденные и приобретенные кисты легких. В правом легком кисты встречаются несколько чаще, чем в левом. Выяснение природы полостного образования до настоящего времени остается одной из сложных проблем пульмонологии. Основная диагностика кисты — рентгенологическая.

Описание клинического случая. У ребенка 11 лет 10 мес жизни диагностирована киста правого легкого с ограниченным пневмотораксом на фоне врожденного порока развития головного мозга и симптоматической эпилепсии. Ребенок впервые заболел тяжелой острой правосторонней пневмонией в возрасте 11 лет 7 мес, в связи с чем находился на стационарном лечении по месту жительства в течение 2 нед. В правом легком у ребенка определялось полостное образование больших размеров. Заподозрено наличие кисты правого легкого. Повторно через 1 мес был госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации с ухудшением состояния по причине острой респираторной инфекции. Учитывая наличие полостного образования больших размеров в правом легком, для дальнейшего обследования и лечения был направлен в Москву, где диагноз кисты правого легкого был подтвержден. В возрасте 11 лет 10 мес была произведена торакоскопическая лобэктомия. Там же спустя 1 мес пациенту провели лапароскопическую гастростомию и фундопликацию в связи с желудочно-пищеводным рефлюксом и подозрением на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Самостоятельный стул — на 2-е сут после операции, активизация больного — на 3-и сут. На контрольных рентгенограммах дефектов диафрагмы нет, положение ее в нормальной анатомической позиции. Больной был выписан в стабильном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и детского хирурга. **Заключение.** Киста правого легкого у ребенка из-за слабо выраженной симптоматики оставалась долгое время нераспознанной и была выявлена впервые при поступлении ребенка на стационарное лечение по месту жительства с острой двусторонней пневмонией. Своевременные диагностика и лечение такой патологии легких важны как для прогноза течения заболевания, так и сохранения качества жизни пациента.

Ключевые слова: дети, киста легкого, острая внебольничная пневмония, хирургическое лечение, клинический случай.

(Для цитирования: Крючкова Т.А. Киста правого легкого у ребенка с поражением центральной нервной системы: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 462–469. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2067)

ОБОСНОВАНИЕ

Киста легкого — патологическая полость в паренхиме легкого, заполненная воздухом или жидкостным содержимым. Различают врожденные и приобретенные кисты легких [1]. Приобретенные (ложные) кисты часто обнаруживают при деструктивных пневмониях различной этиологии. Кисты легкого врожденного генеза (истинные кисты легкого) появляются в итоге нарушения нормального развития бронха (бронхиальная киста) или дисплазии легочной паренхимы. Основная диагностика кисты — рентгенологическая [1, 2]. Кисты легких встречаются у 3,5–5,5% детей с неспецифическими заболеваниями легких [1–3]. Врожденные кисты образуются в эмбриональном периоде в результате дизэмбриогенеза легкого [1]. Формированию кисты способствует неправильный рост бронхиальных зачатков с их механическим растяжением [4–6]. Такие факторы, как курение и злоупотребление алкоголем матерью во время беременности [1], задержка внутриутробного развития

плода [1, 3], внутриутробная инфекция [3], могут привести к формированию более узких дыхательных путей у ребенка и способствовать таким образом развитию кист в легких [2, 3, 7].

Вследствие отсутствия или скудности симптоматики неосложненные кисты легкого обычно остаются нераспознанными [3, 7–10]. Они могут стать случайной находкой во время инструментального обследования. Своевременная диагностика кисты легкого имеет большое значение не только для прогноза течения данного заболевания, но и сохранения качества дальнейшей жизни пациента [11]. Ниже представлено описание относительно редкой патологии легких у ребенка 11 лет на фоне органического поражения центральной нервной системы: киста правого легкого была впервые выявлена в результате рентгенологического исследования органов грудной клетки при поступлении ребенка с внебольничной острой двусторонней пневмонией на стационарное лечение по месту жительства.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент С., мужского пола, возраст 11 лет 10 мес, поступил в приемное отделение детской областной клинической больницы в конце декабря 2018 г. с жалобами (со слов матери) на влажный кашель с отхождением гнойной мокроты, выраженную одышку, вялость.

Анамнез заболевания. Ребенок болен с декабря 2018 г., когда впервые появился сухой малопродуктивный кашель и отмечалось повышение температуры тела до 39,2°C. Лечился противовирусными, антибактериальными и противокашлевыми препаратами по месту жительства под наблюдением участкового педиатра, без выраженного эффекта. На рентгенограмме органов грудной клетки по заключению рентгенолога (рентгенографический снимок участковому педиатру предоставлен не был) выявлены признаки правосторонней полисегментарной пневмонии. Пациент был направлен на госпитализацию в детскую областную клиническую больницу г. Белгорода, где находился на стационарном лечении в отделении пульмонологии в течение 2 нед с диагнозом «Острая внебольничная правосторонняя очаговая нижнедолевая пневмония стрептококковой этиологии, тяжелое течение, дыхательная недостаточность 2-й степени. Осложнения: Инфекционная кардиопатия. Гидроперикард. Реактивный тромбоцитоз. ДВС-синдром (фаза гиперкоагуляции). Сопутствующий диагноз: Органическое поражение центральной нервной системы. Спастический тетрапарез. Симптоматическая эпилепсия. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Полидефицитная анемия 2-й степени».

К окончанию терапии у пациента отмечалась положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика заболевания: нормализовалась температура тела, исчезли выраженные симптомы интоксикации и симптомы дыхательной недостаточности, уменьшились хрипы в легких и инфильтративные изменения по результатам рентгенологического обследования органов груд-

ной клетки. Заключение по результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки: «Очагов воспалительной инфильтрации не выявлено. Верхушки легких со снижением пневматизации. В проекции средней и нижней долей правого легкого определяется тень овальной формы с нечеткими контурами размером 9,0×6,5 см без видимого содержимого (Кистовидная перестройка легочной ткани? Спаечный процесс?)».

Пациент был выписан с улучшением состояния и самочувствия под наблюдение участкового педиатра по месту жительства. Однако после контакта с больным членом семьи с острой респираторной инфекцией (ОРИ) у ребенка наступило ухудшение с симптомами нарастающей дыхательной недостаточности, усилением влажного кашля с отхождением гнойной мокроты. В экстренном порядке ребенок был госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации детской областной клинической больницы.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности и родов. Беременность протекала с угрозой прерывания в первой ее половине. Во второй половине у матери было обострение хронического пиелонефрита. Во время беременности отмечались хроническая внутриутробная гипоксия плода и хроническая фетоплацентарная недостаточность. Масса тела при рождении 2616 г, рост 46 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Ребенок родился с задержкой внутриутробного развития, микроцефалией. Ребенок является инвалидом с первых месяцев жизни по поводу органического поражения центральной нервной системы, симптоматической эпилепсии, спастического тетрапареза и грубой задержки нервно-психического развития. С рождения находится на диспансерном учете под наблюдением педиатра, невролога, генетика. Из перенесенных заболеваний — несколько эпизодов ОРИ в легкой форме. Данные за рецидивирующий бронхит в анамнезе отсутствуют. Со слов матери, ранее рентгенологическое исследование органов грудной клетки не проводилось. Ребенок находится постоянно дома и не контактирует

Tatyana A. Kryuchkova

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Right Pulmonary Cyst in the Child with Central Nervous System Damage: Clinical Case

Background. Pulmonary cysts is relatively rare disease for pediatrics and it is 3.5–5.5% of all non-specific lung diseases. There are congenital and acquired pulmonary cysts. Pulmonary cysts in right lung are slightly more common than in the left one. Understanding the nature of cavitory lesion is one of the most difficult problem in pulmonology. Basic diagnostics of cysts is radiological methods.

Clinical Case Description. The child (11 y 10 m) was diagnosed with pulmonary cyst in the right lung with local pneumothorax and alongside with congenital developmental brain malformation and symptomatic epilepsy. The first episode of severe acute right-sided pneumonia was diagnosed at the age of 11 y 7 m, he was on hospital stay at place of residence for two weeks. The big cavitory lesion was revealed in right lung. The pulmonary cyst was suspected. One month after the child was hospitalized again in the intensive care unit with worsening course due to acute respiratory infection. Taking into account big cavitory lesion in right lung he was sent to Moscow for further examination and treatment. The diagnosis of right pulmonary cyst was confirmed. The thoracoscopic lobectomy was performed at the age of 11 y 10 m. The laparoscopic gastrostomy and fundoplication were performed due to gastroesophageal reflux and questionable hiatal hernia one month later. Post-surgery period was without any complications. Spontaneous stool was on the second day, activation of the patient was on the third day. According to check-up X-rays: no diaphragm defects, it is located correctly. The patient was discharged stable to the place of residence for further observation by pediatrician and surgeon. **Conclusion.** Right pulmonary cyst in the child remained unrecognized for a long time due to mild symptoms. It was revealed only when the child was admitted for the hospital treatment at the place of residence with acute bilateral pneumonia. Timely diagnosis and treatment of such lung pathology are important both for prognosis the disease course and sustaining of patient's quality of life.

Key words: children, pulmonary cyst, acute community-acquired pneumonia, surgical treatment, clinical case.

(For citation: Kryuchkova Tatyana A. Right Pulmonary Cyst in the Child with Central Nervous System Damage: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 462–469. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2067)

с инфекционными больными, не посещал детские организованные коллективы.

Наследственность и аллергологический анамнез, со слов родителей, не отягощены. У младшего брата (5,5 лет) также отмечаются микроцефалия, детский церебральный паралич и судорожный синдром. Брат пациента с рождения является инвалидом по поводу органического поражения центральной нервной системы и грубой задержки нервно-психического развития: он не сидит, не ходит, не разговаривает. Генетически не обследован.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение общее состояние пациента тяжелое по причине дыхательной недостаточности, выраженного интоксикационного синдрома и неврологического статуса. Ребенок резко отстает в психомоторном и физическом развитии. Вес 10,2 кг, рост 135 см, индекс массы тела 5,5 кг/м². Физическое развитие по всем показателям ниже 3-го перцентиля, резко дисгармоничное. При внешнем осмотре определяется обилие лицевых стигм дизэмбриогенеза.

Со стороны костно-мышечной системы: спастический тетрапарез, контрактуры крупных и мелких суставов, тотальная атрофия мышц. Кожный покров бледный с серо-землистым оттенком, сухой, чистый. Выражен периорбитальный и периоральный цианоз носогубного треугольника. Отечность в области стоп. Подкожно-жировой слой практически отсутствует.

Грудная клетка деформирована. Дыхательные движения ограничены с правой стороны. При пальпации грудная клетка безболезненна, определяется некоторая резистентность мягких тканей справа. Дыхание поверхностное, ритмичное. Кашель периодический, влажный. Одышка в покое выраженная, инспираторного типа, с участием крыльев носа, над- и подключичных ямок, яремной впадины и межреберий в акте дыхания. Частота дыхательных движений 40/мин, SaO₂ 83%. Стонущее, хрипящее дыхание. Перкуторно над легкими звук легочный с укорочением звука справа в нижних отделах до звука «печеночной тупости». При аускультации дыхание в легких жесткое, ослаблено в нижних отделах, с обеих сторон выслушиваются в большом количестве влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы.

Область сердца при осмотре не изменена. При аускультации тоны сердца резко приглушены, ритмичные. На верхушке сердца выслушивается короткий мягкий систолический шум функционального характера, за пределы сердца не проводится. Частота сердечных сокращений 130 уд./мин, артериальное давление 110/55 мм рт. ст. на обеих руках.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см. Мочеиспускание без патологических особенностей. Стула нет, склонность к запорам.

Со стороны неврологического статуса: тетрапарез, больше слева. Мышечная сила — 1 балл. Сухожильные рефлексы высокие, без диссоциации сторон, клonusы стоп. Брюшные рефлексы снижены. Патологические стопные знаки положительные с двух сторон.

Предварительный диагноз

Внеблужная острая двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, дыхательная недостаточность 2-й степени. Киста правого легкого. Осложнение: ДВС-синдром. Сопутствующие заболевания:

Органическое поражение центральной нервной системы. Спастический тетрапарез. Симптоматическая эпилепсия. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Полидефицитная анемия 2-й степени.

Динамика и исходы

В клиническом анализе крови при поступлении в стационар отмечался значительный лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до $34,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз до $632 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 23 мм/ч. Через 3 нед госпитализации определялись анемия тяжелой степени, выраженная тромбоцитопения и резко повышенная СОЭ (табл.).

В биохимическом анализе крови при поступлении — резкое, в несколько раз, увеличение активности трансаминаз и значительное повышение концентрации С-реактивного белка. Уровни биохимических показателей почечных проб и электролитов находились в пределах нормы (см. табл.).

По данным коагулограммы, на 2-е сут госпитализации определялось снижение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (см. табл.). Через 1 нед госпитализации на фоне лечения отмечали снижение прежней высокой активности трансаминаз практически в 2,5 раза, однако концентрация С-реактивного белка сохранялась на высоком уровне. По данным коагулограммы в динамике, через 12 сут госпитализации определялось снижение протромбинового коэффициента, увеличение показателя АЧТВ (см. табл.).

При бактериологическом анализе мазка из зева на флору через 2,5 нед госпитализации выделена *Klebsiella pneumoniae*.

Анализ крови на стерильность через 2 нед госпитализации — кровь стерильна.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости через 12 сут госпитализации — без особенностей.

УЗИ сердца при поступлении: расхождение листков перикарда в систолу за правым желудочком 5 мм, на верхушке сердца — 4 мм.

Консультация кардиолога: инфекционная кардиопатия, гидроперикард. Консультация невролога: детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия, тяжелая умственная отсталость. Консультация гематолога: полидефицитная анемия 2-й ст., реактивный тромбоцитоз, ДВС-синдром (фаза гиперкоагуляции).

Учитывая выраженность дыхательных расстройств, при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации ребенок был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких и находился на аппаратной поддержке дыхания в течение последующих 2 нед. В связи с пролежнями от интубационной трубки ребенку была наложена трахеостома.

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки при поступлении в отделение справа на уровне передних отрезков 1–6-го ребер на фоне обесчистления легочного рисунка определялась кольцевидная тень размером 8×6 см (рис. 1).

С первого дня пребывания ребенка в отделении проводилась последовательная антибактериальная терапия. В течение 10 сут с момента поступления в отделение пациент получил цефтриаксон внутривенно в дозе 75 мг/кг в сутки в комбинации с амикацином по 15 мг/кг

Таблица. Показатели лабораторных исследований крови пациента в динамике
Table. Blood tests results of the patient in dynamics

Сроки выполнения	Исследование	Результат*	Референсные значения
Клинический анализ крови			
При поступлении	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	34,6 (6,7)	< 10
	Базофилы, %	0	0–1
	Палочкоядерные, %	17	До 5
	Эозинофилы, %	15	До 4
	Сегментоядерные, %	63	53–65
	Лимфоциты, %	6	25–30
	Моноциты, %	13	6–10
	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	632 (14)	180–320
	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,54 (2,36)	4,0–5,2
	Гемоглобин, г/л	110 (71)	120–150
	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	23 (34)	< 12
Биохимический анализ крови			
При поступлении	Аланинаминотрансфераза, Ед/л	118 (45)**	< 40
	Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	58,1 (62)**	< 40
	Лактатдегидрогеназа, Ед/л	603	< 451
	С-реактивный белок, мг/л	28 (82)**	< 5
	Общий белок, г/л	61	56–79
	Альбумин, %	50	54–65
	Мочевина, ммоль/л	5,2	1,2–7,5
	Общий билирубин, мкмоль/л	1,8	6–20
	Креатинин, мкмоль/л	52	< 90
	Глюкоза, ммоль/л	4,76	4,1–6,4
	Кальций ионизированный, ммоль/л	0,99	0,98–1,32
	Натрий, ммоль/л	138	136–146
	Калий, ммоль/л	5,6	3,5–5,1
	Хлор, ммоль/л	100	97–108
Коагулограмма			
На 3-и сут госпитализации	Фибриноген, г/л	4,0	2,7–4,0
	Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	25 (49)	32–42
	Протромбиновый индекс, %	81 (69)	80–100
	Международное нормализованное отношение	1,25 (1,2)	0,9–1,1

Примечание. * — в скобках указаны значения показателей через 1 нед (для биохимического анализа крови), 10 сут (для коагулограммы) и 2,5 нед (для клинического анализа крови) после поступления ребенка в стационар. ** — активность трансаминаз снизилась почти в 2,5 раза спустя 1 нед лечения (АЛТ — 45 Ед/л, АСТ — 62 Ед/л), а концентрация СРБ составила 82 мг/мл.

Note. * — within brackets there is data in 1 week (for biochemical blood test), 10 days (for coagulogram) and 2,5 weeks (for complete blood count) after hospitalization. ** — transaminase activity reduced almost in 2,5 times in a week of treatment (ALT — 45 u/l, AST — 62 u/l), and C-reactive protein level was 82 mg/ml.

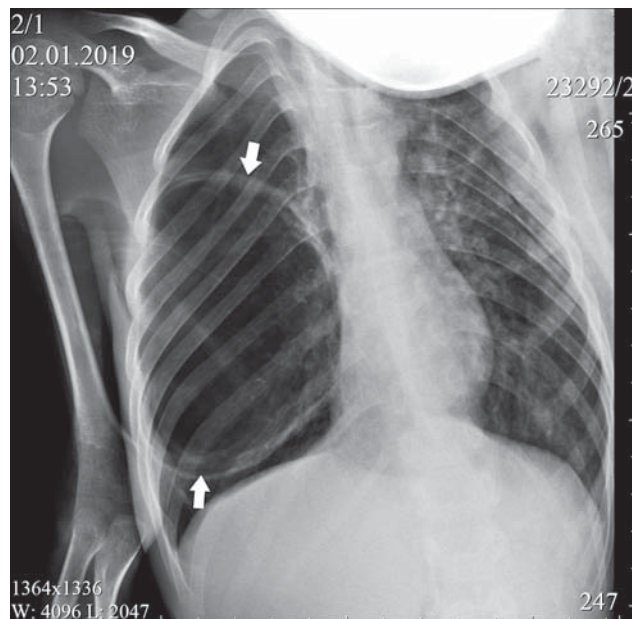
в сутки. Следующим курсом (в течение 9 сут) применяли цефоперазон/сульбактам — 80 мг/кг в сутки внутривенно капельно, затем в течение недели — меропенем по 40 мг/кг в сутки внутривенно капельно, в последующие 12 сут — ципрофлоксацин из расчета 25 мг/кг в сутки внутривенно. Далее в течение 10 сут применяли линезолид (по 20 мг/кг в сутки) внутривенно капельно, а затем в течение 8 сут — тигециклин внутривенно капельно из расчета 100 мг/кг в сутки. Также ребенку были проведены дезинтоксикационная инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы с 4% раствором хлорида калия, 10% раствором глюконата кальция, кокарбоксылазы, 5% растворами витаминов С, В₁ и В₆, 2% раствором рибоксина; альбумин); переливание донорской крови № 10 по 180 мл; симптоматическая терапия (противосудорожные препараты, антикоагулянты и дезагреганты, санация верхних дыхательных путей). Учитывая тяжелую степень белково-энергетической недостаточности (показатели физического развития ниже 3-го перцентиля), а также желудочно-кишечное кровотечение на фоне ДВС-синдрома, с целью восполнения в организме дефицита углеводов, жиров и белков пациенту проводилось парентеральное питание внутривенно капельно

центральной Кабивеном. Однако, на фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось тяжелым, что обусловлено, как и прежде, степенью дыхательной недостаточности, интоксикационным и ДВС-синдромами.

В *клиническом анализе крови* через 3 нед госпитализации отмечалась анемия средней степени тяжести (Hb 84 г/л; эритроциты $2,71 \times 10^{12}/\text{л}$), незначительный лейкоцитоз ($12,7 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным сдвигом формулы влево (п/я 39%), тромбоцитопения $22 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 30 мм/ч. По данным коагулограммы: фибриноген 2,0 г/л, протромбиновый индекс 72%, АЧТВ 40 сек, тромбиновое время 15 сек (норма 14–20 сек), международное нормализованное отношение 1,42.

По данным *рентгенологического исследования органов грудной клетки* через 1 мес госпитализации — без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием: обеднение и деформация легочного рисунка, определялась кольцевидная тень на уровне передних отрезков 1–5-го ребер. Слева отмечалось выраженное усиление и обогащение легочного рисунка, прозрачность снижена. Справа легкое поджато, сосудистый рисунок сгущен, прозрачность снижена (рис. 2). По данным *спиральной компьютерной томографии орга-*

Рис. 1. Пациент С., 11 лет 10 мес: рентгенологическое исследование органов грудной клетки на 4-е сут госпитализации
Fig. 1. Patient S., 11 y 10 m: X-ray examination of thoracic organs on 4th day of hospitalisation



Примечание. Справа на уровне передних отрезков 1–6-го ребер на фоне обеднения легочного рисунка определяется кольцевидная тень (отмечена стрелками) размерами 8×6 см (Полость деструкции? Киста?). Слева отмечается усиление сосудисто-интерстициального рисунка.
Note. On the right side on the level of anterior segments of 1–6 ribs upon lower lung marking you can see ring-shaped boundary (marked with arrows) 8×6 cm in size (Destruction cavity? Cyst?). On the left side — increased lung marking.

нов грудной клетки в это же время на фоне левосторонней полисегментарной пневмонии определялось полостное образование больших размеров в средних и верхних отделах правого легкого (размеры не указаны).

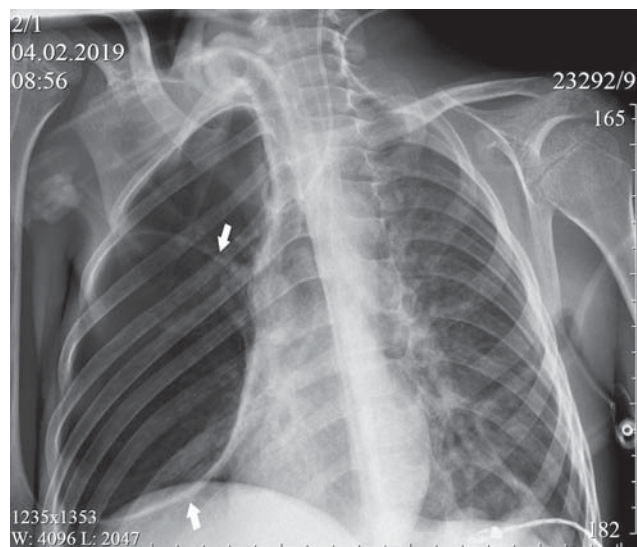
На фоне интенсивной терапии в течение 2 нед у ребенка отмечали не только частичный клинический эффект (незначительное снижение степени выраженности токсикоза и дыхательной недостаточности при отсутствии отрицательной рентгенологической динамики), но и некоторую положительную динамику со стороны гематологических показателей. Так, в *клиническом анализе крови* отмечена нормализация значений гемоглобина (Hb 134 г/л), числа эритроцитов ($4,38 \times 10^{12}/л$), увеличение числа тромбоцитов ($462 \times 10^9/л$), уменьшение выраженности лейкоцитоза ($21,7 \times 10^9/л$); СОЭ снизилась до 20 мм/ч.

Учитывая высокий риск неблагоприятного исхода, возможные осложнения пневмонии с развитием пневмоторакса, было решено перевести ребенка для дальнейшего обследования и оперативного лечения по поводу кисты правого легкого в специализированную клинику г. Москвы.

При поступлении в отделение хирургии московской клиники в конце февраля 2019 г. общее состояние пациента тяжелое за счет дыхательной недостаточности и судорожного синдрома.

По данным *фибробронхоскопии* при поступлении надгортанник и черпаловидные хрящи сформированы правильно. Голосовые связки разведены. Санируется

Рис. 2. Пациент С., 11 лет 10 мес: рентгенологическое исследование органов грудной клетки через 1 мес стационарного лечения
Fig. 2. Patient S., 11 y 10 m: X-ray examination of thoracic organs in a month of hospital stay



Примечание. Обеднение и деформация легочного рисунка, определяется кольцевидная тень на уровне передних отрезков 1–5-го ребер (отмечена стрелками). Слева отмечались выраженное усиление и обогащение легочного рисунка, прозрачность снижена. Справа легкое поджато, сосудистый рисунок сгущен, прозрачность снижена. Без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием.
Note. Decrease and deformity of lung marking, ring-shaped boundary on the level of anterior segments of 1–5 ribs (marked with arrows). There is increased lung marking, lung field is unclear. Right lung is pressed, lung marking is increased, lung field is unclear. There is no negative changes by comparison with previous X-ray.

гнойная мокрота. Трахея — просвет в норме, слизистая оболочка гиперемирована. Бронхиальное дерево сформировано правильно, слизистая оболочка с умеренной гиперемией, санируется умеренное количество гнойной мокроты. Заключение: «Явления гнойного эндобронхита».

По результатам *фиброзофагогастродуоденоскопии*, проведенной через 2,5 мес от начала заболевания, были выявлены недостаточность кардии, эрозивный эзофагит, аксиальная грыжа (?).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (через 2,5 мес с момента первого контакта с пациентом): в правом легком определяется кистозное образование 67×56 мм с четкими контурами. Верхняя доля правого легкого вздута. В нижнем отделе сосудистый рисунок обогащен, деформирован. Левое легкое пневматизировано равномерно. Сосудистый рисунок обогащен, средостение не расширено.

Хирургические вмешательства

На 5-е сут госпитализации в отделение московской клиники ребенку была произведена торакоскопическая лобэктомия (верхняя доля правого легкого). Сведения о результатах биопсии легкого в выписке хирурга отсутствуют. В послеоперационном периоде пациент лихорадил, отмечался интенсивный сброс воздуха по дренажу. По данным *рентгенологического исследования органов грудной клетки* определялся пневмоторакс справа. Через 2 нед после поступления в отделение хирургии была произведена тампонада верхнедолевого бронха,

а через день — тампонада среднедолевого бронха справа. В результате окклюзии отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Согласно сведениям, приведенным в выписке врача-хирурга, ребенок получил в отделении комплексную терапию. В предоставленном документе отсутствовало описание дозирования препаратов, полученных пациентом во время лечения. На фоне проводимой антибактериальной (дорипенем, рифампицин), иммуностропной (пентаглобин) и симптоматической (гемостатической) терапии общее состояние ребенка значительно улучшилось: исчезла лихорадка, уменьшилась выраженность симптомов дыхательной недостаточности и интоксикации, снизилась концентрация С-реактивного белка в крови (со 105 г/л с момента поступления до 16 г/л через месяц госпитализации). Учитывая невозможность кормления пациента через рот, а также данные эндоскопических (рентгеноскопия и гастроскопия) исследований (наличие желудочно-пищеводного рефлюкса и подозрение на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы), ребенку было решено провести оперативное лечение с целью ликвидации желудочно-пищеводного рефлюкса.

Через 1 мес после поступления в стационар успешно проведены лапароскопическая гастростомия и фундопликация. После операции свободная жидкость в брюшной полости, по данным УЗИ, не определялась. В правой плевральной полости — около 40 мл жидкости, однако на фоне лечения в динамике через 8 дней в плевральных полостях свободной жидкости замечено не было. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки определялся ограниченный пневмоторакс справа. Фибробронхоскопия: трахея без патологических особенностей, слизистая оболочка розовая. Справа в верхнедолевом и среднедолевом бронхах определяются окклюдеры, положение их удовлетворительное. Небольшое количество слизистой мокроты. В клиническом анализе крови через 2 нед после оперативного лечения: эритроциты $4,02 \times 10^{12}/л$, Hb 118 г/л, лейкоциты $7,39 \times 10^9/л$ (п/я 3%, эозинофилы 2,8%, нейтрофилы 68,7%, моноциты 7%, лимфоциты 18,4%), тромбоциты $457 \times 10^9/л$.

В отделении получал лечение, включавшее парентеральное питание внутривенно капельно Кабивеном для восполнения дефицита белков, жиров и углеводов; последовательную антибактериальную и антимикотическую терапию (амикацин, цефуроксим, тазобактам, ванкомицин, дорипенем, рифампицин, полимиксин В, полимиксин Е в ингаляциях; микамин, флуконазол, сульперазон); щелочные ингаляции; туалет гастростомы, санацию трахеостомы.

В отделении ребенок был также проконсультирован неврологом и медицинским генетиком. Заключение невролога: «Синдромальное дегенеративное заболевание, симптоматическая эпилепсия, тетрапарез, нарушения развития». Заключение медицинского генетика: «Аутосомно-рецессивная микроцефалия с врожденным пороком головного мозга».

После окклюзии верхне- и среднедолевого бронхов справа у пациента отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика. Он был выписан в конце апреля 2019 г. с плевральным дренажом по месту жительства с последующей госпитализацией для этапного лечения через 3 нед.

В середине мая 2019 г. ребенок был вновь госпитализирован в отделение хирургии в экстренном порядке с подозрением на пневмоторакс. Общее состояние при

поступлении средней степени тяжести за счет дыхательной недостаточности. Температура тела нормальная. Дыхание через трахеостому свободное. В легких дыхание проводилось с обеих сторон, однако было резко ослаблено справа в нижних отделах. Справа на всем протяжении на фоне дыхания выслушивались разнокалиберные влажные хрипы в большом количестве. По плевральному дренажу отделяемого и сброса воздуха не было.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости. Заключение: «Носитель трахеостомы, состояние после резекции верхней доли правого легкого, наложение окклюдеров на верхнедолевой и среднедолевой бронхи справа. Консолидация легочной ткани справа». В клиническом анализе крови: эритроциты $5,35 \times 10^{12}/л$, Hb 154 г/л, лейкоциты $7,39 \times 10^9/л$ (п/я 3%, эозинофилы 4,5%, нейтрофилы 41,9%, моноциты 7,1%, лимфоцитоз 42%), тромбоциты $421 \times 10^9/л$.

В конце мая 2019 г. выполнено эндоскопическое удаление окклюдеров из верхне- и среднедолевого бронхов правого легкого. После контрольного рентгенологического исследования органов грудной клетки дренаж был удален.

Помимо хирургического лечения ребенок получил в отделении цефазолин (без результатов посевов), что было связано с высоким риском развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений. Также проводилась гемостатическая терапия. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки: правое легкое уменьшено в объеме, пневматизировано, сосудистое полнокровие. Средостение не расширено. Синусы справа завуалированы.

После завершения лечения и обследования пациент был выписан из отделения в стабильном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и детского хирурга с рекомендациями принимать в гастростому вобэнзим по 1 таблетке 3 раза/сут в течение 2 мес, витамин D — по 2 капли 1 раз/сут *per os* в течение 3 мес; препарат железа Ферлатум ФОЛ — по 5 мл 2 раза/сут в течение 3 мес, кетоконазол — по 0,5 таблетки 2 раза/сут в течение 10 сут, кларитромицин (125 мг в 5 мл) — по 3,5 мл в течение 3 нед 2 раза/сут, а затем по 3,5 мл 1 раз/сут в течение 1 мес, клиндамицин — по 120 мг 2 раза/сут в течение 3 нед, а также биопрепараты (без пояснений). Кроме того, были рекомендованы туалет гастростомы, санация трахеостомы, щелочные ингаляции.

Клинический диагноз

Основной: Киста правого легкого. Ограниченный пневмоторакс.

Сопутствующие заболевания: Аутосомно-рецессивная микроцефалия с врожденным пороком головного мозга. Спастический тетрапарез. Симптоматическая эпилепсия. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Полидефицитная анемия 2-й степени.

Прогноз

Прогноз для жизни пациента после проведения плановой операции по удалению кисты правого легкого благоприятный. Однако, учитывая наличие у ребенка грубой органической патологии со стороны центральной нервной системы (аутосомно-рецессивная микроцефалия с врожденным пороком головного мозга) на фоне детского церебрального паралича, тетрапареза и симпто-

Рис. 3. Пациент С., 11 лет 10 мес: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 3. Patient S., 11 y 10 m: disease course, key events and prognosis



матической эпилепсии, мы допускаем неопределенность прогнозной оценки. Кроме того, считаем, что дальнейший прогноз зависит от частоты и степени тяжести эпилептических приступов.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента С. представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлен клинический случай кисты правого легкого на фоне врожденного порока развития головного мозга и симптоматической эпилепсии у ребенка 11 лет 10 мес жизни. Приведенный случай из практики показывает, что такие негативные факторы, как угроза прерывания беременности, гипоксия плода (хроническая внутриутробная гипоксия плода), хроническая фетоплацентарная недостаточность, воздействовали на плод во время беременности и спровоцировали формирование не только врожденных пороков развития (таких как аутосомно-рецессивная микроцефалия с врожденным пороком головного мозга, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, грубая задержка нервно-психического развития) у ребенка, но и, возможно, кисты правого легкого.

Заболевание центральной нервной системы у пациента было обнаружено сразу после рождения, а киста правого легкого — лишь в возрасте 11 лет 7 мес при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки по поводу лечения острой внебольничной пневмонии. Причем до этого эпизода заболевания пациент в течение всей жизни всего 2 раза перенес ОРИ легкой степени течения. Данные за рецидивирование бронхолегочных заболеваний в анамнезе отсутствуют. Полостное образование больших размеров в правом легком у ребенка было обнаружено только при госпитализации в стационар по месту жительства по поводу острой внебольничной пневмонии, тогда же и было заподозрено наличие кисты правого легкого. Повторно через 1 мес пациент был госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации с ухудшением состояния в результате повторной ОРИ. С учетом выраженности дыхательных расстройств ребенок при поступлении в отделение был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких

уже после обнаружения признаков кисты правого легкого по результатам рентгенологического исследования.

Учитывая высокий риск неблагоприятного исхода, возможные осложнения пневмонии с развитием пневмоторакса, ребенку произведена торакоскопическая лобэктомия в стационаре г. Москвы. Там же через 1 мес пациенту провели лапароскопическую гастростомию и фундопликацию, учитывая наличие у него желудочно-пищеводного рефлюкса и подозрение на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы по данным специального обследования. Послеоперационный период протекал без осложнений, и ребенок был выписан с рекомендациями из стационара в стабильном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и детского хирурга. Однако однозначно сделать заключение о происхождении данной кисты у пациента не представляется возможным, поскольку мы не располагаем данными биопсийного материала легкого в результате произведенной торакоскопической лобэктомии.

По морфологическим особенностям кисты бывают истинными и ложными. Первый тип является врожденным, а второй — приобретенным. Предпосылками к развитию врожденной кисты в легком у ребенка служат различные пороки в периоде его пренатального развития. Ложные кисты возникают, как правило, вторично, на фоне какого-либо патологического процесса — абсцесса легких, паразитарной инвазии, туберкулезной инфекции и прочих причин, и они чаще бывают множественными, а истинные — солитарными.

С учетом патологического течения беременности и родов, врожденных патологий у ребенка, таких как аутосомно-рецессивная микроцефалия с врожденным пороком головного мозга, задержка нервно-психического развития на фоне органической патологии центральной нервной системы, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, мы не исключаем возможности развития у него врожденной кисты правого легкого. Роль генетических факторов в ее возникновении, учитывая грубое поражение центральной нервной системы и у младшего ребенка в семье, еще предстоит уточнить с целью последующего планирования семьи.

В правом легком кисты встречаются несколько чаще, чем в левом [1, 3, 8, 12, 13]. Ввиду отсутствия или скудности симптоматики неосложненные кисты легкого обычно

остаются нераспознанными [3, 8]. Дифференциальную диагностику проводят с врожденной диафрагмальной грыжей, бронхолегочной секвестрацией, врожденной лобарной эмфиземой, бронхогенными и паразитарными кистами, туберкулезом легких [1, 2, 8]. Основная роль в выявлении кист легкого принадлежит методам рентгенодиагностики. Большинство легочных кист выявляют при присоединении осложнений, которые нередко требуют хирургического лечения [6, 8, 10].

Описанный случай из практики поможет врачам-педиатрам своевременно заподозрить такую редкую патологию со стороны органов дыхания, как киста легкого, и вовремя направить больного ребенка в специализированное медицинское учреждение для дообследования, определения тактики лечения и профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует случай кисты правого легкого на фоне врожденного порока развития головного мозга и симптоматической эпилепсии у ребенка в возрасте 11 лет 10 мес. Представлены клинические особенности течения заболевания и наблюдения за больным пациентом в динамике. Нередко довольно трудным бывает дифференциальная диагностика между истинной и ложной кистой после перенесенной пневмонии. На фоне кистозных образований легких у детей часто развиваются хронические неспецифические заболевания легких, которые имеют тяжелое течение. Именно поэтому своевременная диагностика имеет большое значение не только для прогноза течения данного заболевания, но и качества дальнейшей жизни пациента. Для профилактики возникновения

такой патологии легких необходимо оценивать факторы риска на разных уровнях оказания медицинской помощи данной категории больных.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие (от 28.08.2019 г.) на публикацию описания клинического случая, результатов его обследования и лечения.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Автор выражает благодарность сотрудникам архива за предоставленные истории болезни пациента и рентгеновские снимки, необходимые для написания данной статьи.

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

Т. А. Крючкова

<https://orcid.org/0000-0002-6903-2524>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородулина Е.А., Суворова Г.Н., Бородулин Б.Е. *Пороки развития и наследственные заболевания легких*. — Самара: Офорт, 2016. — 139 с. [Borodulina EA, Suvorova GN, Borodulin BE. *Poroki razvitiya i nasledstvennyye zabolevaniya legkikh*. Samara: Ofort; 2016. 139 p. (In Russ).]
2. Галягина Н.А., Халецкая О.В., Удалова О.В., Царева Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности врожденных кистозно-аденоматозных пороков развития легких в Нижегородской области // *Медицинский альманах*. — 2013. — № 6. — С. 106–109. [Galyagina NA, Khaletskaya OV, Udalova OV, Tsareva LA. Clinical-epidemiological peculiarities of congenital cystic-adenomatoid diseases of lung development in Nizhny Novgorod region. *Meditinskiy al'manakh*. 2013;(6):106–109. (In Russ).]
3. Самаль Т.Н. *Пороки развития, наследственные и интерстициальные болезни легких у детей*. — Минск: БГМУ, 2014. — 38 с. [Samal' TN. *Poroki razvitiya, nasledstvennyye i interstitsial'nyye bolezni legkikh u detey*. Minsk: BGMU; 2014. 38 p. (In Russ).]
4. Khen-Dunlop N, Lezmi G, Delacourt C, et al. Congenital and developmental lung malformations. Core topics in thoracic surgery. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. Pp. 57–68. doi: 10.1017/CBO9781139565905.007.
5. Saroj B, Smita P, Gopal P, et al. Congenital pulmonary airway malformation: a report of two cases. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5):470–473. doi:10.12998/wjcc.v3.i5.470.
6. Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. *Fetal Pediatr Pathol*. 2009;28(4):155–184. doi: 10.1080/15513810902984095.
7. Sood M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a case report. *J Nepal Paediatr Soc*. 1970;31(1)64–67. doi: 10.3126/jnps.v31i1.4162.

8. Кохно Н.И., Холмс Н.В. Врожденные кисты легкого // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 117–125. [Kohno NI, Holmes NV. Congenital lung cysts. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center*. 2016;11(2):117–125. (In Russ).]
9. Mathai AM, Kini H, Pai MR, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung type 1. *J Pediatr Surg*. 2010;45(2):25–28. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.11.022.
10. Галягина Н.А., Халецкая О.В. Исходы врожденных кистозных мальформаций легких у детей и тактика их ведения в зависимости от особенностей клинического течения // *Современные технологии в медицине*. — 2014. — Т. 6. — № 2. — С. 77–84. [Galyagina NA, Haleckaya OV. Iskhody vrozhdennykh kistozykh mal'formatsiy legkikh u detey i taktika ikh vedeniya v zavisimosti ot osobennostey klinicheskogo techeniya. *Modern technologies in medicine*. 2014;6(2):77–84. (In Russ).]
11. Манакова Я.Л., Ненарочнова Н.С., Дергилев А.П., и др. Случай из практики: врожденная кистозная мальформация легкого // *REJR*. — 2017. — Т. 7. — № 4. — С. 194–201. [Manakova JL, Nenarochnova NS, Dergilev AP, et al. Clinical case: congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *REJR*. 2017;7(4):194–201. (In Russ).] doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-4-194-201.
12. Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):259–271. doi: 10.1590/s1806-37132011000200017.
13. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(6):643–657. doi: 10.1007/s00383-008-2139-3.

И.В. Михеева, М.А. Михеева

Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

Оценка экономической эффективности ревакцинации против коклюша детей дошкольного возраста

Контактная информация:

Михеева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунопрофилактики ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, руководитель Научно-методического центра иммунопрофилактики Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, тел.: +7 (495) 304-22-07, e-mail: Irina_Mikheeva@mail.ru

Статья поступила: 13.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Представлен зарубежный опыт оценки экономической эффективности ревакцинации против коклюша детей дошкольного возраста, подростков и взрослых. Показана экономическая целесообразность второй ревакцинации против коклюша в дошкольном/раннем школьном возрасте для снижения как прямых, так и косвенных затрат, ассоциированных с заболеванием коклюшем не только в ревакцинируемых возрастных группах, но и среди детей первых месяцев жизни за счет повышения уровня популяционного иммунитета к коклюшу. Приведены международные рекомендации по внедрению ревакцинирующих прививок против коклюша путем замены АДС-М на АакдС при проведении ревакцинаций в рамках национального календаря профилактических прививок.

Ключевые слова: дети, коклюш, ревакцинация, АакдС, экономическая эффективность, прямые затраты, косвенные затраты, вакцинация, национальный календарь профилактических прививок.

(Для цитирования: Михеева И. В., Михеева М. А. Оценка экономической эффективности ревакцинации против коклюша детей дошкольного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 470–477. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2068)

ВВЕДЕНИЕ

С начала реализации расширенной программы иммунизации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1974 г. в список целевых инфекций входит коклюш. Однако за прошедшие 4,5 десятилетия усилия по вакцинопрофилактике этой инфекции не увенчались полной победой. В России, как и в других странах, коклюш остается эндемичной инфекцией [1–3]. Достигнутый высокий (> 95%) уровень охвата профилактическими прививками детского населения не предотвращает периодические эпидемические подъемы заболеваемости [4].

В последнее время наблюдаются более частые случаи коклюша среди подростков и молодых взрослых. Такое возрастное смещение хорошо прослежи-

вается в странах с высоким уровнем доходов населения и может быть частично объяснено появлением новых, более чувствительных методов лабораторной диагностики и выявлением стертых и атипичных форм коклюша среди более старших групп населения [1]. Снижение поствакцинального титра антител и количества Т- и В-лимфоцитов к 5–6 годам повышает восприимчивость к заболеванию. В результате коклюш регистрируется в качестве причины постоянного кашля у подростков и взрослых [2, 3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОКЛЮША В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На территории Российской Федерации на протяжении последних 15 лет заболеваемость коклюшем меня-

Irina V. Mikheeva, Marina A. Mikheeva

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Cost-Effectiveness Analysis of Revaccination Against Pertussis in Preschool Children

Foreign practices of cost-effectiveness analysis of revaccination against pertussis in preschool children, teenagers and adults are presented. The economic viability of the second revaccination against pertussis at preschool/early-school age is shown: it can reduce both direct and indirect expenses associated with pertussis not only in revaccinated groups but also in infants due to increasing of population immunity. International guidelines on the implementation of revaccination against pertussis through replacing of exhausted diphtheria tetanus modified vaccine on DTaP within the framework of the national vaccination schedule.

Key words: children, pertussis, revaccination, DTaP, cost-effectiveness, direct expense, indirect expenses, vaccination, national vaccination schedule.

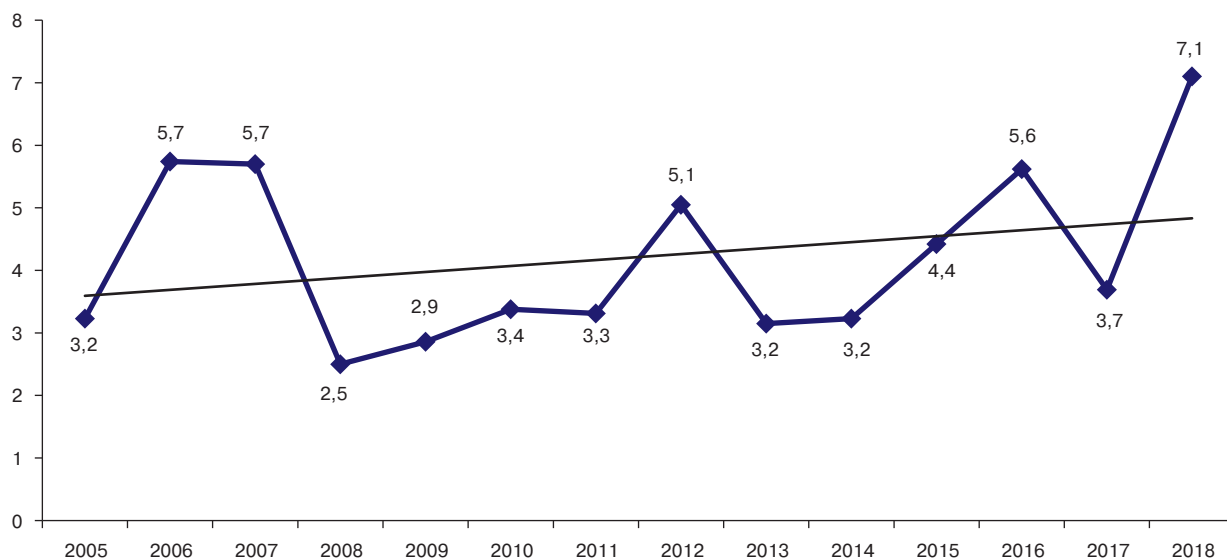
(For citation: Mikheeva Irina V., Mikheeva Marina A. Cost-Effectiveness Analysis of Revaccination Against Pertussis in Preschool Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (6): 470–477. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2068)

лась в пределах 2,5–7,1 на 100 тыс. населения, превысив в 2018 г. показатель заболеваемости в предыдущем году почти вдвое (рис. 1). Зарегистрирован один летальный исход [4]. При этом заболеваемость детей в возрасте до 14 лет превышает показатели совокупного населения в 5–7 раз (рис. 2). И хотя периодичность эпидемического процесса коклюша, как правило, определяют дети в возрасте до 1 года, в 2018 г. рост заболеваемости отмечал-

ся во всех возрастных группах детей [5]: так, на детей в возрасте 3–14 лет пришлось более половины случаев заболевания коклюшем, из них каждый четвертый случай отмечался среди детей 3–6 лет, каждый третий — среди 7–14-летних (рис. 3) [5]. Важно, однако, учитывать, что вследствие несовершенства методов лабораторной диагностики, а также недостаточной настороженности врачей большинство легких случаев заболевания коклюшем,

Рис. 1. Заболеваемость коклюшем населения Российской Федерации в 2005–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Pertussis morbidity in Russian Federation in 2005–2018 yy. (on 100.000 population)

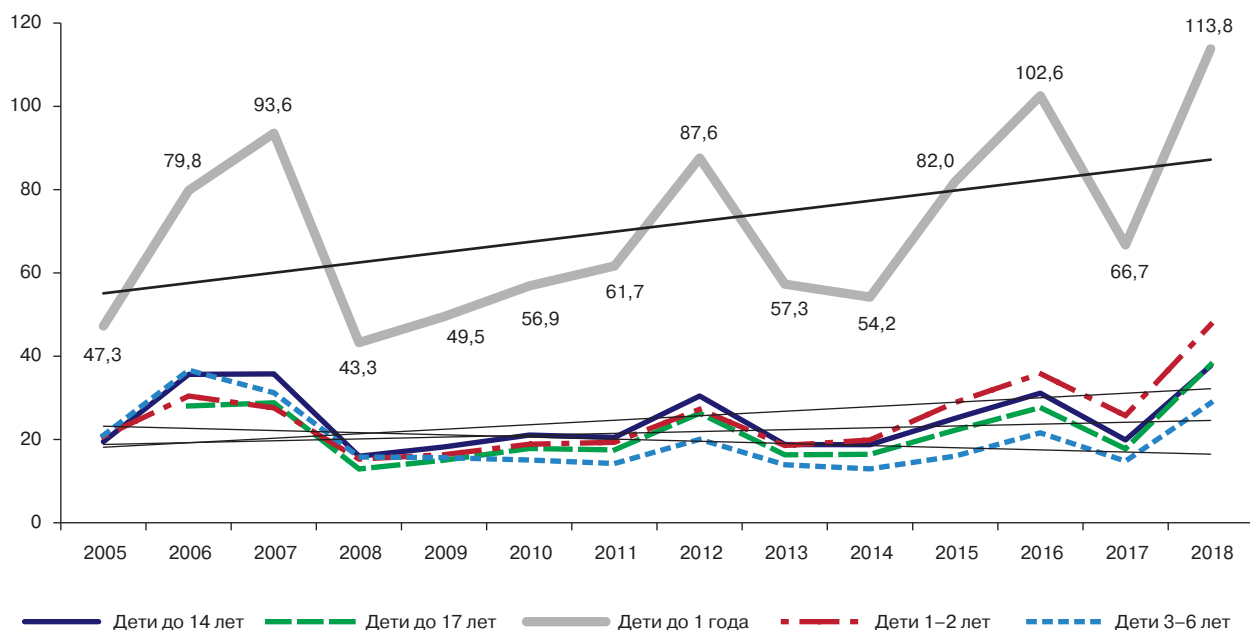


Примечание. Источник: Роспотребнадзор, 2018 [4].

Note. Source: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2018 [4].

Рис. 2. Заболеваемость коклюшем детского населения Российской Федерации в 2005–2018 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

Fig. 2. Pertussis morbidity among children in Russian Federation in 2005–2018 yy. (on 100.000 population of the same age)

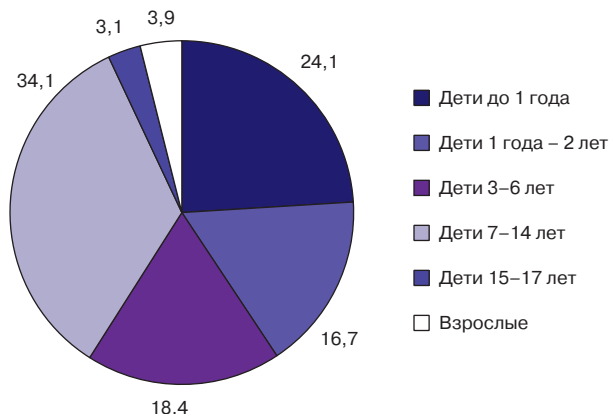


Примечание. Источник: Роспотребнадзор, 2018 [5].

Note. Source: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2018 [5].

Рис. 3. Возрастная структура заболевших коклюшем в Российской Федерации в 2018 г., %

Fig. 3. Age structure of all patients with pertussis in Russian Federation in 2018, %



Примечание. Источник: Роспотребнадзор, 2018 [5].

Note. Source: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2018 [5].

протекающих в стертой форме, не регистрируется и официально не учитывается [6–8]. Таким образом, реальный уровень заболеваемости коклюшем в 10–1000 раз выше регистрируемого при пассивном эпидемиологическом надзоре.

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОКЛЮША И ОПЫТ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ

В рекомендациях ВОЗ указано, что «реактивация защиты у более старших детей или взрослых против манифестного коклюша требует проведения периодических ревакцинаций с использованием менее реактогенных бесклеточных коклюшных вакцин» [1]. В ряде высокоразвитых стран, таких как Австралия, Канада, Франция, Германия, США, для подростков и взрослых предусмотрена бустерная комбинированная доза бесклеточной коклюшной вакцины, столбнячного анатоксина и уменьшенная доза дифтерийного анатоксина (АакдС). Проведение ревакцинаций против коклюшной инфекции детей в возрасте 6–7 и 14 лет и взрослых приводит к снижению заболеваемости коклюшем не только в этих возрастных группах, но и в популяции в целом,

а также среди наиболее уязвимого контингента детей в возрасте до 1 года [9, 10]. На сегодняшний день, по данным экспертов ВОЗ, вторая ревакцинация против коклюша в возрасте 4–6 лет включена в календари 51 страны, в том числе США, Канады, большинства стран Европы. Третья ревакцинирующая доза в возрасте 9–17 лет включена в календари 39 стран [11]. Тактика проведения ревакцинаций против коклюша продемонстрировала свою эпидемиологическую эффективность в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах. Так, в Германии введение в 1998 г. ревакцинации против коклюша детей в возрасте 4–6 лет привело в 2004–2007 гг. к снижению заболеваемости во всех возрастных группах населения, а заболеваемость детей в дошкольном и младшем школьном возрасте снизилась в 3,5–4 раза [12]. В Дании вторая ревакцинация против коклюша детей в возрасте 5 лет была введена в 2003 г. В результате заболеваемость коклюшем снизилась во всех возрастных группах детского населения, но особенно в группах детей в возрасте 4–9 лет [13]. Внедрение в 2001 г. в Нидерландах второй ревакцинации против коклюша детей в возрасте 4 лет обеспечило двукратное снижение заболеваемости коклюшем в этой возрастной группе [14]. Ревакцинация подростков против коклюша в США позволила снизить частоту госпитализации младенцев по поводу этого заболевания [15].

ВЛИЯНИЕ РЕВАКЦИНАЦИИ НА СОЦИАЛЬНОЕ БРЕМЯ ИНФЕКЦИИ

Ожидается, что ревакцинация против коклюша подростков/взрослых не только защитит эти группы населения от коклюша, но впоследствии сократит и социальное бремя заболевания, определяемое влиянием болезни на общественное здоровье в целом [16–18]. При этом вакцинация подростков АакдС предотвратит 36% прогнозируемых случаев на протяжении всей жизни [17].

Значимость заболевания коклюшем особенно высока у детей первых месяцев жизни, поскольку заболевание у них протекает в более тяжелой форме, чем у взрослых и подростков. Однако и у лиц более старших возрастных групп клиническое бремя коклюша оценивается как значительное (табл. 1). При этом для детей первого года жизни наиболее вероятным источником инфекции являются больные коклюшем братья

Таблица 1. Клиническое бремя коклюша в разных возрастных группах

Table 1. Burden of pertussis in different age groups

Возрастная группа	Клиническое бремя коклюша
Дети первых месяцев жизни	Осложнения: пневмония, судороги, энцефалопатия и обезвоживание [19] Высокий риск госпитализации (32% в сравнении с < 1% в сопоставимом контроле) [19] Высокий риск летального исхода [19] Высокий риск нарушений нервно-психического развития по сравнению с популяционной нормой [20]
Дети школьного возраста	Клинически значимый непрекращающийся кашель [21] Возникновение одышки, повышенной утомляемости, боли в области ребер, рвота [22] Нарушения сна и повседневной деятельности в течение длительного периода времени (симптомы могут сохраняться на протяжении около 160 сут) [22]
Подростки/взрослые	Непрекращающийся кашель, в классическом варианте кашель является приступообразным, сопровождается судорожным шумным вдохом и рвотой [23] Нарушения сна, фарингеальные симптомы, снижение массы тела, гриппоподобные симптомы, дисфония, боль в придаточных пазухах носа, приступы повышенной потливости и головные боли [23] Осложнения: случаи недержания мочи, пневмоторакс, паховая грыжа, аспирация, потеря слуха, переломы ребер и расслоение сонной артерии, также редко судороги, энцефалопатия и пневмония [23] Госпитализации: 1,4–7,5% лиц в возрасте 10–19 лет, 3,5–5,7% — в возрасте ≥ 20 лет [23]

и сестры (41%), матери (38%) и отцы (17%) [13], поэтому внедрение программы ревакцинации против коклюша подростков/взрослых может повысить популяционный иммунитет и снизить впоследствии заболеваемость младенцев [13, 24]. В США вакцинация подростков АакдС значительно снизила частоту случаев госпитализации младенцев по поводу коклюша. Эффект от вакцинации подростков против коклюша сохраняется на протяжении 3 из 4 лет наблюдения в поствакцинальном периоде [15].

В США было показано, что последствия коклюша для здоровья и качества жизни остаются значимыми во всех возрастных группах. По результатам исследования, общее снижение продолжительности жизни с поправкой на ее качество составило 0,097 (0,089–0,106) QALY (quality-adjusted life year) для подтвержденных случаев коклюша, т.е. заболевание коклюшем приводит в среднем к потере 35 (от 32,5 до 38,7) суток качественной жизни [22].

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ КОКЛЮША

Тяжелое клиническое течение коклюша у детей первых месяцев жизни обуславливает высокое экономическое бремя болезни (табл. 2). Так, в США расходы, связанные с лечением коклюша у младенцев в возрасте 1 мес, превышают 18 тыс. долларов [19]. Экономическое бремя обусловлено, главным образом, расходами на пребывание в стационаре и оказание скорой помощи, включая транспортировку.

Традиционно при оценке социально-экономической значимости коклюша опираются на данные о заболеваемости, смертности и уровне госпитализации детей первого года жизни, не принимая во внимание то бремя, которое наносят заболевания коклюшем детей старшего возраста, подростков и взрослых. Проведенное в Англии и Уэльсе исследование на примере 535 пациентов в возрасте ≥ 5 лет с лабораторно подтвержденным коклюшем выявило общую потерю 20–36 сут с высоким качеством жизни (потеря 0,055–0,097 года с высоким качеством жизни) [22]. Экономическое бремя коклюша у подростков и взрослых, связанное с прямыми издержками, также является значимым. Так, в США в 1996–1999 гг. была проведена сравнительная оценка затрат на стационарное лечение коклюша у лиц разного возраста. Медиана затрат на стационарное лечение составила 4400 долларов у детей в возрасте 1 года – 11 лет и 4293 доллара США у лиц старше 12 лет [25]. В другом исследовании в США было определено,

что общие медицинские издержки, связанные с лечением коклюша у взрослых в возрасте ≥ 50 лет, составили почти 168 млн долларов [26]. При этом сопутствующие хронические заболевания, например бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, еще в большей степени повышают экономическое бремя коклюша [27].

Коклюш у подростков и взрослых также ассоциирует со значительными косвенными издержками, обусловленными пропущенными днями учебы в школе/работы по болезни или в связи с уходом за больным ребенком [28]. В исследовании затрат на лечение коклюша у подростков (Сан-Диего, США) издержки составили 315 долларов на семью и более 235 тыс. долларов суммарно в течение 2013–2014 гг. [29], при этом общие косвенные издержки, связанные с коклюшем у взрослых в возрасте ≥ 50 лет, составили более 230 млн долларов [30].

Большая часть связанных с коклюшем расходов обусловлена снижением производительности труда или выполнением обязанностей по уходу за детьми [31, 32]. Как было подсчитано, больные коклюшем взрослые пропустили в среднем около 10 рабочих дней, больные коклюшем подростки — в среднем 5 дней учебы в школе [26]. В другом исследовании было определено, что родители потеряли в среднем по 6 рабочих дней (диапазон 1–35 дней) в связи с уходом за больным коклюшем ребенком; косвенные издержки, связанные с потерей рабочего времени, оцениваются в 767 долларов на семью [18].

Экономическая эффективность внедрения ревакцинации против коклюша детей дошкольного возраста по сравнению с применением только первичной серии прививок в младенческом возрасте изучалась в трех исследованиях, из них два исследования были проведены в 2002 г. в Англии и Уэльсе среди детей в возрасте 4–5 лет [33, 34] и одно исследование — в 2009 г. в Нидерландах среди детей в возрасте 1 года – 9 лет [35]. Проспективный анализ экономической эффективности [33] показал, что ревакцинация против коклюша бесклеточной вакциной детей в возрасте 4 лет в Великобритании может быть экономически целесообразной в сравнении с отсутствием ревакцинации в этом возрасте. Цели этого исследования, результаты которого учитывались в рекомендациях экспертов [1], — оценка медицинского и экономического бремени коклюша и определение возможной экономической эффективности ревакцинации с использованием бес-

Таблица 2. Клиническое бремя коклюша в разных возрастных группах
Table 2. Structure of expense associated with pertussis

Затраты, ассоциированные с коклюшной инфекцией	
Прямые медицинские	Закупка лекарственных средств Проведение диагностических процедур Консультации, прием специалистов (педиатр, ЛОР, инфекционист и др.)
Прямые немедицинские	Пребывание пациента в палате Вызов скорой помощи Специализированные технические устройства и приспособления для пациента
Непрямые	Потеря ВВП в результате пропуска работы родителями (больничный лист по уходу за ребенком) Потери в результате снижения производительности труда, успеваемости
Неосязаемые	Боль, дискомфорт Моральные страдания пациента и его близких

Примечание. ВВП — внутренний валовый продукт.
Note. ВВП — gross domestic product.

клеточной вакцины против коклюша в рамках программы иммунизации в Англии и Уэльсе. Авторы использовали динамическую модель передачи инфекции при разных вариантах ревакцинации и в различной эпидемиологической обстановке. Основная оценка проводилась с точки зрения поставщиков медицинских услуг. Вместе с тем был выполнен анализ затрат и экономического эффекта для более широких слоев общества. Было показано, что внедрение ревакцинации с использованием бесклеточной вакцины у детей в возрасте 4 лет позволит снизить заболеваемость и смертность в младших возрастных группах на 40–100%. С позиции поставщика медицинских услуг при моделировании было показано, что стоимость одного дополнительного года жизни для детей, ревакцинированных в возрасте 4 лет, составляет < 10 тыс. фунтов стерлингов. При этом чем выше показатель косвенной защиты (т.е. показатель влияния на заболеваемость детей других возрастных групп) и чем выше показатели смертности от коклюша, тем ниже стоимость одного дополнительного года жизни (и тем более экономически эффективной является программа ревакцинации). Ревакцинация в возрасте 15 лет представляется экономически менее эффективной по сравнению с ревакцинацией в возрасте 4 лет. Это связано с тем, что более ранняя ревакцинация позволяет предупредить развитие инфекции у детей в возрасте 5–15 лет, у которых сохраняется относительно высокая заболеваемость. Результаты анализа, при выполнении которого учитывались затраты на каждый случай госпитализации и возможность избежать консультации врача общей практики, еще раз подтверждают, что вероятная экономическая эффективность ревакцинации в 4 года выше, чем ревакцинации в 15 лет. При этом ревакцинация в возрасте 4 лет может предотвратить затраты в размере 3000 фунтов стерлингов на каждый случай предотвращенной госпитализации. Анализ чувствительности показал, что вероятность экономической эффективности ревакцинации бесклеточной вакциной у детей в возрасте 4 лет составляет 50% с точки зрения плательщика и 75% с социальной точки зрения (с учетом допущения, что порог готовности платить за год жизни с поправкой на ее качество, QALY, составляет 10 тыс. фунтов стерлингов). Основной результат: по базовому сценарию затраты на сохранение года жизни составляют от 6 до 18 тыс. фунтов стерлингов. Эти данные были опубликованы в 2002 г., однако на сегодняшний день Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) руководствуется порогом готовности платить 20–30 тыс. фунтов стерлингов [36]. Таким образом, если бы этот порог использовался в исследовании W. Edmunds и соавт. [33], то вероятность экономической эффективности ревакцинации бесклеточной вакциной перед поступлением в школу составила бы 100% (при условии неизменности остальных параметров и допущений).

В работе M. Stevenson и соавт. [34] выполнена оценка влияния на здоровье и экономического эффекта включения ревакцинации против коклюша в дошкольном возрасте в существующую программу первичной вакцинации в Великобритании. Данное экономическое исследование основано на количественной модели. В модель были включены данные по эпидемиологии и естественному течению заболевания, ожидаемому охвату вакцинацией, эффективности существующей и предлагаемой программ вакцинации, частоте

и последствиям тяжелых случаев заболевания, а также соответствующие затраты на вакцинацию и лечение последствий заболевания. Несмотря на то, что информация о точной стоимости одной дозы вакцины АакдС отсутствует, для выполнения базового анализа было сделано допущение, что добавочная стоимость сверх стоимости вакцины АДС-М составляет 6 фунтов стерлингов. В рамках модели предполагалось, что вместо существующей ревакцинации АДС-М будет выполняться ревакцинация АакдС, что не повлечет за собой дополнительных административных затрат. Были изучены два сценария развития ситуации. В сценарии 1 рассматривались регистрируемые обычно значения внебольничной заболеваемости коклюшем, т.е. учитывалась низкая исходная заболеваемость в сочетании с длительным защитным действием вакцины. В сценарии 2 использовались расчетные данные о заболеваемости коклюшем лиц разного возраста с учетом снижения эффективности вакцины. В этом сценарии рассматривалось значительно более высокое бремя коклюша, поскольку учитывались показатели заболеваемости, в 6 раз превышающие таковые по данным официальной регистрации, и кратковременное защитное действие вакцины. При условии, что на момент исследования в Англии и Уэльсе численность детей в возрасте 4–5 лет составляла 682 700 человек при охвате ревакцинацией на уровне 84%, дополнительные расходы составили бы 3,44 млн фунтов стерлингов в год, а общая сумма затрат за 5 лет превысила бы 15 млн фунтов стерлингов. По данным исследований, нежелательные реакции, связанные с применением АакдС, существенно не отличаются от нежелательных реакций, которые наблюдаются при ревакцинации с использованием АДС-М. Таким образом, дополнительные затраты на лечение побочных эффектов были приняты как равные нулю. Предположили, что при реализации 1-го и 2-го сценариев затраты уменьшатся на 2,8 и 4,0 млн фунтов стерлингов соответственно, в результате чего чистые дополнительные затраты на медицинское обслуживание составят от 11,4 до 12,6 млн фунтов стерлингов. Все затраты были дисконтированы на 6% в год. Если предполагалось, что при госпитализации уменьшение QALY составит 0,2, а при заболевании коклюшем — 0,02, то приблизительная стоимость одного QALY составит 35 тыс. фунтов стерлингов по сценарию 1 и 14,5 тыс. фунтов стерлингов по сценарию 2. Если предполагалось, что на каждый случай госпитализации уменьшение QALY составит 0,1, а на каждый случай заболевания — 0,01, то стоимость одного QALY составит 70 и 29 тыс. фунтов стерлингов соответственно. Таким образом, затраты на один QALY находились в широком диапазоне (14,5–70 тыс. фунтов стерлингов), что указывает на необходимость дополнительных исследований для определения истинного влияния заболевания коклюшем на качество жизни, что крайне важно для определения точного коэффициента эффективности затрат. Прямые добавочные затраты на внедрение в практику ревакцинации, согласно сценариям 1 и 2 (12,57 и 11,36 млн фунтов стерлингов), существенно не различались. Это означает, что при увеличении числа заболевших коклюшем (за счет менее тяжелых случаев) не будет отмечаться существенного влияния на дополнительные расходы, хотя сокращение числа таких случаев позволит улучшить показатели здоровья. Кроме того, с учетом влияния ревакцинации на попу-

ляционный иммунитет M. Stevenson и соавт. [34] показали, что ревакцинация против коклюша в дошкольном возрасте, вероятно, позволит в среднесрочной перспективе (до 5 лет) существенно снизить частоту заболеваний коклюшем и в значимой степени компенсировать затраты.

Ревакцинация бесклеточной вакциной против коклюша в дошкольном возрасте включена в национальный календарь прививок в Нидерландах с ноября 2001 г. По данным ретроспективного (1998–2005 гг.) анализа полезности затрат [35], внедрение в 2001 г. ревакцинации перед поступлением в школу незначительно выходило за пределы рентабельности. С точки зрения плательщика, отношение полезности затрат составило 24,7 тыс. фунтов стерлингов на 1 QALY в сравнении с отсутствием ревакцинации у детей такого же возраста, с учетом пользы от косвенной защиты новорожденных и детей < 1 года жизни, а также порога готовности платить за 1 QALY, равному 20 тыс. евро. В Нидерландах порог готовности платить за 1 QALY составляет на данный момент от 20 до 80 тыс. евро в зависимости от тяжести рассматриваемого заболевания [37]. Это означает, что выводы, представленные в статье S. de Greeff и соавт. [35], были получены с учетом наиболее строгого порога готовности платить, и тем не менее полученные результаты близки к положительным. Ежегодные затраты, связанные с коклюшем, до сих пор значительны (около 1,77 млн евро на население, численность которого составляет 16 млн человек). Хотя на детей первых месяцев жизни приходилось только 5% случаев коклюша, связанные с ними затраты составили 50% от общих затрат. Следовательно, экономическое бремя коклюша преимущественно определяется затратами, связанными с каждым случаем у детей первых месяцев жизни (1490 евро) и лишь в незначительной степени затратами на каждого пациента из других возрастных групп (около 75 евро). Результаты оценки продемонстрировали, что дошкольная ревакцинация незначительно превышала предел эффективности затрат, принимая во внимание также наблюдавшийся эффект популяционного иммунитета на защищенность детей первого года жизни. Коэффициент полезности затрат на ревакцинацию детей дошкольного возраста превысил 43 тыс. евро на каждый дополнительный QALY.

В литературном обзоре I. Rodriguez-Cobo и соавт. [38] была представлена клиническая и экономическая оценка использования разных стратегий ревакцинации против коклюша. Авторами выполнен поиск в электронных базах данных (Medline и Embase) и других источниках в сети Интернет работ, опубликованных до июня 2006 г. В обзор включены 9 наблюдательных исследований, 4 математические модели и 8 экономических оценок, в которых выполнена оценка четырех разных стратегий однократной вакцинации в возрасте 12–24 мес, однократной ревакцинации в дошкольном возрасте, однократной ревакцинации в подростковом возрасте и многократных ревакцинаций во взрослом возрасте с периодичностью каждые 10 лет. Качество исследований при рассмотрении разных стратегий вакцинации существенно варьировали. Уровень доказательности выводов данного систематического обзора достаточно низкий (III уровень доказательности), поскольку они сформулированы на основе результатов наблюдательных исследований (когортные исследования и исследования «случай-контроль»), а также описательных исследований.

Попытки смоделировать эффективность и экономический эффект ревакцинации осложняются недостатком достоверной информации о реальном бремени заболевания (фактор занижения отчетных показателей), продолжительности защиты в результате вакцинации и в результате перенесенной инфекции, контагиозности инфекции, относительной инфекционности (способности выделять возбудитель) различных по тяжести форм заболевания и возможности достижения уровней охвата в популяциях подростков и взрослых.

A. Millier и соавт. [39] представили критический литературный обзор данных фармакоэкономической оценки ревакцинации против коклюша, опубликованных до ноября 2010 г. В отобранных исследованиях были описаны четыре основных типа моделей: модели «дерево решений», модели Маркова, дискретно-событийное моделирование (DES) и динамические камерные модели. Рассмотренные экономические анализы в целом свидетельствовали в пользу ревакцинации. Тем не менее, авторы отметили необходимость дополнительных исследований для надлежащей оценки наиболее экономически эффективной стратегии с учетом аспектов, характерных для данной страны. Несмотря на различия между исследованиями по методологии, результаты сводятся к одному и тому же заключению: ревакцинация против коклюша при использовании в соответствующих условиях является полезной с экономической точки зрения.

В позиции ВОЗ [1] по вакцинам против коклюша (2015), что заменяет документ, выпущенный в октябре 2010 г. [40], представлены наиболее актуальные сведения в области изучения коклюша и его профилактики с помощью вакцинации. Обсуждение экономической эффективности ревакцинации против коклюша в дошкольном возрасте в документе ВОЗ с изложением позиции от 2015 г. осталось таким же, что и в документе от 2010 г., и никаких новых данных по экономической оценке в этой возрастной группе представлено не было.

В Российской Федерации ежегодный ущерб от коклюша в стоимостных показателях превысил 600 млн рублей [4]. По результатам рейтинговой оценки, экономический ущерб от этой инфекции за период с 2008 по 2018 г. поднялся на 9 пунктов — с 23-го места до 14-го из 35 инфекционных болезней. Прямые затраты на лечение случая коклюша, потребовавшего госпитализации, составили почти 96 тыс. рублей. Средневзвешенная величина прямого ущерба от коклюша (без учета затрат на лечебное питание) составила 31,2 тыс. рублей [41]. Величина экономического ущерба от этой инфекции в Москве в 2017 г. равнялась 67,9 млн рублей [41].

Как показывает международный опыт, о котором говорилось выше, проведение возрастных ревакцинаций против коклюшной инфекции детей в возрасте 6–7 и 14 лет и взрослых приводит к снижению заболеваемости как в данных возрастных группах, так и в популяции в целом, препятствуя передаче коклюша наиболее уязвимому контингенту — детям до 1 года жизни, снижая при этом показатели младенческой заболеваемости и существенно уменьшая риск их заражения [42, 43]. Ревакцинация АакдС может быть легко интегрирована в национальные программы иммунизации в дошкольном и подростковом возрасте (5–6 и 14 лет) путем замены АДС-М на АакдС, что обеспечит защиту от трех заболеваний вместо двух, не требуя серьезных изменений программ вакцинации [43–45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коклюш у детей, подростков и взрослых влияет на качество их жизни и сопряжен со значительным социально-экономическим бременем, связанным как с прямыми, так и с косвенными издержками. Как показывает международный опыт, проведение ревакцинаций против коклюшной инфекции детей в возрасте 6–7 и 14 лет и взрослых приводит к снижению заболеваемости как в этих возрастными группами, так и в популяции в целом. Ревакцинация АакдС может быть легко интегрирована в национальные программы иммунизации с заменой АДС-М, что обеспечит защиту от трех заболеваний вместо двух, не требуя серьезных изменений программ вакцинации. Более того, при подобной замене повышается охват населения иммунизацией. Оценка истинной экономической эффективности ревакцинации против коклюша в значительной степени зависит от определенных условий в конкретной стране: экономических показателей здравоохранения (расчета затрат, дисконтирования и выбранных перспектив), эпидемиологического надзора, отчетности и эпидемиологических характеристик коклюша. Необходимы дополнительные исследования для более точной оценки экономической эффективности ревакцинации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

И. В. Михеева — получение гонораров за чтение лекций от компании «Санофи Пастер».

М. А. Михеева подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Irina V. Mikheeva — receives fees for lecturing from “Sanofi Pasteur” company.

Marina A. Mikheeva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И. В. Михеева

<https://orcid.org/0000-0001-8736-4007>

М. А. Михеева

<https://orcid.org/0000-0003-0290-388X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Weekly epidemiological record. *Pertussis vaccines: WHO position paper* — August 2015 [Internet]. [cited 2015 August 28] Available from: <http://www.who.int/entity/wer/2015/wer9035.pdf>.
2. Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10. — № 4. — С. 14–23. [Mikheeva IV, Saltykova TS, Mikheeva MA. Expediency and prospects of a vaccinal prevention of whooping cough without age restrictions. *Jurnal infektologii*. 2018;10(4):14–23. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-14-23.
3. Wright SW, Edwards KM, Decker M, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA*. 1995;273(13):1044–1046. doi: 10.1001/jama.273.13.1044.
4. Роспотребнадзор РФ. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 220 с. [Rospotrebnadzor RF. State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu». Moscow: Federal service for supervision of consumer protection and human welfare; 2018. 220 p. (In Russ).]
5. Роспотребнадзор РФ. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-октябрь 2018 г. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 г. [Rospotrebnadzor RF. *Infektsionnaya zabolevayemost' v Rossiyskoy Federatsii za yanvar'-oktyabr' 2018 g. Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh za yanvar'-dekabr' 2018 g.* (In Russ).] Доступно по: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10897. Ссылка активна на 14.01.2019.
6. Намазова Л.С., Геворкян А.К., Галеева Е.А. Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии, и можем ли мы его победить? // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т. 3. — № 4. — С. 6–9. [Namazova L, Gevorkyan A, Galeeva E. Is pertussis a problem for the Russian pediatrics? Can we overcome it? *Pediatric pharmacology*. 2006;3(4):6–9. (In Russ).]
7. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, et al. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(9):761–765. doi: 10.1097/01.inf.0000177282.53500.77.
8. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. *Pediatrics*. 2005;115(5):1422–1427. doi: 10.1542/peds.2004-2648.
9. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(9):1081–1106. doi: 10.1586/14760584.2014.944167.
10. Dalby T, Andersen PH, Hoffmann S. Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013. *Euro Surveill*. 2016;21(36). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.36.30334.
11. WHO. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary* [Internet]. [cited 2019 Dec 10]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.
12. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis*. 2009;9:22. doi: 10.1186/1471-2334-9-22.
13. Berti E, Chiappini E, Orlandini E, et al. Pertussis is still common in a highly vaccinated infant population. *Acta Paediatr*. 2014;103(8):846–849. doi: 10.1111/apa.12655.
14. De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1339–1345. doi: 10.1086/652281.
15. Auger KA, Patrick SW, Davis MM. Infant hospitalizations for pertussis before and after Tdap recommendations for adolescents. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1149–1155. doi: 10.1542/peds.2013-1747.
16. Haller S, Dehnert M, Karagiannis I, et al. Effectiveness of routine and booster pertussis vaccination in children and adolescents, federal state of Brandenburg, Germany, 2002–2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):513–519. doi: 10.1097/INF.0000000000000654.
17. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, et al. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics*. 2005;115(6):1675–1684. doi: 10.1542/peds.2004-2509.
18. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: Lessons from Australia. *Bull World Health Organ*. 2011;89(9):666–674. doi: 10.2471/BLT.11.086538.
19. Masseria C, Martin CK, Krishnanajah G, et al. Incidence and burden of pertussis among infants less than 1 year of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):e54–e61. doi: 10.1097/INF.0000000000001440.

20. Berger JT, Villalobos ME, Clark AE, et al. Cognitive development one year after infantile critical pertussis. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(2):89–97. doi: 10.1097/PCC.0000000000001367.
21. Wang K, Fry NK, Campbell H. Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g3668. doi: 10.1136/bmj.g3668.
22. Van Hoek AJ, Campbell H, Andrews N, et al. The burden of disease and health care use among pertussis cases in school aged children and adults in England and Wales; a patient survey. *PLoS One*. 2014;9(11):e111807. doi: 10.1371/journal.pone.0111807.
23. Rothstein E, Edwards K. Health burden of pertussis in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S44–47. doi: 10.1097/01.inf.0000160912.58660.87.
24. Kim TH, Johnstone J, Loeb M. Vaccine herd effect. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(9):683–689. doi: 10.3109/00365548.2011.582247.
25. O'Brien JA, Caro JJ. Hospitalization for pertussis: profiles and case costs by age. *BMC Infect Dis*. 2005;5:57. doi: 10.1186/1471-2334-5-57.
26. Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1572–1580. doi: 10.1086/425006.
27. Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect*. 2017;145(10):2109–2121. doi: 10.1017/S0950268817000887.
28. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, et al. Pertussis immunization of adolescents in the United States: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S75–82. doi: 10.1097/01.inf.0000160918.72953.51.
29. Varan AK, Harriman KH, Winter K, et al. Economic and social impact of pertussis among adolescents in San Diego county. *J Adolesc Health*. 2016;58(2):241–244. doi: 10.1016/j.jado-health.2015.10.012.
30. McLaughlin JM, McGinnis JJ, Tan L, et al. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States, 2013. *J Prim Prev*. 2015;36(4):259–273. doi: 10.1007/s10935-015-0394-3.
31. Lee LH, Pichichero ME. Costs of illness due to *Bordetella pertussis* in families. *Arch Fam Med*. 2000;9(10):989–996. doi: 10.1001/archfam.9.10.989.
32. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JJ. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):20–28. doi: 10.1086/421091.
33. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2002;20(9–10):1316–1330. doi: 10.1016/S0264-410X(01)00473-X.
34. Stevenson M, Beard S, Finn A, Brennan A. Estimating the potential health gain and cost consequences of introducing a pre-school DTPa pertussis booster into the UK child vaccination schedule. *Vaccine*. 2002;20(13–14):1778–1786. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00025-7.
35. De Greeff SC, Lugner AK, van den Heuvel DM, et al. Economic analysis of pertussis illness in the Dutch population: implications for current and future vaccination strategies. *Vaccine*. 2009;27(13):1932–1937. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.106.
36. Paulden M. Recent amendments to NICE's value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(3):239–242. doi: 10.1080/14737167.2017.1330152.
37. Reckers-Droog VT, van Exel NJ, Brouwer WB. Looking back and moving forward: on the application of proportional shortfall in healthcare priority setting in the Netherlands. *Health Policy*. 2018;122(6):621–629. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.04.001.
38. Rodriguez-Cobo I, Chen YF, Olowokure B, Litchfield I. Clinical and economic assessment of different general population strategies of pertussis vaccine booster regarding number of doses and age of application for reducing whooping cough disease burden: a systematic review. *Vaccine*. 2008;26(52):6768–6776. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.042.
39. Millier A, Aballea S, Annemans L, et al. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(1):71–94. doi: 10.1586/erp.11.94.
40. [Pertussis vaccines: WHO position paper. (In English, French)]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85(40):385–400.
41. Михеева И.В., Фомкина Н.Н., Михеева М.А. Современная эпидемиологическая и экономическая характеристика коклюша в Москве // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т. 11. — № 1. — С. 84–91. [Mikheeva IV, Fomkina NN, Mikheeva MA. Modern epidemiological and economic characteristics of whooping cough in Moscow. *Jurnal infektologii*. 2019;11(1):84–91. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-84-91.
42. CDC. Table 1. Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States, 2019 [Internet]. [cited 2019 February 8] Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>.
43. [Diphtheria vaccine: WHO position paper — August 2017. (In English, French)]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(31):417–435.
44. Maman K, Zollner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immun*. 2015;11(9):2132–2141. doi: 10.1080/21645515.2015.1044180.
45. Coudeville L, van Rie A, Getsios D, et al. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One*. 2009;4(7):e6284. doi: 10.1371/journal.pone.0006284.

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.А. Иванов¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Особенности течения и основные подходы к топической терапии пиодермий в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей; заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 29.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Пиодермии — наиболее частая причина обращения детского населения к дерматологам. Устойчивость к развитию пиодермий обусловлена кожным барьером, компонентом которого является кожная микрофлора. Состав микрофлоры кожи человека уникален и зависит от возраста, локализации на различных участках тела, условий окружающей среды. Изменение его качественного и количественного состава предрасполагает к развитию гнойничковых заболеваний кожи, отличающихся клиническим разнообразием, а при неадекватном лечении или его отсутствии — тяжелым течением и развитием осложнений. В этой связи актуальным остается выбор правильной терапии заболевания. В статье проанализированы результаты исследований, в которых изучалась эффективность различных топических антибактериальных средств. Освещены практические аспекты терапии пиодермий у детей с использованием средств для местной терапии.

Ключевые слова: дети, пиодермии, кожный барьер, микробиом кожи, фузидовая кислота, фуцидин.

(Для цитирования: Мурашкин Н. Н., Опрятин Л. А., Епишев Р. В., Материкин А. И., Амбарчян Э. Т., Иванов Р. А. Особенности течения и основные подходы к топической терапии пиодермий в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 478–484. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2069)

КОЖНЫЙ БАРЬЕР

Эпидермис представляет собой проницаемый слой кожи, хотя его строение позволяет ограничивать транс-эпидермальную потерю воды, а также предотвращать проникновение потенциально патогенных микроорга-

низмов. Барьерная функция эпидермиса в значительной степени обусловлена состоянием его рогового слоя, в котором богатые белком корнеоциты встроены в липидную матрицу [1]. При этом липиды создают физический барьер, ограничивающий движение молекул

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

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

Features and Basic Approaches to Pyoderma Topical Treatment in Children

Pyodermas are the most frequent reason for visiting dermatologists among children. The immunity to development of pyodermas is based on skin barrier the part of which is cutaneous microbiome. The microbiome composition is unique and depends on age, localization on various body regions, environment. The change of its qualitative and quantitative composition leads to the development of purulent dermal diseases characterized by clinical diversity and severe course and development of complications (without adequate treatment). In this regard the choice of the correct therapy remains relevant. The results of studies covering the effectiveness of various topical antibacterial agents are analysed. Practical aspects of pyoderma therapy in children using local therapy are illustrated.

Key words: children, pyodermas, skin barrier, cutaneous microbiome, fusidic acid, fucidin.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Ivanov Roman A. Features and Basic Approaches to Pyoderma Topical Treatment in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (6): 478–484. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2069)

воды, электролитов, микроорганизмов и бактериальных токсинов. Но часть из них, такие как жирные кислоты и сфингозин (гидролитический продукт церамида), обладают антибактериальными и противовирусными свойствами [2].

Барьерные липиды, равно как и антимикробные пептиды, секретируются во внеклеточное пространство (главным образом на уровне гранулярного слоя) пластинчатыми телами — внутриклеточными секреторными органеллами, обнаруживаемыми в клетках зернистого и шиповатого слоев эпидермиса [3]. В числе антимикробных пептидов эпидермиса наиболее изучены дефензины, кателицидины, лизоцим, рибонуклеотидаза (РНКаза), элафин, дермцидин, адерномедуллин, ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы и нейтрофильная желатиназа. Пептиды обладают как противомикробной, так и противогрибковой и противовирусной активностью [4]. Механизм их противомикробного действия обусловлен в основном разрушением отрицательно заряженных микробных мембран. Для некоторых антимикробных пептидов показаны множественные механизмы действия [5].

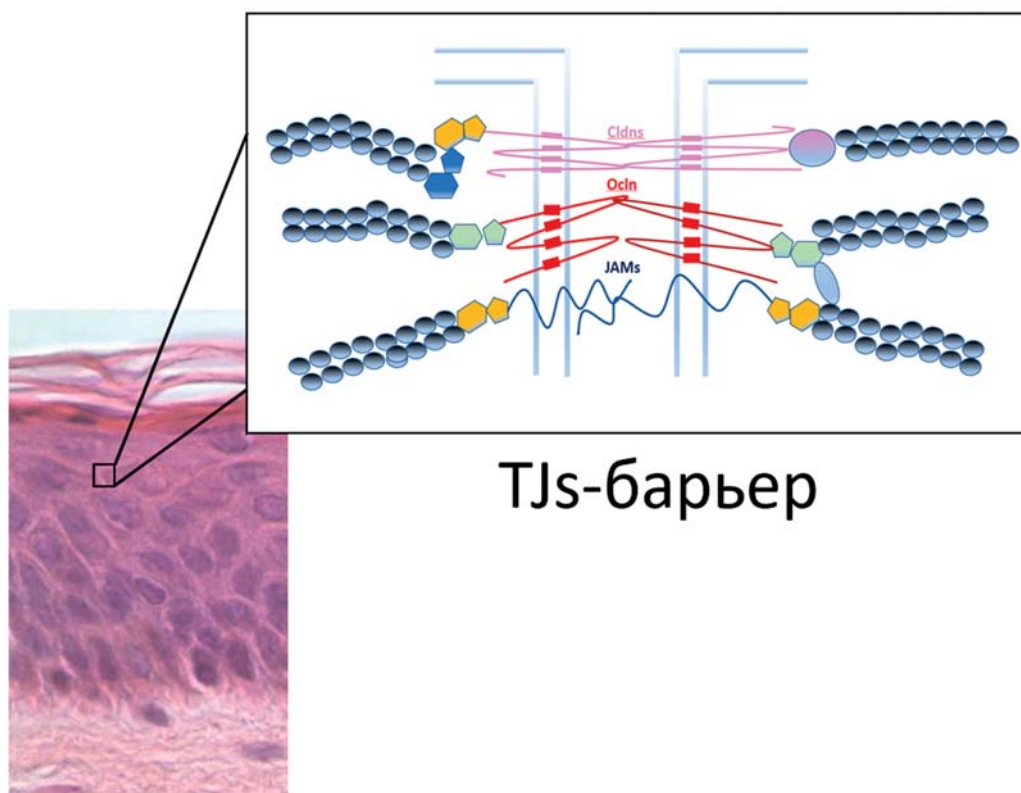
Важной противомикробной составляющей кожи является ее pH, в норме составляющая 4,5–5,0 [6]. Нормальная бактериальная флора хорошо растет при кислой pH, патогенная (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*) — в основной среде [7]. Экзогенные источники, такие как молочная кислота в секрете потовых желез и продукты микробного мета-

болизма, вносят незначительный вклад в поддержание кислой pH. Основными регуляторами pH кожи являются свободные жирные кислоты, образующиеся в результате гидролиза фосфолипидов секреторной фосфолипазой A2; водородные ионы, поступление которых регулируется насосами плазматической мембраны кератиноцитов, а также трансурокановая кислота, синтезируемая из гистидина с участием гистидазы [8]. Кроме противомикробной активности, кислая среда кожи является (за счет способности регулировать активность ферментов рогового слоя) так называемым барьером проницаемости, а также отвечает за прочность сцепления кератиноцитов между собой [9].

Следующей важной структурой кожного барьера является зона плотного контакта эпидермиса, так называемый tight junctions барьер (TJs-барьер) (рис. 1). TJs-барьер представляет собой межклеточные соединения, которые присутствуют в простом многослойном эпителии, а также в эндотелии. Они состоят из трансмембранных белков семейства клаудинов, окклюдина и соединительных молекул адгезии (см. рис. 1). Основной функцией TJs-барьера является герметизация межклеточного пространства для ограничения движения ионов, молекул воды, лекарственных веществ. Кроме того, TJs-барьер участвует в процессах дифференцировки, пролиферации, в сохранении клеточной архитектоники передачи межклеточных сигналов [10].

Кожный барьер у детей имеет свои особенности. Он является менее зрелым, что приводит к повышенной

Рис. 1. Локализация TJs-барьера в эпидермисе и схематичное изображение его молекулярной структуры
Fig. 1. The localisation of TJs-barrier in epidermis and it's molecular structure scheme



TJs-барьер

Примечание. Cldns (claudin) — клаудины, Ocld (occludin) — окклюдина, JAMs (junctional adhesion molecules) — соединительные молекулы адгезии. Источник: Н.Н. Мурашкин и соавт., 2019.

Note. Cldns — claudin, Ocld — occludin, JAMs — junctional adhesion molecules. Source: Murashkin N.N. et al., 2019.

трансэпидермальной потере воды и высокому риску развития ксероза [11]. Кроме того, толщина рогового слоя у детей меньше, чем у взрослых [12]. Более того, до начала полноценного функционирования сальных желез кожа детей отличается меньшим содержанием липидов [13]. Перечисленные особенности детской кожи обуславливают ее подверженность кожным инфекциям. Переломным моментом ее структурной и функциональной перестройки является период полового созревания [13].

МИКРОБИОМ КОЖИ

Комменсальная флора кожи человека также является составляющей барьерной функции кожи. Гармоничное взаимодействие между микроорганизмами и организмом человека определяется балансом между вирулентностью первых и зрелостью и состоянием защитных систем макроорганизма, ограничивающих колонизацию кожи. При определенных условиях комменсальным организмам удается преодолеть защитные свойства кожи. В совокупности вся микрофлора на поверхности кожи составляет микробиом — сложную и разнообразную биосистему [14].

Кожный микробиом в норме характеризуется присутствием на поверхности кожи, ее придатков и слизистых оболочек большого количества микроорганизмов — около 1 млн бактерий на квадратный сантиметр [15]. Топографическое разнообразие микробиома определяет его популяционный состав, зависящий от микроокружения (температура, возраст, количество кожного сала, пота) [14]. Себорейные участки кожи (волосистая часть головы, ушные раковины, лицо, грудь, верхняя треть спины, интертригинозные складки) в основном заселены липофильными микроорганизмами *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*), тогда как во влажных ареалах кожного покрова в большем количестве присутствуют *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [15]. На коже туловища и верхних конечностей в основном обитают грибы *Malassezia* [15].

Микробиом кожи вместе с иммунной системой препятствует развитию инфекционных дерматозов [16]. Так, например, *Staphylococcus epidermidis* продуцируют ряд пептидов (эпидермин, Рер5 и эпиланцин K7), облада-

ющих бактерицидной активностью в отношении других бактерий [17]. *Cutibacterium acnes* использует липиды кожи для синтеза короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противомикробным действием [18, 19]. *Cutibacterium* и *Corynebacterium* снижают численность *Staphylococcus aureus*, синтезируя порфилин — соединение с антибактериальной активностью [14].

ГНОЙНИЧКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Изменения барьерной функции кожи, обусловленные структурными и иммунологическими нарушениями, а также состава микробиома способствуют развитию пиодермий — гнойничковых заболеваний кожи. Пиодермии являются одной из самых распространенных причин обращения к дерматологу в педиатрической практике. По данным А. Bowen и соавт., пиодермиями одномоментно страдают более 162 млн детей в странах с низким и средним уровнем дохода, при этом медианная распространенность составляет 12,3% [20]. В соответствии с результатами 89 исследований за 45 лет заболеваемость составляла от 5 до 10% ежегодно [21].

До настоящего времени были предложены многочисленные классификации инфекций кожи и мягких тканей, однако ни одна из них не является общепринятой. Любая из выдвинутых схем определяет патологический процесс относительно какой-либо переменной (глубина, распространенность, характер течения и т.д.). Каждая классификация может быть в определенной степени полезной, однако цель данных разработок для клиницистов одна — правильная постановка диагноза и выбор наиболее рационального ведения кожного патологического процесса. Так, Американским обществом инфекционных заболеваний уже давно принята систематизация инфекций кожи и мягких тканей на основании трех критериев [22]. В соответствии с первым выделяют неосложненные (импетиго, эктима, целлюлит, фолликулиты, фурункулы, неглубоко расположенные абсцессы) и осложненные (глубокое поражение мягких тканей, требующее хирургического лечения) пиодермии. Второй критерий указывает на остро возникшие и хронические пиодермии, третий — на некротизирующий характер течения пиодермии либо его отсутствие [22].

Рис. 2. Классификация пиодермий (на основе сведений из [23])

Fig. 2. Pyodermas classification (according to the data from [23])

Пиодермии				
Стафилодермии		Стептодермии		Стрептостафилодермии
Поверхностные Остиофолликулит Фолликулит Сикоз Везикулопустулез Эпидемическая пузырчатка новорожденных Дерматит эксфолиативный (болезнь Риттера) Синдром стафилококковой обожженной кожи Синдром стафилококкового токсического шока	Глубокие Фурункул Фурункулез Карбункул Абсцесс Псевдофурункулез Гидраденит	Поверхностные Импетиго стрептококковое Щелевое импетиго Паронихия Папуло-эрозивная стрептодермия Интертригинозная стрептодермия Рожа Синдром стрептококкового токсического шока Стрептодермия острая диффузная	Глубокие Целлюлит Эктима Вульгарная	Поверхностные Импетиго Вульгарное

В настоящее время в России используется классификация, подразделяющая различные бактериальные поражения на коже в зависимости от этиологии дерматоза (стафилококковые, стрептококковые, смешанные), глубины поражения (поверхностные, глубокие), течения (острые, хронические), происхождения (первичные, вторичные). Первичные пиодермии характеризуются возникновением инфекционного процесса на первоначально здоровой коже, вторичные возникают в результате присоединения бактериального процесса к уже существующему кожному патологическому процессу (атопический дерматит, буллезные дерматозы и пр.) (рис. 2) [23].

Характер патологического процесса при пиодермиях обусловлен степенью распространения возбудителя, а именно его количеством на единицу площади поверхности кожи, и определяет интенсивность воспаления, его тяжесть [24]. Глубина поражения может определяться инфицируемыми структурами. В частности, для стафилодермий, как правило, характерно поражение волосяного аппарата кожи, что приводит к более глубокому проникновению возбудителя, нежели для стрептодермий, когда поражаются лишь поверхностные слои кожи [25]. Распространению инфекционного процесса на дерму и гиподерму способствуют такие факторы, как повреждение эпидермиса и наличие очагов хронического воспаления [24]. Преморбидный фон (ожирение, наличие сахарного диабета, иммунные, васкулярные нарушения) приводит к более тяжелому течению гнойничковых заболеваний [26].

ЛЕЧЕНИЕ ПИОДЕРМИЙ

Общие подходы к терапии пиодермий сводятся к назначению лечебно-охранительного режима, диеты, лечению сопутствующих заболеваний, системной и/или местной терапии (вскрытие пустул, использование анилиновых красителей, чистого ихтиола, а также ихтиолсодержащих мазей, мазей и кремов с антибиотиками или антисептическими средствами), физиотерапевтическим процедурам [27].

Несмотря на очевидные успехи в разработке методов терапии пиодермий, актуальным вопросом остается подбор антибактериальных препаратов. Отчасти это связано с тем, что в последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к применяемым антимикробным препаратам [28]. Но если для системной терапии стафилококковых инфекций арсенал высокоэффективных препаратов широк, то спектр препаратов, доступных в формах для местного применения, ограничен. Более того, к большинству препаратов довольно часто развивается резистентность [29]. По данным российского многоцентрового исследования [28], в котором сравнивали активность антибактериальных препаратов в лекарственных формах для местного применения, чувствительность *S. aureus* к такой терапии сильно варьирует: от максимальной к фузидовой кислоте, умеренной — к мупироцину, низкой — к хлорамфениколу (табл.).

В 2013 г. опубликовано сравнительное исследование эффективности фузидовой кислоты при местном применении в терапии эритразмы (рис. 3). Уровень терапевтического ответа оценивали по интенсивности свечения патологического очага под лучами лампы Вуда [30]. Значительное снижение интенсивности свечения отмечено на фоне применения перорального кларитромицина и фузидовой кислоты местно над пероральным эритромицином, кремом и таблетками плацебо за 48 ч наблюдения. Разница между показателями эффективности кларитромицина и эритромицина исчезла на 7-е сут, в то время как фузидовая кислота оказалась наиболее эффективным средством лечения. На 14-е сут было отмечено, что фузидовая кислота значительно более эффективна, чем системный кларитромицин и эритромицин [30].

Фузидовая кислота — это антибиотик, выделенный из культуры грибов *Fusidium coccineum*. Химически она является тетрациклиновым тритерпеноидом. Структурное кольцо молекулы аналогично структуре глюкокортикоидов, но фузидовая кислота лишена стероидной активности [31]. Фузидовая кислота отличается от других антибактериальных средств своей молекулярной

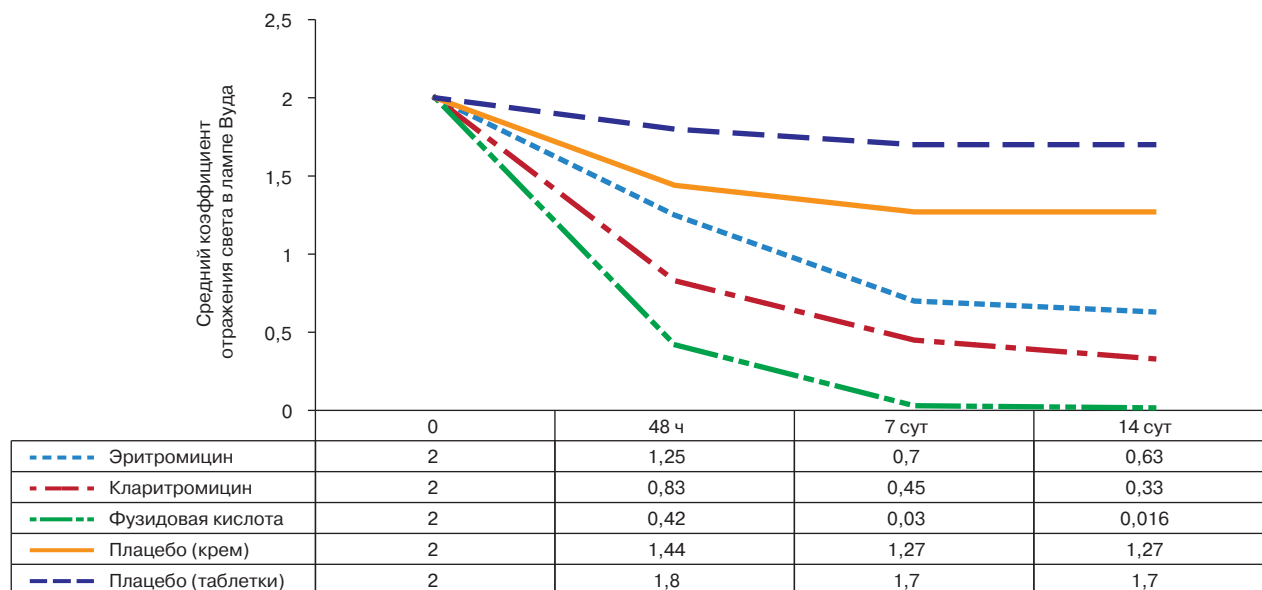
Таблица. Чувствительность *S. aureus* к антибиотикам (по данным [28])
Table. *S. aureus* antibiotic sensitivity (according to the data from [28])

Антибиотик	Чувствительность	Резистентность	МПК ₉₀
Гентамицин	69,3	31,7	128
Клиндамицин	72,8	27,2	256
Линкомицин	-	-	256
Мупироцин	99,7	0,3	0,25
Тетрациклин	62,9	37,1	128
Фузидовая кислота	100	0	0,25
Хлорамфеникол	43,1	56,9	128
Ципрофлоксацин	86,9	13,1	4
Эритромицин	60,4	39,6	256

Примечание. Чувствительность — процент выделенных бактериальных штаммов, оказавшихся неустойчивыми к антибактериальному препарату. Резистентность — процент выделенных бактериальных штаммов, сохранивших жизнеспособность в присутствии антибактериальных препаратов. МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов.
Note. Sensitivity — percentage of isolated bacterial strains that were unstable to the antibacterial agent. Resistance — percentage of isolated bacterial strains that have maintained viability in the presence of antibacterial agent. МПК₉₀ — minimal inhibitory concentration for 90% of the studied strains.

Рис. 3. Сравнительная эффективность кларитромицина (таблетки), эритромицина (таблетки), фузидовой кислоты (крем), а также плацебо (таблетки, крем) при лечении эритразмы (на основании сведений из [30])

Fig. 3. Comparative efficacy of clarithromycin (tablet), erythromycin (tablet), fusidic acid (cream), and placebo (tablet, cream) in treatment of erythrasma (according to the data from [30])



структурой, что предотвращает развитие перекрестной устойчивости [32]. Антимикробная активность фузидовой кислоты направлена на наиболее распространенные патогенные микроорганизмы кожи, включая золотистый стафилококк, по отношению к которому она является одним из наиболее сильных антибиотиков [33]. Применяется фузидовая кислота в дерматологии при лечении инфекций кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести, например импетиго, фолликулита, эритразмы, фурункулеза, абсцессов и инфицированных травматических ран. Комбинации фузидовой кислоты с бетаметазоном или гидрокортизоном применимы при лечении вторично-инфицированных дерматозов с хроническим течением [31]. Фузидовая кислота липофильна, однако натриевая соль свободно растворяется в воде, что позволяет производить лекарственные препараты в форме крема или мази [34].

Фузидовая кислота проникает в эпидермис подобно глюкокортикостероидам, создавая депо препарата в слое корнеоцитов [31]. Спектр активности кислоты сравнительно узок, но очень специфичен при применении в случае кожных инфекций. Отмечается высокая активность по отношению к *S. aureus*. Чувствительными являются штаммы стафилококка, устойчивые к пенициллину, ампициллину. Также фузидовая кислота эффективна в отношении разновидностей *Corinebacterium* и *Clostridium*, что позволяет ее применять при эритразме. Различные виды стрептококков в 100 раз менее чувствительны к препаратам с фузидовой кислотой, однако ее концентрации при аппликационном применении все же достаточно для развития положительного терапевтического эффекта [35]. Минимальная ингибирующая концентрация к *S. aureus* и *S. pyogenes* варьирует от 0,04 до 0,16 и от 4,2 до 16 нг/мл соответственно [36]. Подобно глюкокортикостероидам фузидовая кислота свободно проникает как через интактный, так и через поврежденный эпидермис. Это позволяет применять препарат при глубоких дерматозах

(паронихия, фурункул) [37]. Препарат свободно проникает также и через корки и чешуйки. Таким образом, достигается ускоренное развитие клинического эффекта [34].

Фузидовая кислота была открыта в 60-х годах XX века. Однако лекарственное средство даже при известной высокой тропности в отношении стафилококка в клинической практике широко не применялось [38]. Вместе с тем несомненным преимуществом, продемонстрированным M. Pfaller и соавт., является эффективность фузидовой кислоты в случаях развития множественной лекарственной устойчивости *S. aureus* к другим препаратам [39]. Кроме того, S. Lemaire и соавт. показали, что активность фузидовой кислоты повышается в кислой среде (pH здоровой кожи, напомним, составляет 4,2–5,9) [40]. Препарат активно накапливается в эукариотических (бактериальных) клетках, его эффективность сравнима с линезолидом, в том числе в отношении изолята, устойчивого к метициллину, ванкомицину и даптомицину [40].

В числе побочных эффектов фузидовой кислоты описано развитие гипербилирубинемии и желтухи, что связывают с особенностью фармакокинетики препарата и структурой молекулы действующего вещества [41]. Побочные эффекты регистрировали при системном применении лекарственного средства, однако следует избегать местного применения фузидовой кислоты у младенцев с гипербилирубинемией. Осторожность также следует проявлять при нанесении препарата фузидовой кислоты на большие площади кожного покрова у детей с желчнокаменной болезнью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью кожных инфекций в детской популяции для дерматологов важным остается вопрос о выборе антибактериальной терапии. Вместе с тем развитие антибиотикорезистентности сужает круг препаратов, применимых при данных состояниях. Клинический опыт отечественных и зару-

бежных авторов показывает, что препараты с фузидовой кислотой отличаются наименьшим уровнем резистентности при достаточно высокой чувствительности. Особенности ее химической структуры исключают развитие перекрестной устойчивости, что на практике в лечении пиодермий демонстрирует высокую эффективность лекарственного препарата в форме мазей, кремов, сопоставимую с использованием системных антибактериальных средств.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Лео Фарма».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by «LEO Pharma».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма»

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bosko CA. Skin barrier insights: from bricks and mortar to molecules and microbes. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1s):s63–67.
2. Norlen L. Skin barrier structure and function: the single gel phase model. *J Invest Dermatol*. 2001;117(4):830–836. doi: 10.1038/jid.2001.1.
3. Elias P, Feingold K, Fluhr J. In: IM Friedberg, AZ Eisen, K Wolff, et al., eds. The skin as an organ of protection. In dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2003. Pp. 107–118.
4. Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J Intern Med*. 2003;254(3):197–215. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01228.x.
5. Harder J, Schroder JM. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol*. 2005;77(4):476–486. doi: 10.1189/jlb.0704409.
6. Gunathilake R, Schurer NY, Shoo BA, et al. pH-regulated mechanisms account for pigment-type differences in epidermal barrier function. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1719–1729. doi: 10.1038/jid.2008.442.
7. Korting HC, Hubner K, Greiner K, et al. Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(5):429–431.
8. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.
9. Gunathilake R. The human epidermal antimicrobial barrier: current knowledge, clinical relevance and therapeutic implications. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2015;10(2):84–97. doi: 10.2174/1574891x10666150623093446.
10. Basler K, Bergmann S, Heisig M, et al. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *J Control Release*. 2016;242:105–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.007.
11. Saijo S, Tagami H. Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol*. 1991;8(2):155–159. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00308.x.

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, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma LLC companies.

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

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, 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>

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>

Р. А. Иванов

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

12. Derraik JG, Rademaker M, Cutfield WS, et al. Effects of age, gender, BMI, and anatomical site on skin thickness in children and adults with diabetes. *PLoS One*. 2014;9(1):e86637. doi: 10.1371/journal.pone.0086637.
13. Akutsu N, Ooguri M, Onodera T, et al. Functional characteristics of the skin surface of children approaching puberty: age and seasonal influences. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):21–27. doi: 10.2340/00015555-0548.
14. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700.
15. Marples M. *The ecology of the human skin*. Springfield IL; 1965. 970 p.
16. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(46):17994–17999. doi: 10.1073/pnas.0807920105.
17. Agarwal S, Sharma G, Dang S, et al. Antimicrobial peptides as anti-infectives against *Staphylococcus epidermidis*. *Med Princ Pract*. 2016;25(4):301–308. doi: 10.1159/000443479.
18. Bibel DJ, Miller SJ, Brown BE, et al. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice. *J Invest Dermatol*. 1989;92(4):632–638. doi: 10.1111/1523-1747.ep12712202.
19. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol*. 1992;98(3):269–273. doi: 10.1111/1523-1747.ep12497842.
20. Bowen AC, Mahe A, Hay RJ, et al. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136789. doi: 10.1371/journal.pone.0136789.
21. WHO reference number: WHO/FCH/CAH/05.12. Epidemiology and Management of common skin diseases in children in developing countries. Geneva: World Health Organisation; 2005. 54 p.
22. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of

- America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10–52. doi: 10.1093/cid/ciu444.
23. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с. [*Dermatovenerologiya. Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye*. Ed by YuS Butov, YuK Skripkin, OL Ivanov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ).]
24. Johnson T, Gomez B, McIntyre M, et al. The cutaneous microbiome and wounds: new molecular targets to promote wound healing. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9). pii: E2699. doi: 10.3390/ijms19092699.
25. Canesso MC, Vieira AT, Castro TB, et al. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol*. 2014;193(10):5171–5180. doi: 10.4049/jimmunol.1400625.
26. Sukumaran V, Senanayake S. Bacterial skin and soft tissue infections. *Aust Prescr*. 2016;39(5):159–163. doi: 10.18773/austprescr.2016.058.
27. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. *Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavayemye polovym putem*. 5th ed. revised and updated. Moscow: Delovoy ekspres; 2016. 768 p. (In Russ).]
28. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Бельков Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2002. — Т. 4. — № 2. — С. 157–163. [Strachunsky LS, Dekhnic AV, Belkova JuA, et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* from hospitalised patients to topical antimicrobials in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2002;4(2):157–163. (In Russ).]
29. Perera G, Hay R. A guide to antibiotic resistance in bacterial skin infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):531–545. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01296.x.
30. Avci O, Tanyildizi T, Kusku E. A comparison between the effectiveness of erythromycin, single-dose clarithromycin and topical fusidic acid in the treatment of erythrasma. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(1):70–74. doi: 10.3109/09546634.2011.594870.
31. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol*. 1998; 139 Suppl 53:37–40. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s3037.x.
32. Godtfredsen W, Roholt K, Tybring L. Fucidin A new orally active antibiotic. *Lancet*. 1962;1(7236):928–931. doi: 10.1016/s0140-6736(62)91968-2.
33. Sobyе P. [Cutaneous staphylococcus aureus infection treated with fucidin ointment. (In Danish)]. *Ugeskr Laeger*. 1966; 128(7):204–206.
34. Schofer H, Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):6–15. doi: 10.1684/ejd.2010.0833.
35. Stuttgart G, Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenical formulation. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(5):730–735.
36. Koning S, van Suijlekom-Smit L, Nouwen J, et al. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2002;324(7331): 203–206. doi: 10.1136/bmj.324.7331.203.
37. Vickers CF. Percutaneous absorption of sodium fusidate and fusidic acid. *Br J Dermatol*. 1969;81(12):902–908. doi: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb15972.x.
38. Alexander WD, Hutshinson JG. Staphylococcal septicaemia treated successfully with methicillin, fusidic acid, and penicillin G in combination. *Lancet*. 1963;1(7271):55–56. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91184-x.
39. Pfaller MA, Castanheira M, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the activity of fusidic acid tested against contemporary Gram-positive clinical isolates from the USA and Canada. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):282–287. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.023.
40. Lemaire S, van Bambeke F, Pierard D, et al. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 7:S493–503. doi: 10.1093/cid/cir165.
41. Kutty KP, Nath IV, Kothandaraman KR, et al. Fusidic acid-induced hyperbilirubinemia. *Dig Dis Sci*. 1987;32(8):933–938. doi: 10.1007/bf01296717.

Н.Д. Вашакмадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова¹, Н.В. Журкова², Е.Ю. Захарова³, Г.В. Ревуненков², Т.В. Лобжанидзе⁴, М.А. Бабайкина²

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

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

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова № 64, Москва, Российская Федерация

Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

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

Статья поступила: 10.12.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Мукополисахаридоз (МПС) II типа (синдром Хантера) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное патологическими вариантами гена IDS. Последние приводят к дефициту фермента идуронат-2-сульфатазы и нарушению катаболизма гликозаминогликанов. Основные клинические проявления заболевания — поражение центральной нервной системы, костно-суставного аппарата, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гепатоспленомегалия, нарушение слуха. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) дает возможность скорректировать метаболические процессы в лизосомах многих органов и тканей, улучшает клиническую симптоматику за счет частичного восстановления работы поврежденного фермента. Кардиоваскулярная патология является основной причиной летального исхода у пациентов с МПС. В этой связи нами были изучены эффективность ФЗТ идурсульфазой и ее влияние на сердечно-сосудистую систему у 55 пациентов с МПС II типа. Было показано, что ФЗТ, проводимая с раннего возраста, существенно улучшала состояние детей, предотвращала или уменьшала прогрессирование поражения сердца. Перерывы в лечении от 1 до 7 мес, обусловленные у 12 больных экономическими и организационными факторами, во всех случаях приводили к ухудшению состояния пациентов.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни, мукополисахаридоз II типа, сердечно-сосудистая система, ферментозаместительная терапия, идурсульфаза.

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ревуненков Г.В., Лобжанидзе Т.В., Бабайкина М.А. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 485–490. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070)

485

Nato D. Vashakmadze¹, Leyla S. Namazova-Baranova¹, Natalia V. Zhurkova², Ekaterina Yu. Zakharova³, Grigory V. Revunenko², Tina V. Lobjanidze⁴, Marina A. Babaikina²

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

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

³ Scientific Institution Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital № 64 n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II), or Hunter syndrome, is the hereditary lysosomal storage disease caused by pathological variants in IDS gene. Such variants lead to iduronate-2-sulfatase enzyme deficiency and glycosaminoglycan catabolism disorder. Major clinical signs are central nervous system lesion, disorders of musculoskeletal system, cardiovascular and respiratory systems pathologies, hepatosplenomegaly, hearing impairment. Enzyme replacement therapy (ERT) makes it possible to adjust metabolic processes in lysosomes of many organs and tissues, to improve clinical signs due to partial restoring of the damaged enzyme function. Cardiovascular pathology is the main cause of death in patients with MPS. In this regard we have studied efficiency of ERT with idursulfase and its effects on the cardiovascular system in 55 patients with MPS II. It has been shown that ERT started from an early age can significantly improve children's condition, reduce or even prevent cardiac involvement. Treatment gaps from 1 to 7 months due to economic or organizational factors in 12 patients caused worsening course of the disease.

Key words: children, lysosomal diseases, mucopolysaccharidosis type II, cardiovascular system, enzyme replacement therapy, idursulfase.

(For citation: Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Revunenko Grigory V., Lobjanidze Tina V., Babaikina Marina A. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (6): 485–490. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070)

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) — прогрессирующее заболевание, вызванное патологическими вариантами гена *IDS* (картирован на длинном плече X-хромосомы Xq28), приводящими к снижению или отсутствию активности фермента идуронат-2-сульфатазы и, как результат, к накоплению в органах и тканях гликозаминогликанов, дерматансульфата и гепарансульфата [1, 2]. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный, поэтому в основном болеют лица мужского пола [3, 4]. Распространенность МПС II среди новорожденных мальчиков варьирует от 1:34 000 до 1:132 000 [5, 6].

В дебюте заболевания с раннего возраста характерны частые респираторные заболевания, отиты, рецидивирующие грыжи, формирование гурлероподобного фенотипа (огрубление черт лица), появляется агрессивность в поведении, развиваются тугоухость, тугоподвижность в суставах. В старшем возрасте накопление гликозаминогликанов в органах и тканях приводит к прогрессирующим недостаточности и/или стенозу клапанов сердца, кардиомиопатии, заболеваниям нижних дыхательных путей, гепатоспленомегалии [7–9]. При тяжелой форме МПС II у пациентов превалирует поражение центральной нервной системы [10]. Легкая форма заболевания характеризуется более поздним дебютом (7–10 лет и позже), при этом интеллект у пациентов не снижен или возможна умственная отсталость легкой степени. Прогноз жизни благоприятный [7, 11, 12].

В 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило патогенетическую ферментозаместительную терапию (ФЗТ) для МПС II препаратом Элапраза (идурсульфазы — рекомбинантная человеческая идуронат-2-сульфатаза). В странах Евросоюза препарат применяется с 2007 г., в России — с 2008 [13]. Эффективность идурсульфазы была подтверждена в ряде исследований [11–13]. Так, на фоне лечения отмечались снижение уровня гликозаминогликанов в моче, нормализация размеров печени и селезенки, стабилизация патологических изменений кардиоваскулярной системы, улучшение функции дыхательной системы, выносливости и в целом физического развития пациентов [11, 12, 14]. Следует отметить, что ФЗТ малоэффективна для слабоваскуляризованных органов и систем (центральной нервной системы, роговицы, суставов хрящей и сердечных клапанов) [14, 15].

Патология сердечно-сосудистой системы является наиболее частым и серьезным проявлением МПС II [14]. В связи с этим основная цель ФЗТ и симптоматической терапии больных МПС II — это предупреждение и/или прекращение прогрессирования симптомов сердечной недостаточности. Международные и отечественные исследования кардиоваскулярной системы пациентов с МПС II в основном проведены на небольших группах участников [13, 14], поэтому целью нашего исследования был анализ эффективности идурсульфазы и ее влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с МПС II.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Работа выполнена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Минздрава России (Москва). Диагноз всем пациентам был установлен на основании клинической картины заболевания (проводилось необходимое для точной верификации диагноза лабораторное и инструментальное обследование), определения гликозаминогликанов в моче, энзимодиагностики (определение активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии и в лейкоцитах периферической крови). Проводили также поиск мутаций в генах методом прямого автоматического секвенирования.

При госпитализации в клинику всем пациентам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США). Измеряли конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (в см), а также конечно-систолический (в см) и конечно-диастолический (в см) размеры левого желудочка, конечно-диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (в см), диаметр полости левого предсердия (в см); рассчитывали конечно-систолический (в мл), конечно-диастолический (в мл) и ударный объемы левого желудочка по L. Teichholz и Simpson. Учитывая детский возраст и зависимость от роста-весовых параметров, оценка ЭхоКГ-параметров сердца проводилась в относительных Z-единицах. В норме показатель не должен превышать 2 отклонений от среднего (Z-score 2). Сердечную недостаточность оценивали по международной шкале Ross. Клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные получены из медицинской документации за период с 2009 по 2018 г.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России (протокол № 7 от 11.05.2010).

Проанализированы данные 117 пациентов (30 девочек) в возрасте от 6 мес до 17 лет, из них 23 (19,6%) ребенка с МПС I типа, 55 (47%) — с МПС II, 24 (20,5%) — с МПС III, 7 (6%) — с МПС IV, 8 (7%) — с МПС VI. На момент госпитализации медиана длительности болезни пациентов составила 3 (1; 7) года, медиана возраста — 7 (4; 9) лет. В России для пациентов с МПС средний возраст постановки диагноза составляет 47 мес (3 года 10 мес), МПС II — 45 мес (3 года 9 мес). С 2008 г. в России началась регистрация препаратов для проведения ФЗТ пациентам с разными типами МПС, что обусловило необходимость ранней диагностики заболеваний данной группы. Возраст постановки диагноза МПС II у детей, рожденных до 2008 г., составлял 57 мес, после 2008 г. — 22 мес. Выявление пациентов с МПС (независимо от типа) с 2008 г. значительно увеличилось (табл. 1).

Средний возраст постановки диагноза для пациентов с синдромом Хантера (сведения удалось уточнить для 52/55 детей) составил 3 года 9 мес, возраст, в котором пациенту начинали ФЗТ — в среднем 74 мес (6 лет 1 мес), соответственно, период с момента постановки диагноза до начала ФЗТ составил 2 года 6 мес. Не все пациенты получали патогенетическую терапию непрерывно. Временной интервал в лечении 12 детей с МПС II составил от 1 до 7 мес. При отсутствии ФЗТ у всех пациентов выявлено ухудшение состояния: инверсия сна — у 3, нарастание слабости, утомляемость — у 9, нарушение

Таблица 1. Средний возраст постановки диагноза пациентам с мукополисахаридозом в России
Table 1. Median age of MPS diagnosing in Russian patients

Типы МПС*		n	Среднее, мес	p (t-критерий)	p (критерий Манна–Уитни)
I	До 2008 г.	11	47	0,009	0,005
	После 2008 г.	12	16		
II	До 2008 г.	33	57	0,000	0,000
	После 2008 г.	19	22		
IV	До 2008 г.	4	88	0,073	0,034
	После 2008 г.	3	36		

Примечание. * — в исследование были включены только дети, рожденные в Российской Федерации. МПС — мукополисахаридоз.
 Note. * — the study included children born in Russian Federation. МПС — mucopolysaccharidosis.

Таблица 2. Патология клапанного аппарата сердца у пациентов с мукополисахаридозом II типа в сравнении с общим числом всех типов мукополисахаридоза
Table 2. Disorders of valvular heart apparatus in patients with MPS II in comparison with all types of MPS

Типы МПС	МР	АР	ТР	ЛР	МР + МС	АР + АС	Дилатация аорты
МПС II n = 55; абс. (%)	44 (80)	31 (56)	23 (42)	10 (18)	3 (6)	2 (4)	7 (13)
МПС n = 117; абс. (%)	86 (73)	53 (45)	44 (38)	16 (14)	3 (2,6)	2 (2)	19 (16)

Примечание. МПС — мукополисахаридоз, МР — регургитация на митральном клапане, АР — регургитация на аортальном клапане, ТР — регургитация на трикуспидальном клапане, ЛР — регургитация на легочном клапане, МС — стеноз митрального клапана, АС — стеноз аортального клапана.
 Note. МПС — mucopolysaccharidosis, МР — mitral valve regurgitation, АР — aortic valve regurgitation, ТР — tricuspid valve regurgitation, ЛР — pulmonic valve regurgitation, МС — mitral stenosis, АС — aortic stenosis.

походки и утрата двигательных навыков — у 7, утрата речи — у 2, псевдобульбарный синдром — у 2. По нашим данным, перерывы в терапии были связаны с экономическими и организационными факторами.

Влияние ферментозаместительной терапии на сердечно-сосудистую систему

Учитывая высокую частоту встречаемости кардио-васкулярной патологии, ее прогрессирующее течение, приводящее к снижению продолжительности жизни у пациентов с МПС, исследование состояния сердечно-сосудистой системы проводилось дважды: на момент первичной и повторной госпитализации на фоне проведения ФЗТ. Все дети получали по 0,5 мг/кг идурсульфазы еженедельно.

Изменения со стороны сердца выявлены у 85% пациентов с МПС вне зависимости от типа заболевания (100/117 обследованных детей). Средний возраст выявления кардиоваскулярных нарушений составил $5,0 \pm 0,4$ года. У 89% пациентов с МПС II изменения в сердце выявлялись в возрасте $4,5 \pm 0,5$ года. Наиболее часто сердечно-сосудистая патология у пациентов была представлена клапанными нарушениями (недостаточность и/или стеноз), артериальной гипертензией, нарушением ритма сердца (чаще тахикардия с кардиомиопатией), редко — легочной гипертензией.

Нами было проведено динамическое наблюдение и обследование 35/55 пациентов с синдромом Хантера,

получавших ФЗТ (средний возраст $81,5 \pm 50,2$ мес). Наиболее часто у пациентов данной группы выявлялась патология митрального клапана (табл. 2). Умеренный стеноз митрального клапана в сочетании с недостаточностью 2-й степени выявлен у 3 больных, недостаточность аортального клапана со стенозом — у 2. Вследствие значительного снижения эластичности аорты ее дилатация выявлена у 5 (9%) детей (Z-score 2,5–4,5). Тахикардия была диагностирована практически у каждого второго ребенка с МПС II, гипертрофическая кардиомиопатия — у 11% детей.

Поскольку патология сердца при МПС носит прогрессирующий характер, нами было проведено сравнение изменений на клапанах при первичной и повторных госпитализациях у 35 пациентов с синдромом Хантера, получавших ФЗТ. При проведении оценки учитывались наличие и степень недостаточности, стеноза и миксоматоза створок клапанов. За время наблюдения существенного прогрессирования или улучшения состояния клапанного аппарата сердца не отмечалось.

Артериальную гипертензию при поступлении имели 3% пациентов. Однако, при проведении суточного мониторинга артериального давления данная патология была выявлена у 14,5% детей с различными типами МПС. Следует отметить, что артериальная гипертензия отмечена в 16% случаев при МПС II. За время наблюдения значимое улучшение/ухудшение показателей артериального давления на фоне ФЗТ не выявлено, состояние пациентов оставалось стабильным.

Таблица 3. Индекс массы миокарда левого желудочка у больных мукополисахаридозом
Table 3. Left ventricular mass index in patients with mucopolysaccharidosis

Типы МПС	Соответствует норме		Выше нормы	
	<i>n</i>	<i>M ± σ (min-max)</i>	<i>n</i>	<i>M ± σ (min-max)</i>
Все больные МПС (<i>n</i> = 80)	48	59,4 ± 9,1 (41,6–77,6)	32	103,2 ± 25,6 (69,2–180,4)
Больные МПС II (<i>n</i> = 39)	26	60,8 ± 9,2 (45,4–77,2)	13	105,1 ± 33,7 (69,2–180,4)

Примечание. МПС — мукополисахаридоз. *M ± σ* — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение.
 Note. МПС — mucopolysaccharidosis. *M ± σ* — arithmetic mean and standard dispersion.

Легочная гипертензия наблюдалась у 2 пациентов с синдромом Хантера при первичной госпитализации. По мере прогрессирования состояния легочная гипертензия появилась еще у 2 человек. Среднее давление в легочной артерии составило 38 ± 6 мм рт. ст. У остальных детей, получавших ФЗТ, давление в легочной артерии оставалось в пределах нормы.

Кардиомиопатия была диагностирована у 6 больных синдромом Хантера. Диагноз установлен на основании жалоб (одышка, утомляемость), физикального осмотра и данных инструментального обследования. На ЭхоКГ-изображениях определялись гипертрофия стенки левого желудочка, снижение фракции выброса и расширение камер сердца с увеличением конечно-систолического и/или конечно-диастолического размеров и/или объемов левого желудочка. У 32/80 (40%) пациентов с различными типами МПС было выявлено увеличение индекса массы левого желудочка, среди больных МПС II — у 13/39 (33%) (табл. 3).

Наибольшее число детей с высоким функциональным классом по Ross отмечено среди больных синдромом Хантера. Функциональный класс II был диагностирован у 42%, функциональный класс III — у 13% пациентов этой группы. При динамическом наблюдении у пациентов с синдромом Хантера на фоне проводимой патогенетической и симптоматической терапии не выявлено ухудшения кардиоваскулярных проявлений болезни и увеличения функционального класса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мукополисахаридоз — тяжелое, инвалидизирующее заболевание, приводящее к развитию тяжелых осложнений. Соответственно, отсутствие патогенетической терапии или ее позднее начало на фоне уже существующей тяжелой патологии центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной системы приводит к резкому снижению качества жизни пациентов, развитию жизнеугрожающих состояний вплоть до летального исхода [16].

Первое клиническое исследование ФЗТ у пациентов с МПС II было начато в 2001 г. и завершено в 2006. С этого времени отсчитывается новая эра не только в лечении заболеваний из группы мукополисахаридозов, но и всей группы лизосомных болезней накопления в целом. Поздняя диагностика болезни в нашей стране и, соответственно, поздняя инициация терапии, обнаруженные в нашем исследовании, связаны, с нашей точки зрения, с низкой информированностью врачей о воз-

можностях ФЗТ и последствиях ее позднего начала, экономическими трудностями, непониманием родителей необходимости лечения, особенно у пациентов с легким течением заболевания.

Уже опубликованы результаты научных исследований, посвященных изучению влияния ФЗТ идурсульфазой на функционирование различных органов и систем у пациентов с синдромом Хантера [17, 18]. В 2005 г. был запущен самый большой многоцентровой регистр реальных данных о естественной истории МПС II и долгосрочной безопасности и эффективности ФЗТ с идурсульфазой (Hunter Outcome Survey, HOS) [13]. Целью данного анализа было сравнение выживаемости среди пациентов с МПС II, получавших или не получавших лечение идурсульфазой. Определяли также причины смерти. Не вносились данные только по пациентам, которым во время участия в клиническом исследовании была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или которые получали лечение идурсульфазой внутривенно. HOS носит исключительно наблюдательный характер, не включает в себя специальные осмотры врача и проведение определенных обследований. По состоянию на июль 2016 г. в HOS были внесены данные 1200 пациентов из 134 центров, расположенных в 33 странах мира, из них 1034 отслеживали проспективно. Средний возраст постановки диагноза — 3 года 3 мес (1,0; 7,1), средний возраст начала ФЗТ — 6 лет 9 мес (2,1; 19,8). В исследовании в основном участвовали пациенты из Европы и Северной Америки. Медиана выживаемости, основанная на оценках по методу Каплана–Мейера (95% доверительный интервал, ДИ), у пациентов на фоне ФЗТ составила 33 года (30,4; 38,4), без лечения — 21,2 года (16,1; 31,5). Риск смерти (главным образом от сердечно-сосудистых и респираторных осложнений), согласно регрессионной модели Кокса, составил 0,46 (95% ДИ 0,29–0,72), т.е. был на 54% ниже у пациентов, получавших патогенетическую терапию, в сравнении с таковым у нелеченых больных [13].

ФЗТ эффективно действует на ряд клинических проявлений заболевания, имеет хороший профиль безопасности, улучшает выживаемость, однако она не может эффективно воздействовать и полностью остановить прогрессирование заболевания при назначении ее в поздние сроки, когда состояние пациента становится тяжелым [9, 10]. Значительное улучшение качества жизни происходит при инициации ФЗТ в раннем возрасте [16]. Важным итогом нашего исследования является

тот факт, что прерывание ФЗТ на период от 1 до 7 мес у 12 пациентов привело к ухудшению состояния во всех случаях вплоть до развития необратимых последствий — утраты речи и способности самостоятельно передвигаться. Это говорит о том, что ФЗТ должна проводиться регулярно и длительно, и не прерываться без веских на то оснований.

Патология сердечно-сосудистой системы при различных типах МПС и влияние ФЗТ на прогрессирование этой патологии изучались в нескольких исследованиях [14, 18, 19]. Вследствие отложения гликозаминогликанов в области клапанного аппарата, эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий уже к концу первого десятилетия жизни большая часть пациентов с различными типами МПС имеет патологию клапанов сердца, особенно при быстропрогрессирующем течении заболевания с раннего возраста [14, 19]. Именно поэтому МПС часто называют «клапанной болезнью сердца». Регургитация на клапанах является самым специфичным симптомом поражения сердечно-сосудистой системы у таких больных. По данным зарубежных авторов, частота патологии сердца варьирует от 57 до 100% у пациентов с МПС [13, 19]. По данным нашего исследования, кардиоваскулярные изменения были выявлены у 89% детей с МПС II. Наиболее часто мы выявляли недостаточность митрального клапана (80% случаев); патология других клапанов встречалась реже. Нужно отметить, что оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов в ряде случаев затруднительна вследствие скелетных нарушений, особенностей поведения, когнитивных нарушений. Тугоподвижность крупных и мелких суставов осложняет измерение пульса, контроль артериального давления на конечностях. Затруднена и оценка шума над сонной артерией из-за короткой шеи. Выраженные дыхательные нарушения препятствуют аускультации сердца.

При динамическом наблюдении пациентов с синдромом Хантера, находящихся на ФЗТ, не было выявлено достоверных данных, демонстрирующих ухудшение или улучшение клапанных нарушений. Это косвенно указывает на стабилизацию состояния больных, получавших ФЗТ. Воздействие ФЗТ на структуру и функцию сердца у пациентов с МПС изучалось в нескольких зарубежных исследованиях [14, 20]. O. Gabrielli и соавт. в 2016 г. опубликовали интересные данные наблюдения одной семьи, где дети начали получать ФЗТ в разном возрасте [20]. Старшим детям терапия была инициирована в 4 и 5 лет (в этом возрасте они имели типичные проявления заболевания, в том числе патологию клапанного аппарата сердца), а младшие дети начали получать терапию в первом полугодии жизни, и к 5 годам они имели нормальный фенотип, а патология сердечно-сосудистой системы у них отсутствовала. Диагностика сердечной недостаточности на начальных стадиях необходима для предотвращения ее прогрессирования, в том числе посредством назначения адекватной терапии.

Мы выявили клинико-инструментальные признаки кардиомиопатии у 11% больных синдромом Хантера. Кардиомиопатия часто встречается при различных мета-

болических заболеваниях. Основным механизмом развития кардиомиопатии состоит в отложении продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. Инфильтративные изменения с накоплением нерасщепленных макромолекул в миоцитах или интерстиции миокарда приводят к увеличению толщины стенки без фактической гипертрофии миоцитов. Мы выявили увеличение массы миокарда у 40% больных МПС и у каждого третьего пациента с синдромом Хантера. Инфильтрация гликозаминогликанов сердца может стать причиной развития осложнений и, соответственно, ранних летальных исходов [14]. Впервые термин «инфильтративная кардиомиопатия» предложили J. Seward и соавт., что наиболее приемлемо для пациентов с МПС [21]. Анализ данных функциональных классов сердечной недостаточности по Ross у 35 пациентов с кардиомиопатией при динамическом наблюдении показал, что в 89% случаев на фоне ФЗТ состояние по кардиоваскулярным проявлениям было стабильным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазой, по нашим данным и опыту зарубежных коллег, является эффективным и безопасным методом терапии пациентов с синдромом Хантера. Раннее начало терапии улучшает состояние пациентов и предупреждает развитие или замедляет прогрессирование уже имеющихся изменений со стороны кардиоваскулярной системы. Раннее выявление пациентов с МПС в целом и синдромом Хантера в частности, комплексное обследование и инициация ФЗТ в первые годы жизни помогут избежать развития тяжелых осложнений и, соответственно, приведут к снижению числа летальных исходов и увеличению выживаемости пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Н. В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс»; ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис групп», АО «СанофиПастер», «Глаксо», ООО «ЭббВи», АО «ПРОГРЕСС», АО «Бионорика», ООО «Такеда», ООО «Пьер Фабр», ООО «Майлан Фарма».

Е. Ю. Захарова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Т. В. Лобжанидзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Биомарин».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Sanofi, Biomarin companies.

Natalia V. Zhurkova — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Sanofi, Biomarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receives research grants and fees as scientific consultant and for lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceutical, Pfizer Innovations, Sanofi Aventis, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, AbbVie, Progress JSC, Bionorica, Takeda Pharmaceutical, Pierre Fabre, Mylan Pharma.

Ekaterina Yu. Zakharova — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Sanofi, Biomarin companies.

Tina V. Lobjanidze — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Biomarin companies.

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

ORCID

Н. Д. Вашакмадзе

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

Е. Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Н. В. Журкова

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

Т. В. Лобжанидзе

<https://orcid.org/0000-0002-3461-9632>

Л. С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cudry S, Tigaud I, Froissart R, et al. MPS II in females: molecular basis of two different cases. *J Med Genet*. 2000;37(10):29. doi: 10.1136/jmg.37.10.e29.
- Tuschi K, Gal A, Paschke E, et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol*. 2005;32(4):270–272. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.10.009.
- Amartino HR, Ceci BF, Masllorens F, et al. Identification of 17 novel mutations in 40 Argentinean unrelated families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:401–406. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.08.006.
- Froissart R, Maire I, Millat G, et al. Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patient. *Clin Genet*. 1998;53(5):362–368. doi: 10.1111/j.1399-0004.1998.tb02746.x.
- Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. *J Pediatr*. 2008;84:3421–3452.
- Schaap T, Bach G. Incidence of mucopolysaccharidoses in Israel: is Hunter disease a 'Jewish disease'? *Hum Genet*. 1980;56(2):221–223. doi: 10.1007/bf00295699.
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1983;25(4):481–489. doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x.
- Yund B, Rudser K, Ahmed A, et al. Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):170–177. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.299.
- Beck M, Muenzer J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehab Med*. 2010;3(1):39–46. doi: 10.3233/PRM-2010-0100.
- Franco JF, El Dib R, Agarwal A, et al. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: results from a single-center case series study. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(3):183–190. doi: 10.5582/irdr.2017.01036.
- Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011;13(2):95–101. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459.
- Wraith JE, Beck M, Giugliani R, et al. Initial report from the Hunter outcome survey. *Genet Med*. 2008;10(7):508–516. doi: 10.1097/gim.0b013e31817701e6.
- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(6):1183–1197. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.
- Chinawa J, Adimora G, Obu H, et al. Clinical presentation of mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome). *Ann Med Health Sci Res*. 2012;2(1):87–90. doi: 10.4103/2141-9248.96946.
- Broomfield A, Davison J, Roberts J, et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Mol Genet Metab*. 2019. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.016.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006;8(8):465–473. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb.
- Aguilar F, Nesser HJ, Faletra F, et al. Imaging modalities in valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(2):98–103. doi: 10.1007/s11886-008-0018-0.
- Kampmann C, Beck M, Morin I, et al. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):327–331. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.054.
- Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17(19). doi: 10.1186/s12881-016-0284-4.
- Seward J, Casclang-Verzosa G, Chipigina NS. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *Rational Pharmacotherapy Cardiol*. 2010;6(5):722–732. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-722-732.

Резолюция Форума экспертов Российской Федерации «Ветряная оспа: серьезная инфекционная угроза для РФ, которая может быть предотвращена вакцинацией» 7 декабря 2019 г.

Вишнёва Елена Александровна, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «ЦКБ» РАН

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

Мазанкова Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ДЗМ и МЗ в ЦФО

Малинникова Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой вирусологии факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням МЗ РФ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «ЦКБ» РАН, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ

Плакида Александр Викторович, исполнительный директор платформы «Эффективное здравоохранение»

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «ЦКБ» РАН

Ртищев Алексей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей в ЦАО и ЮВАО ДЗМ

Таточенко Владимир Кириллович, д.м.н., профессор, советник директора ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ

Федосеев Марина Владиславовна, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «ЦКБ» РАН

Фельдблюм Ирина Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, главный внештатный специалист-эпидемиолог МЗ в ПФО

Харит Сусанна Михайловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, главный внештатный детский специалист по иммунопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Ветряная оспа представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. В ходе заседания Совета эксперты рассмотрели вопрос актуальности проблемы ветряной оспы в России в сравнении с данными других стран. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется до 4200 случаев смерти по причине осложненного течения ветряной оспы, до 4,2 млн случаев тяжелых форм ветряной оспы ежегодно приводит к госпитализации [1]. В России ветряная оспа в последние 12 лет стабильно сохраняет лидирующую позицию в структуре инфекционной заболеваемости. В структуре по возрастной заболеваемости ветряной оспой наиболее высок ее уровень среди детей 3–6 лет, несколько реже она регистрируется у детей 1 года – 2 лет и в 7–14 лет, а наименьшие показатели заболеваемости ветряной оспой отмечаются среди детей младше 1 года [2, 3].

Участники Форума экспертов отметили высокую экономическую значимость ветряной оспы. В частности, в 2018 г. на всей территории РФ ветряная оспа заняла 3-е место по величине экономического ущерба от инфекционной патологии, который составил более 28,7 млрд рублей. Сравнительно меньший уровень экономической значимости ветряной оспы в 2017 г. в размере более 12,6 млрд рублей следует рассматривать как результат недостаточного учета ряда факторов [2]. Полноценный учет экономического ущерба от инфекции должен складываться путем суммирования прямых и косвенных затрат. Наряду с прямым ущербом, который включает затраты на госпитализацию, лекарственные препараты, услуги медицинского персонала, чрезвычайно важно учитывать и непрямой, или косвенный, ущерб — недополученный валовой внутренний продукт в результате пребывания пациента на больничном в связи с инфекционным заболеванием или родителя/опекуна на больничном по уходу за ребенком. В ходе определения экономических потерь должны использоваться следующие типы данных: тарифы обязательного медицинского страхования, заболеваемость населения, валовой внутренний продукт на душу населения, средняя ежемесячная заработная плата, продолжительность больничного листа и прочие информационные материалы научного и экспертного характера.

До сих пор в большинстве регионов Российской Федерации специфические меры профилактики ветряной оспы среди контактных лиц и в очаге применяются редко [4]. Обычно противоэпидемические мероприятия в детских коллективах ограничиваются лишь карантином на срок инкубационного периода (с 10-го по 21-й день после контакта с больным), что нецелесообразно для прекращения распространения инфекции.

Серьезную озабоченность эксперты выразили в отношении наблюдаемой тенденции постепенного увеличения доли

взрослых среди заболевших ветряной оспой. Особую тревогу вызывает опасность заражения ветряной оспой во время беременности, что может приводить к возникновению синдрома врожденной ветряной оспы, который является следствием инфекции, перенесенной во время беременности, и характеризуется гипоплазией конечностей, гипотрофией, микроцефалией и другими неврологическими нарушениями у новорожденного [5, 6]. При инфицировании вирусом *Varicella zoster* между 13-й и 20-й нед беременности риск врожденной ветряной оспы составляет 2%. Также существуют риски мертворождения, спонтанного аборта и преждевременных родов. У новорожденных с врожденной ветрянкой повышен риск ранней реактивации вируса (опоясывающий герпес) [7, 8]. Неонатальная ветряная оспа поражает новорожденных при инфицировании матери на поздних сроках беременности (за 14 дней до родов). Заболевание протекает особенно тяжело, если мать была инфицирована в течение 5 дней перед родами. В таком случае защитные антитела не успевают сформироваться и защитить плод трансплацентарно, при этом уровень летальности может достигать 30% [7]. Инфекция для роженицы опасна высоким риском осложнений, в частности пневмонии и возможным следствием летального исхода.

Ведущим осложнением ветряной оспы у детей являются бактериальная кожная инфекция, острый средний отит, а также пневмония и бронхит, поражение нервной системы. У взрослых ведущими осложнениями ветряной оспы являются также бактериальная суперинфекция кожи и респираторные осложнения.

Тяжелое течение ветряная оспа приобретает у пациентов с хроническими заболеваниями. Наиболее высокую опасность ветряная оспа представляет для детей, страдающих онкологическими заболеваниями, в том числе раком органов кроветворения, ВИЧ-инфицированных пациентов, среди которых летальность от ветряной оспы может достигать 7–10% [9]. Иммунный ответ у таких пациентов нарушен не только вследствие основного заболевания, но также из-за проводимой терапии. Среди них больные, получающие цитостатики, иммуносупрессивные препараты до/после пересадки органов, высокие дозы системных глюкокортикостероидов [10–12]. Клиническая симптоматика инфекции у иммунокомпрометированных больных схожа с манифестными проявлениями ветряной оспы у исходно здоровых лиц, однако ее течение имеет ряд особенностей: инкубационный период короче, лихорадка выше, высыпания распространяются более интенсивно и быстро, элементы более рельефны и часто формируются на ладонной поверхности кисти, подошвах стоп, заживление высыпаний протекает дольше, удлиняя дискомфорт [13]. Осложнения ветряной оспы развиваются у таких пациентов чаще, риск летального исхода выше. Именно поэтому крайне важна специфическая профилактика ветряной оспы у данной категории больных. При невозможности прямой защиты этих пациентов крайне важным становится формирование популяционного иммунитета, что невозможно без рутинной плановой вакцинации.

В ходе обсуждения была затронута проблема опоясывающего герпеса — заболевания, являющегося следствием реактивации перенесенной ранее инфекции, вызванной вирусом *Varicella zoster*, т.е. ветряной оспы. Риск опоясывающего герпеса в течение жизни у инфицированных лиц оценивается в 10–30% с ежегодным количеством случаев 3,6–14,2 на 1000 человек в год [14, 15]. Опоясывающий герпес является хроническим и инвалидизирующим заболеванием, симптомы которого могут персистировать в течение многих месяцев, и трудно поддается лечению [16, 17]. Такие осложнения опоясывающего герпеса, как постгерпетическая невралгия, регистрируются в 13–26% случаев, и в большинстве своем у пациентов в возрасте 70 лет и старше [15, 18]. Постгерпетическая невралгия может длительно сохраняться, оказывая негативное влияние на качество жизни больного.

Однако, у нас в стране эпидемиология опоясывающего герпеса не изучена, т.к. не предусмотрен статистический учет данной нозологии.

Применяемые в настоящее время вакцины против ветряной оспы были разработаны в середине 70-х годов XX в., использовались в отдельных странах с середины 80-х годов, а с начала 90-х начали применяться в рутинных программах иммунизации ведущих стран мира [13]. Накопленные за это время результаты исследований позволили подтвердить безопасность и эффективность вакцинопрофилактики против ветряной оспы. Наиболее продолжительный и позитивный опыт внедрения универсальной массовой вакцинации представлен с 1995 г. в США [13]. При этом наибольшего эффекта в виде влияния на уровень смертности, госпитализации, популяционный иммунитет удалось добиться только с внедрением двухдозовой схемы иммунизации [13, 16, 19].

Внимание экспертов был представлен международный опыт ряда стран по массовому использованию вакцинации против ветряной оспы. В разных странах по-своему решается вопрос внедрения прививок против ветряной оспы в национальные программы иммунизации как в отношении количества доз, возраста начала иммунизации, так и интервала между введениями. В рекомендациях наднациональных/международных организаций настоятельно подчеркиваются преимущества двухдозовой схемы вакцинации [1, 19]. По данным метаанализа, заболеваемость «прорывной» ветряной оспой после введения в массовую практику первой дозы вакцины составляла 8,5 случаев на 1000 пациенто-лет (95% доверительный интервал, ДИ, 5,3–13,7). При внедрении двухдозовой схемы вакцинации было отмечено значимое снижение заболеваемости до 2,2 случаев на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 0,5–9,3). Иными словами, иммунный ответ, формирующийся при использовании двухдозовой схемы, соответствует примерно таковому, отмеченному после перенесенной естественной инфекции. Было отмечено, что интервал продолжительностью 3 мес между введением доз обеспечивает наиболее высокий иммунный ответ [20–22].

В нашей стране вакцинация против ветряной оспы проводится в рамках национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, поэтому охват прививками остается крайне незначительным, что не оказывает значимого влияния на эпидемический процесс, поэтому в целом по стране продолжает наблюдаться тенденция роста показателей заболеваемости данной инфекцией.

Наиболее масштабный опыт вакцинопрофилактики ветряной оспы получен в Москве, где с 2013 г. вакцинация против данной нозологии введена в региональный календарь профилактических прививок для детей в возрасте 3 лет перед поступлением в детское дошкольное учреждение. На начало 2018 г. в Москве привито 26% детей 3–6 лет (125 790 из 481 585 детей указанного возраста), тогда как в целом по России — 5%. Число заболеваний ветряной оспой возрастной когорты 3–6 лет с момента вакцинации снизилось на 28% — с 7057,9 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г. до 5105,5 в 2018. Общая заболеваемость ветряной оспой в Москве в 2018 г. снизилась по сравнению с 2017 г. на 7,8% — с 44 786 случаев на 100 тыс. населения до 41 243 [23].

Значение поддержания высокого охвата прививками против ветряной оспы для достижения эффекта особенно отчетливо проявилось на примере Свердловской области. После достигнутых успехов региональной программы иммунизации, проводимой в 2010–2014 гг., в результате снижения охвата вакцинацией против ветряной оспы за последние несколько лет наблюдается выраженный подъем заболеваемости. По данным Роспотребнадзора Свердловской области, заболеваемость ветряной оспой в 2018 г. впервые за 30 лет превысила показатель 1000 случаев на 100 тыс. населения и составила 1018,4 [24].

При решении вопроса о внедрении программы вакцинопрофилактики против ветряной оспы важно учитывать эпиде-

мическую ситуацию в регионе, социальную и экономическую значимость инфекции для общества, наличие и доступность средств специфической профилактики. Обоснованием весомой значимости включения иммунизации против ветряной оспы в Приложение 1 национального календаря профилактических прививок следует признать характерные особенности ветряной оспы: неэффективность изоляции источников инфекции; невозможность контролировать пути передачи при высокой контагиозности инфекции; высокая заболеваемость (> 1000 на 100 000 населения); высокий риск тяжелого и осложненного течения инфекции, усугубляемых «повзрослением» ветряной оспы; определенный уровень летальности; наличие врожденной и неонатальной ветряной оспы; малая эффективность и ограниченность терапии; высокое ранговое место экономического ущерба среди всех инфекционных заболеваний.

В рамках заседания Форума эксперты рассмотрели вопрос выбора основной стратегии вакцинопрофилактики ветряной оспы на территории России, которая может включать следующие подходы: селективный, постэкспозиционный и универсальный. Важным аспектом является выбор схемы иммунизации — однодозовая или двухдозовая. В случае предпочтения двухдозовой схемы важно выбрать оптимальный интервал между введением первой и второй доз вакцины.

Селективный подход включает иммунизацию лиц из групп риска по состоянию здоровья или профессиональной принадлежности и предусматривает индивидуальную защиту, не влияя на эпидемиологическую ситуацию.

В соответствии с утвержденными СП 3.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая» к категориям высокого риска тяжелого и осложненного течения ветряной оспы относятся не болевшие и не привитые двукратно [4]:

- лица, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими, эндокринными расстройствами, нервно-мышечными расстройствами, муковисцидозом;
- больные острым лейкозом;
- лица, получающие иммунодепрессанты;
- лица, длительно получающие системные глюкокортикостероиды;
- лица, которым планируется проводить лучевую терапию;
- пациенты, которым планируется провести трансплантацию.

Иммунизация таких лиц должна выполняться при отсутствии симптомов, указывающих на недостаточность клеточного иммунитета, и с учетом полной гематологической ремиссии при уровне лимфоцитов не менее $1200/\text{мм}^3$. При необходимости вакцинации в острой фазе лейкоза терапию следует отменить на неделю до и неделю после прививки. Вакцинация лиц, которым предстоит трансплантация органов, проводится за месяц до начала терапии иммунодепрессантами.

К группам риска по профессиональным или социальным факторам относятся:

- пациенты и воспитанники учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты);
- женщины, планирующие беременность (не менее чем за 3 мес);
- призывники;
- медицинский персонал;
- персонал образовательных организаций и организаций стационарного социального обслуживания, прежде всего с круглосуточным пребыванием обслуживаемых лиц.

Постэкспозиционная профилактика, проводимая в очаге инфекции, позволит добиться оперативного контроля вспышечной заболеваемости. В таком случае вакцинация рекомендована группам детей и взрослых высокого риска заболевания ветряной оспой, не болевшим, не привитым ранее или не получившим заверченный курс вакцинации, контактировавшим с больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем в первые 72–96 ч после вероятного контакта.

Недостатком селективной и постэкспозиционной стратегий вакцинопрофилактики ветряной оспы является отсутствие влияния на общую заболеваемость и коллективный иммунитет, что в свою очередь не сможет способствовать снижению экономического бремени данной управляемой инфекции.

Универсальная массовая вакцинация призвана обеспечить максимально эффективное воздействие на общий уровень заболеваемости ветряной оспой при условии достижения охвата 86–91% всех восприимчивых детей на втором году жизни (пороговое значение для развития популяционного иммунитета). Значимое влияние оказывают и количество вводимых доз (однодозовая, двухдозовая), и интервал между дозами (короткий, стандартный и удлиненный).

Несмотря на эффективность вакцины, с небольшой частотой возникают случаи «прорывной» ветряной оспы: по данным разных исследователей, от 8 до 32% после однодозовой и 4% после двухдозовой вакцинации. В метаанализе заболеваемости «прорывной» ветряной оспой после введения 1 дозы вакцины для профилактики ветряной оспы составляла 8,5 случаев на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 5,3–13,7), при проведении двухдозовой вакцинации было отмечено значимое снижение заболеваемости до 2,2 случаев на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 0,5–9,3). Эти исследования показывают, что введение одной дозы вакцины для профилактики ветряной оспы может вызвать высокий начальный иммунный ответ, который затем может снижаться. С другой стороны, иммунный ответ после введения 2 доз значимо выше, и его величина примерно соответствует таковой, отмеченной после перенесенной естественной инфекции и, по данным научного обзора, обеспечивает отсутствие случаев ветряной оспы на протяжении как минимум 14 лет [25–27]. Краткий интервал при двухдозовой схеме вакцинации дает однозначно более высокий иммунный ответ по сравнению с длительной схемой [22, 28, 29].

На заседании экспертов обсуждался вопрос о возможной связи между вакцинацией против ветряной оспы и заболеваемостью опоясывающим герпесом. Такое предположение высказывается, так как отмечается рост заболеваемости опоясывающим герпесом на территории отдельных стран, в которых проводится вакцинация против ветряной оспы. Однако популяционные исследования в США продемонстрировали рост заболеваемости уже с 1950-х годов, т. е. до применения вакцин против ветряной оспы. Кроме того, рассматривают такие причины увеличения заболеваемости опоясывающим герпесом [30], как старение населения, улучшение диагностики и рост числа иммунокомпрометированных пациентов. Рядом исследователей, напротив, даже приводятся доказательства о потенциально защитном действии вакцинации против ветряной оспы в отношении опоясывающего герпеса [31–33].

В ходе обсуждения эксперты единодушно признали назревшую необходимость внедрения специфической иммунопрофилактики ветряной оспы в национальный календарь профилактических прививок. Одним из возможных вариантов включения была признана схема двухдозового введения вакцины против ветряной оспы в возрасте 1 года и 6 лет. Фактором, затрудняющим такой подход, является необходимость трех инъекций при отсутствии комбинированных вакцин. Именно поэтому крайне важно ожидать лицензирования отечественной трехкомпонентной вирусной вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита, клиническое исследование которой закончено, а также налаживание производства на территории Российской Федерации (РФ) вакцины против ветряной оспы в достаточном количестве для достижения высокого охвата прививками.

В рамках Форума экспертами согласованы основные подходы к профилактике ветряной оспы на территории РФ для внесения предложений в МЗ РФ.

1. Для успешного достижения целей указов Президента Российской Федерации и решения задач национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», «Десятилетие

детства», а также в рамках реализации стратегии «Иммунопрофилактика» необходимо внедрить универсальную вакцинацию против ветряной оспы в национальный календарь профилактических прививок, что обосновано эпидемическими и экономическими факторами.

2. Необходимо рекомендовать внедрение вакцинации против ветряной оспы по двухдозовой схеме с введением вакцины в 12 мес и 6 лет, причем необходимо охватить обе когорты с момента внедрения.
3. Следует стремиться к охвату прививками не менее 85% соответствующего населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. [Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. (In English, French)]. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265–287.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году», 1 июня 2018 г. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu», dated 2018 June 1. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2018. (In Russ.)] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145. Ссылка активна на 12.07.2019.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации 2018 году», 3 июня 2019 г. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu», dated 2019 June 3. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2019. (In Russ.)] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053. Ссылка активна на 12.07.2019.
4. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая», 5 февраля 2018 г. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3525-18 «Profilaktika vetryanoy ospy i opoyasyvayushchego lishaya», dated 2018 February 5. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2018. (In Russ.)] Доступно по: <https://minjust.consultant.ru/documents/39220>. Ссылка активна на 12.07.2019.
5. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994;343(8912):1548–1551. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92943-2.
6. [National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. (In English, French)]. *Can Commun Dis Rep.* 2004;30:1–26.
7. Gershon AA. Varicella zoster virus: prospects for control. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1995;10:93–124.
8. Nathwani D, Maclean A, Conway S, Carrington D. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect.* 1998;36 Suppl. 1: 59–71. doi: 10.1016/s0163-4453(98)80156-4.
9. Jura E, Chadwick EG, Josephs SH, et al. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(9):586–590. doi: 10.1097/00006454-198909000-00003.
10. Leung TF, Li CK, Hung E, et al. Immunogenicity of a two-dose regimen of varicella vaccine in children with cancers. *Eur J Haematol.* 2004;72(5): 353–357. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00216.x.
11. Hill G, Chauvenet A, Lovato J, McLean T. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatrics.* 2005;116(4):e525–529. doi: 10.1542/peds.2005-0219.
12. Giacchino R, Marcellini M, Timitilli A, et al. Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation. *Transplantation.* 1995;60(9): 1055–1056.
13. Gershon A, Takakashi M, Seward J. *Varicella vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. Pennsylvania: W.B. Saunders; 2004. Pp. 784–823.
14. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004;4(1):26–33. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00857-0.
15. Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(5):340–346. doi: 10.1056/NEJMc013211.
16. Centers for Disease Control and Prevention. *Varicella*. In: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2007. Pp. 175–196.
17. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, et al. The burden of herpes zoster: a prospective population based study. *Vaccine.* 2006;24(9): 1308–1314. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.026.
18. Schmader K, Gnann JW, Watson CP. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008; 197 Suppl 2:S207–215. doi: 10.1086/522152.
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Varicella Recommended vaccinations*. Available from:
20. Bonanni P, Gershon A, Gershon M, et al. Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implication for interval between 2 doses. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(7):e305–e313. doi: 10.1097/INF.0b013e31828b7def.
21. Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9925):1313–1324. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61461-5.
22. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):12–18. doi: 10.1097/01.inf.0000195626.35239.58.
23. Афонина Н.М., Михеева И.В. Эффективность вакцинопрофилактики ветряной оспы при различной тактике ее проведения // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2019. — № 1. — С. 29–36. [Afonina NM, Mikhayeva IV. Efficacy of vaccine prophylaxis of varicella using different tactics for its carrying out. *Epidemiology and infectious diseases*. 2019;(1):29–36. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2019.9.1.29-36.
24. Смирнова С.С. Ветряная оспа — угроза, которая всегда рядом / Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы»; Тюмень, 12–14 апреля 2018 г. [Smirnova SS. *Vetryanaya ospa — ugroza, kotoraya vsegda ryadom*. (Conference proceedings) Ezhegodnaya vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiyem spetsialistov po kontrolyu infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi «Novyye tekhnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike: ISMP, infektsii, parazitozy»; Tyumen', 2018 April 12–14. (In Russ.)]
25. Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: 10-year follow-up of a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):287–297. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30716-3.
26. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):132–137. doi: 10.1097/01.inf.0000109287.97518.67.
27. Baxter R, Ray P, Tran TN, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year prospective cohort study. *Pediatrics.* 2013;131(5): e1389–1396. doi: 10.1542/peds.2012-3303.
28. Halperin SA, Ferrera G, Scheifele D, et al. Safety and immunogenicity of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine given as a second dose in children up to six years of age. *Vaccine.* 2009; 27(20): 2701–2706. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.044.
29. Reisinger KS, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and varivax. *Pediatrics.* 2006;117(2):265–272. doi: 10.1542/peds.2005-0092.
30. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(11):1341–1349. doi: 10.4065/82.11.1341.
31. Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, et al. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr.* 2008;167(1):47–55. doi: 10.1007/s00431-007-0424-0.
32. Breuer J, Schmid DS. Varicella Oka variants and sequence variability in vaccine-related skin lesions. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S54–57. doi: 10.1086/522140.
33. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-11):1–36. doi: 10.1037/e547262006-001.



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2020 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2020». Посвящается 85-летию со дня рождения проф. И.М. Воронцова	28–29 февраля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	26–27 марта	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 марта	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: rychkova.nc@gmail.com
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	9 апреля	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Избранные вопросы детской гастроэнтерологии»	16 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение	Ижевск	Вихарева Елена Геннадьевна: avihareva@yandex.ru
XIV Всероссийский форум «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний»	24–25 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 апреля	Региональное отделение в Республике Северная Осетия-Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	17 мая	Башкирское республиканское отделение	Стерлитамак	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
VI Междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы врачебной практики. Марьямоль» (симпозиум «Современные аспекты педиатрии и неонатологии»)	6 июня	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru

Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	18–19 июня	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2020»	19–20 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Костромское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Кострома	Мавренкова Анна Николаевна: DetOtdel@mail.dzo-kostroma.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Калининградское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Калининград	Шуляк Галина Алексеевна: sekretar_terem@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	II полугодие	Курское региональное отделение	Курск	Горяинова Ирина Леонидовна: komezdrav@kursk.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Сентябрь	Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Новик Геннадий Айзикович: ga_novik@mail.ru
XII Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	25–26 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
I Всероссийский форум с международным участием «Антибиотикорезистентность — актуальная проблема педиатрии XXI века»	9–10 октября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	16–17 октября	Региональное отделение в Республике Татарстан	Казань	Мальцев Станислав Викторович: maltc@mail.ru
IV Научно-практическая конференция «Заболевания органов дыхания. Актуальные вопросы. Современные решения»	30 октября	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
XV Российский форум «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии»	6–7 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	7 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская образовательная научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	25 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
XII Всероссийская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	11–12 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

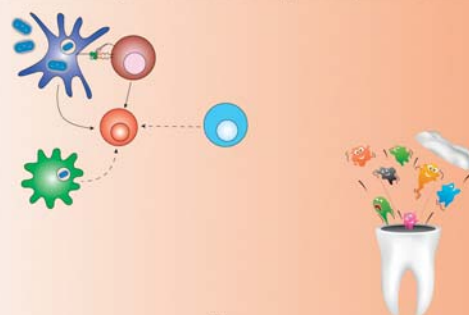
УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

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



Москва
ПедиатрЪ
2019

В первом разделе

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

Во втором разделе

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

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

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

Третий раздел

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

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

Ранее выпущенные книги серии





Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»

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



КРАПИВНИЦА У ДЕТЕЙ

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

В руководстве представлены актуализированные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. Приведены эпидемиологические данные, подробно рассмотрены особенности этиологии и патогенеза. Освещаются варианты течения болезни и патологических состояний, сопровождающихся развитием волдырей и/или ангиоотеков, а также этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены основанные на доказательной базе рекомендации по лечению и ступенчатая схема терапии. Даны рекомендации по проведению анализа эффективности терапии и оценке степени активности заболевания.

Руководство предназначено практикующим врачам-педиатрам, аллергологам-иммунологам, дерматологам, детским инфекционистам, ревматологам и студентам медицинских организаций высшего профессионального образования.



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

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

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 и клинических рекомендациях Союза педиатров России, полностью отражает текущие подходы к диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей согласно принципам доказательной медицины.

Книга предназначена для врачей аллергологов, педиатров, пульмонологов и ординаторов, обучающихся по специальности «педиатрия» и «аллергология и иммунология».

Издания для родителей



ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЕМ.

Советы для тех, кто хочет помочь, когда ребенку плохо

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

В данной брошюре описаны способы оказания первой помощи детям при неотложных состояниях, таких как потеря сознания, остановка дыхания и кровообращения, кровотечения, травмы, ожоги, отравления и др. Издание рассчитано на широкий круг читателей и будет полезно не только медицинским работникам, педагогам и родителям, но и подросткам с активной жизненной позицией. Оно позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Мы очень надеемся, что, изучив нашу книгу и став случайным свидетелем экстренной ситуации, и вы своими действиями спасете жизнь какому-то конкретному человеку.