



№ 3 (03) 2019  
СПЕЦВЫПУСК

# ПЕДИАТРИЯ

## СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

ОТ РЕДАКЦИИ

ЛЕКЦИЯ



Мария  
Александровна  
ШКОЛЬНИКОВА

Д.м.н., профессор, научный руководитель НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заведующий Центром нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева.

### Уважаемые коллеги!

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 22–24 октября 2019 года вновь объединит вокруг проблем детского здоровья врачей различных специальностей и преподавателей медицинских вузов. Педиатрия сегодня переживает очередной виток своего развития в связи с большим числом инноваций. Ускорились темпы снижения младенческой и детской смертности, в том числе за счет внедрения новых технологий, новых эффективных методов терапии и хирургии.

Особое внимание на конгрессе уделено наследственным болезням и генетическим технологиям. Появились новые возможности диагностики и лечения тяжелых наследственных заболеваний, сочетанных пороков развития, разработаны новые подходы к прогнозированию на основе генетических данных (типа и локализации мутаций) при болезнях соединительной ткани, почек, легких, нейродегенеративных заболеваниях, болезнях обмена, кардиомиопатиях и других. На повестке дня переход к персонализированной терапии, назначению таргетных препаратов. Возможности создания специфичных для пациента моделей с определением влияний на органы-мишени будут расширяться, и исправление генетических изменений при наследственных заболеваниях станет более реальным. Ведется активный анализ неструктурированной медицинской информации в разработке принципиально новых диагностических подходов и тактики лечения детей — цифровизация фенотипов.

Среди других важных проблем к обсуждению — отдаленные медико-биологические последствия влияния малых доз ионизирующей радиации, реформа медицинского образования и его качество. Пройдут семинары и тренинги, конкурс молодых ученых, будут вручены премии В.А. Таболина и И.М. Коварского.

Конгресс — это возможность в короткое время охватить основные тенденции развития и ощутить «пульс» современной педиатрии!

## Анафилаксия у детей раннего возраста

Термин «анафилаксия» начал использоваться медиками еще в 1902 году. Начиная с того времени, исследователи стали активно изучать различные аспекты данной нозологии. И если первоначально большое количество работ посвящалось в основном взрослым пациентам, то за последние 10 лет значительно увеличилось число публикаций, темой которых стала анафилаксия у детей. К сожалению, исследований в области этого заболевания у пациентов первого года жизни исключительно мало, хотя ряд особенностей развития анафилаксии характерен именно для этой возрастной группы.



Александр  
Николаевич  
ПАМПУРА

Д.м.н., руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Анафилаксия представляет собой остро развивающуюся аллергическую реакцию, которая возникает внезапно и может явиться причиной смерти. Сведения о распространенности и частоте эпизодов анафилаксии у детей раннего возраста крайне ограничены, и чем младше ребенок, тем меньше достоверной информации, посвященной этой проблеме. Знания об анафилаксии базируются на описании отдельных

клинических случаев, ретроспективном анализе регистров по тяжелым аллергическим реакциям отделений неотложной терапии.

Распространенность анафилаксии в общей детской популяции по результатам мета-анализов составляет 0,1 %. По нашим данным у 40 % детей с подтвержденной пищевой анафилаксией первый эпизод анафилактической реакции возникает в возрасте от 6 месяцев до 2 лет. Более того, следует учитывать, что приведенные показатели не могут в полной мере отражать подлинную картину. В связи с тем что многие эпизоды анафилактических реакций у детей возникают впервые, часть из них пропускается, что крайне затрудняет и искажает реальную распространенность. Вероятно, анафилаксия может развиваться с первых дней жизни ребенка, однако верификация диагноза в этом возрасте крайне затруднительна и в реальности полноценно установить диагноз можно у детей только двухнедельного возраста.

### ПРИЧИНЫ АНАФИЛАКСИИ

Наиболее частый триггер анафилаксии у детей раннего возраста — пищевая аллергия. Так, если у детей постарше пищевая аллергия выступает причиной не менее 50 % всех анафилактических реакций, то у малышей можно с высокой степенью вероятности говорить о 70–90 % случаев анафилаксии.

Стать причиной анафилаксии у детей может практически любая пища. Однако у пациентов первого года жизни в России особенно часто ее вызывает коровье молоко, на втором месте — аллергены куриного яйца. Сенсibilизация в этом возрасте к ряду аллергенов может развиваться при их поступлении в организм ребенка с грудным молоком матери, что в дальнейшем, даже при первом употреблении продукта, провоцирует развитие анафилаксии. По нашим данным у 58 % детей с пищевой анафилаксией системные реакции развивались уже при первом



## НОВОСТЬ

### Контакт с животными улучшает иммунитет

Исследование, проведенное в Университете штата Огайо, показало, что состав кишечной микрофлоры у детей, проживающих в сельской местности, гораздо разнообразнее, чем у городских. В своем эксперименте они получили доказательства того, что более здоровый кишечный микробиом способствует формированию устойчивости иммунной системы.

Ученые исследовали образцы фекалий 10 детей из штата Огайо (США) в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Из них 5 жили в селах рядом с сельскохозяйственными животными. Остальные 5 младенцев проживали в городских домах и с домашними животными не контактировали. Помимо этого, у детей имелись различия в характере питания: двое городских малышей находились на искусственном вскармливании, в то время как все сельские дети — на грудном.

Образцы выявили важные различия — в частности, разнообразие ми-

кробного состава и обилие полезных бактерий в кишечниках сельчан по сравнению с городскими жителями. Авторы ожидали подобного результата, учитывая постоянное общение детей с животными, а также факт, что «сельчане» не так зачищены на чистоте, как большинство американцев.

Предыдущие исследования выявили связь между характером сельской жизни и снижением случаев аллергии и астмы, что привело к появлению «гигиенической гипотезы». Она основана на предположении о том, что «сверхчистая» современная

жизнь привела к росту аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Учитывая роль микрофлоры кишечника в здоровье человека, ученые поставили цель изучить влияние различающегося по составу кишечного микробиома на развитие иммунной системы. Для этого фекальными трансплантатами, полученными у детей, колонизирован кишечник новорожденных свиней. Результаты показали, что более разнообразной кишечной микрофлоре сельчан соответствовало более устойчивое развитие иммунных клеток у животных.

## ЛЕКЦИЯ

## Анафилаксия у детей раннего возраста

«1 в жизни употреблении продукта. У детей в грудном возрасте возможны анафилактические реакции на различные смеси, при этом анафилаксию могут индуцировать как частично, так и высокогидролизные формулы. Анафилактические реакции возможны и на менее традиционные для этой группы пациентов продукты: редкие фрукты и овощи, семена (тыквы, кунжута, горчицы), различные виды мяса, продукты пчеловодства и т. д.

Одной из самых сложных и непредсказуемых ситуаций является анафилаксия, обусловленная провокацией аллергенами из скрытых источников, иногда не упомянутых в составе продукта. Доля таких анафилактических реакций среди детей пищевой анафилаксией составляет приблизительно 25–30 %. Более того, в ряде случаев родители невнимательно читают этикетки на продуктах питания, что ведет к развитию повторных эпизодов анафилаксии. Не стоит забывать о возможности случайного контакта ребенка с причинно-значимым продуктом. Например, вдыхание аэрозольных частиц пищи при ее кулинарной обработке, контакт кожи с аллергеном. Нередко эти реакции обусловлены контактом с рыбой/морепродуктами, молоком, яйцом, арахисом.

В то же время лекарственная анафилаксия у детей раннего возраста встречается редко, ее доля увеличивается с возрастом пациентов. Очень часто ее провоцируют антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Различные лекарственные препараты, содержащие остаточные количества пищевого аллергена, также могут вызывать анафилаксию.

Не менее важной причиной повышенного риска развития анафилаксии, особенно у детей младшего возраста, является вакцинация. Основная масса вакцин приходится на первые два года жизни, кроме того, именно в этот период осуществляется первое введение вакцин, что определяет отсутствие каких-либо анамнестических данных об их переносимости и риске развития нежелательных реакций. Частота анафилаксии составляет 1–1,5 случая на 1000000 доз для всех возрастных групп. В состав вакцин входят не только антигенные детерминанты, но и следовое количество различных компонентов, которые могут быть потенциальными аллергенами. Сенсибилизация, которая способна индуцировать анафилаксию при вакцинации, может развиваться как до использования вакцины, так и при первом или последующих ее введениях. К значимым индукторам анафилаксии можно отнести белок куриного яйца, противомикробные агенты и желатин. К примеру, белок куриного яйца присутствует в значимых количествах (мкг/мл) в вакцинах против желтой лихорадки, гриппа, ветряной оспы и бешенства, а также в импортных вакцинах против кори и эпидемического паротита. Этого количества может быть достаточно для развития анафилактической реакции у пациентов с анафилаксией к куриному яйцу. Противомикробные агенты, такие как неомицин, стрептомицин, канамицин и полимиксин В, могут присутствовать в следовых количествах в живых вирусных вакцинах, поэтому пациенты, имеющие в анамнезе анафилактические реак-

ции на данные антибактериальные препараты, не должны получать вакцины, содержащие эти компоненты.

В одной трети случаев причину анафилаксии идентифицировать не удается, и при наличии клинических критериев анафилаксии правомочен диагноз идиопатическая анафилаксия.

## ТЕЧЕНИЕ АНАФИЛАКСИИ

Как правило, анафилаксия характеризуется молниеносным развитием симптомов — за несколько секунд-минут, обычно в течение 2 часов после контакта с аллергеном. В свою очередь, их регрессия может происходить постепенно.

Различают несколько необычных форм анафилактических реакций: бифазная, продленная, отсроченная, пищевозависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой и т. д. У детей первых лет жизни они возникают крайне редко. Вместе с тем большое значение имеют аддитивные факторы, которые зачастую наблюдаются уже при первом эпизоде анафилаксии. Самыми значимыми из них в этом возрасте являются вирусные инфекции и прием НПВС.

Однако в ряде случаев некоторые из них могут быть полезными, хотя и не обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Так, рассматривается определение уровня общей триптазы в крови в течение 1–3 часов после появления симптомов анафилаксии. Этот метод информативен в случае лекарственной и инсектной анафилаксии, однако уровень триптазы редко значительно увеличивается в случае пищевой анафилаксии, даже если взятие крови проведено в оптимальные сроки. Более того, у детей раннего возраста интерпретация уровня триптазы имеет определенные сложности, так как ее базальный уровень исходно повышен.

Дифференциальная диагностика анафилаксии у детей первых лет жизни в значительной степени осложняется наличием возраст-зависимых и неспецифических симптомов. Например, необходимо учитывать возможность шока, возникающего при тяжелом течении ряда инфекционных заболеваний (инфекционный гастроэнтерит, менингит). Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями, для которых характерны схожие симптомы со стороны различных органов.

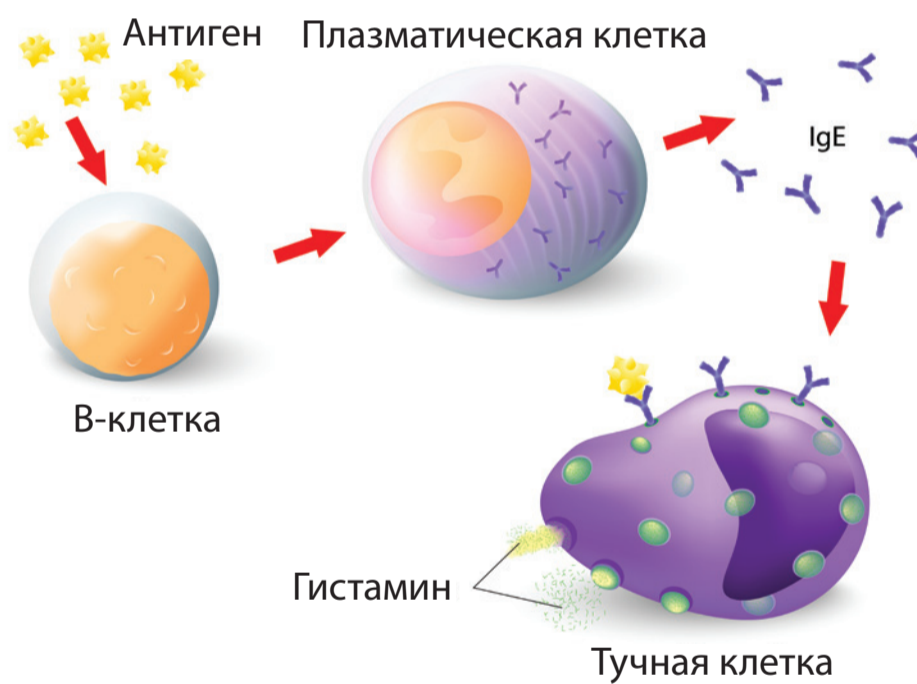
В дополнение к адреналину при купировании анафилаксии в максимально короткие сроки следует обеспечить подачу дополнительного кислорода, необходим контроль проходимости дыхательных путей, должна быть установлена и поддерживаться внутривенная катетеризация. При развитии гипотензии вводят коллоидные растворы из расчета 30 мл/кг в течение первого часа (под контролем показателей артериального давления). В данной ситуации терапия проводится в отделении реанимации с использованием внутривенного введения адреналина или допамина. По показаниям проводят искусственную вентиляцию легких. Агонисты 2-адренорецепторов применяются ингаляционно в качестве дополнительной меры, чтобы облегчить остаточный бронхоспазм, который не купировался после инъекции адреналина.

Применение H1-антигистаминных препаратов при анафилактической реакции может облегчить кожные проявления (крапивницу, ангиоотек, зуд). Однако они не влияют на респираторные и кардиологические симптомы, поэтому не являются препаратами выбора и ни в коей мере не способны заменить адреналин. При пероральном приеме действие указанных средств начинается по меньшей мере через 1–2 часа. H1-антигистаминные препараты первого поколения в обычных дозах способны вызвать седативный эффект и нивелировать ряд симптомов, что может препятствовать установлению диагноза анафилаксии. Кроме того, у детей младшего возраста применение этих лекарственных средств может привести к остановке дыхания. Значение глюкокортикоидов в терапии анафилаксии до настоящего времени не доказана.

В случае анафилаксии или подозрения на анафилаксию детям этой возрастной группы необходима госпитализация для проведения неотложной терапии и мониторинга симптомов не менее чем в течение суток. Аллергологическое обследование должно проводиться всем детям с подозрением на анафилаксию в аллергологических клиниках, имеющих опыт ведения таких больных. Выявление причинно-значимого аллергена анафилаксии — основной шаг в попытке создания оптимальной профилактики у конкретного пациента. Причинно-значимые факторы (пища, лекарственный препарат, укушение насекомым и т. д.), способные спровоцировать анафилаксию у конкретного ребенка, прописываются в паспорте аллергологического больного. Каждый родитель ребенка с анафилактическими реакциями в анамнезе должен быть тщательным образом осведомлен о диагнозе анафилаксии, особенностях клинической картины и плане экстренных действий, включающих введение адреналина.

Существующие особенности и нерешенные проблемы ведения детей раннего возраста, страдающих анафилаксией, значительно повышают их уязвимость. В связи с этим в настоящее время очевидна необходимость адаптации для таких пациентов клинических рекомендаций по диагностике и лечению анафилаксии, а также повышению информированности медицинского персонала об этом патологическом состоянии.

Список литературы находится в редакции.



## Анафилактическая реакция

На сегодняшний день для диагностики анафилаксии независимо от возраста пациентов используют клинические критерии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Вместе с тем симптомы анафилаксии у детей раннего возраста часто не интерпретируются, и, соответственно, диагноз не выставляется. Его установление затрудняет ряд обстоятельств: первый эпизод анафилаксии, наличие неярко выраженных и быстро исчезающих симптомов, отсутствие кожных проявлений. Маленькие дети не могут описать симптомы и активно предъявить жалобы, поэтому ряд субъективных проявлений (зуд, боль и т. д.) оценить невозможно. Тяжесть анафилаксии определяется по наиболее страдающей системе органов, однако эта оценка у детей в этом возрасте крайне затруднительна.

## ДИАГНОСТИКА

До настоящего времени не существует универсальных лабораторных показателей, способных с высокой вероятностью диа-

гностировать анафилаксию. Однако в ряде случаев некоторые из них могут быть полезными, хотя и не обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Так, рассматривается определение уровня общей триптазы в крови в течение 1–3 часов после появления симптомов анафилаксии. Этот метод информативен в случае лекарственной и инсектной анафилаксии, однако уровень триптазы редко значительно увеличивается в случае пищевой анафилаксии, даже если взятие крови проведено в оптимальные сроки. Более того, у детей раннего возраста интерпретация уровня триптазы имеет определенные сложности, так как ее базальный уровень исходно повышен.

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Лечение анафилаксии у детей раннего возраста полностью основывается на рекомендациях и принципах терапии анафилактических реакций у пациентов более старшего возраста. Адреналин является препаратом первого выбора, его рекомендуемая начальная доза составляет 0,01 мг/кг внутримышечно. При отсутствии эффекта от первой дозы повторное введение возможно через 5–10 мин.

# Инновационные технологии в области педиатрии



С 2001 года в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации проводится Российский конгресс с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». В нем ежегодно принимают участие более 3000 делегатов практически из всех регионов России, а также стран ближнего и дальнего зарубежья — Украины, Белоруссии, Казахстана, Азербайджана, Молдовы, Болгарии, Словакии, Великобритании, Китая, Италии, Ливана, Индии, Финляндии, Германии, США, Бельгии, Франции, Японии, Израиля и др.



**Александр  
Дмитриевич  
ЦАРЕГОРОДЦЕВ**

Д.м.н., профессор, советник ректора ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ



**Владимир  
Викторович  
ДЛИН**

Д.м.н., профессор, и.о. директора НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Большую часть делегатов конгресса составляют педиатры и узкие специалисты по 30 направлениям. В нем участвовали представители практически всех медицинских вузов Российской Федерации, активное участие в работе конгресса принимают студенты медицинских вузов Москвы. Конгресс входит в систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования, его участники получают баллы-кредиты, необходимые для прохождения аккредитации.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» — одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в повышение квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.



Регистрация участников XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

Высокий научный уровень конференций, симпозиумов, круглых столов, тематической выставки обеспечивает участие в них ведущих ученых страны — педиатров, детских хирургов, отоларингологов, стоматологов и многих других специальностей с привлечением зарубежных ученых — специалистов в области детских болезней. Конгресс — школа для врачей общей практики, участковых педиатров, врачей стационаров и узких специалистов: неврологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, кардиологов, нефрологов, аллерги-

логов, детских хирургов, отоларингологов, стоматологов и многих других. Много нового узнают на конгрессе и организаторы здравоохранения.

Научная программа Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» всегда включает в себя результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

Все эти годы на конгрессе работает тематическая выставка, на которой представляют свою продукцию ведущие российские и зарубежные компании — производители лекарственных средств, медицинской техники и детского питания.

Традиционно на торжественных открытиях конгресса вручаются памятные знаки и именные премии за выдающийся вклад в развитие отечественной педиатрии. Лауреатами премии имени академика Ю.Е. Вельтищева были проф. Игнатов М.С., проф. Балева Л.С., проф. Юрьева Э.А., проф. Рошаль Л.М., проф. Розина Н.Н., академик РАН, проф. Баранов А.А., проф. Дементьева Г.М., проф. Юров Ю.Б., проф. Найговзина Н.Б., проф. Байбарина Е.Н., д. м. н. Семячкина А.Н.

Конгресс открывается пленарным заседанием, на котором ведущие ученые и организаторы здравоохранения представляют направления развития медицинской науки, современные тенденции в организации работы детских клиник. В рамках конгресса регулярно проводятся сателлитные мероприятия: симпозиумы, научно-практические конференции по пульмонологии, нефрологии, гастроэнтерологии, кардиологии, неврологии, клинической генетике и другим направлениям медицины, различные по тематике научно-практические школы, круглые столы, мастер-классы, симпозиумы. На каждом конгрессе ведущие профессора читают лекции по актуальным проблемам педиатрии. Особое внимание на многих мероприятиях конгресса уделяется вопросам диагностики и лечения орфанных заболеваний.

Все эти годы в рамках конгресса регулярно проходит научно-практическая конференция «Отдаленные медико-биологические последствия влияния малых доз ионизирующей радиации в поколениях детей, рожденных от облученных родителей». Она посвящена актуальной на сегодня проблеме — влиянию ионизирующего излучения на здоровье детей I, II и III поколений. В работе конференции в последние годы принимают активное участие коллеги из Японии.

В течение 8 лет проводится Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы нервно-мышечных заболеваний», на которой обсуждаются новейшие методы диагностики и терапии нервно-мышечных заболеваний у детей.

Последние годы в рамках конгресса проводится Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неотложной педиатрии», которая нацелена на совершенствование знаний врачей-пе-

диатров по оказанию помощи детям в критических состояниях и внедрение современных алгоритмов неотложной помощи в практику здравоохранения. Теоретические знания, полученные на этой конференции, можно закрепить в рамках симуляционного тренинга.



Приветственное слово участникам Конгресса от директора департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е.Н. Байбариной.

В рамках конгресса постоянно проводится научно-практическая конференция «ЛОР-патология в практике врача-педиатра», на которой представляются современные технологии диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов у детей, в том числе и раннего возраста, и роль врача-педиатра в раннем выявлении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов.

В рамках конгресса регулярно проводится конкурс молодых ученых — педиатров и стоматологов с вручением дипломов и именных премий В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

Материалы конгресса публикуются в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» предоставляет практическим врачам возможность непосредственного общения с ведущими специалистами, учеными, организаторами здравоохранения, представителями Министерства здравоохранения РФ.

Несомненно влияние конгресса не только на повышение квалификации врачей и научных кадров, повышение качества научных исследований, но и на совершенствование технического оснащения педиатрической службы. Во многих регионах страны внедрены новые мини- и малоинвазивные технологии по лечению хирургических, урологических и травматических заболеваний у детей, в том числе раннего возраста, позволившие в несколько раз сократить длительность стационарного и восстановительного лечения, снизить частоту инвалидизации.

В последние годы отмечаются положительные тенденции в повышении качества



Пленарное заседание XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Профессор М.А. Школьников представляет лауреатов премии академика Ю.Е. Вельтищева за 2015-2017 гг.

Важное место в работе конгресса занимает организация школ по различным аспектам педиатрии. За эти годы были проведены школы по гепатологии, «Детская панкреатология в актуальных вопросах», «Новый взгляд на старые проблемы в детской гастроэнтерологии», «Биологическая обратная связь в педиатрической практике» и школа практического педиатра «Ургентные состояния в педиатрии», школа-семинар «Жизнь после травмы — путь домой».

медицинской помощи детям, в снижении детской, особенно перинатальной, смертности. Можно думать, что наряду с эффективной работой Министерства здравоохранения РФ, организаторов здравоохранения регионов и субъектов РФ и детских врачей важную роль в этом играет и Российский конгресс, посвященный внедрению инновационных технологий в практику педиатров, детских хирургов и врачей многих других специальностей.

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

## Синусовая брадикардия и СССУ у детей

По современным представлениям, в основе синдрома слабости синусового узла лежат дегенеративные изменения, развитие которых зависит от генетической предрасположенности, изменений со стороны вегетативной нервной системы, индивидуальной чувствительности к различным повреждающим факторам. В большинстве случаев первым проявлением синдрома слабости синусового узла у детей может являться синусовая брадикардия.



Мария Александровна ШКОЛЬНИКОВА

Д.м.н., профессор, научный руководитель НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заведующий Центром нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева.



Екатерина Борисовна ПОЛЯКОВА

К.м.н., старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, врач функциональной диагностики Центра нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Синусовая брадикардия — это уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) относительно нормальных значений. Поскольку синусовая брадикардия у каждого человека может проявляться как нормальная реакция на определенные события — сон, отдых, плавание и другие, необходимо различать физиологическую и патологическую синусовую брадикардию. Патологическая брадикардия возникает при поражении основного водителя ритма в сердце — синусового узла и угнетении его функции. Прогрессируя, нарушение деятельности синусового узла может привести к полному отказу основного водителя ритма и активизации в сердечной мышце дополнительных резервных источников ритма — как правило, в предсердиях. С возрастом нарушение функции синусового узла может стать основой очень серьезных расстройств ритма, например фибрилляции предсердий.

Синусовая брадикардия — проблема крайне актуальная в связи с высокой ее распространенностью в детском возрасте: урежение ритма сердца ниже должностных значений обнаруживается у 3,5 % здоровых школьников. Зачастую наличие брадикардии требует исключения вегетативного дисбаланса с повышением активности одного отдела вегетативной нервной системы (парасимпатического) относительно другого (симпатического), что наблюдается, например, у спортсменов. Но брадикардия также может быть первым проявлением такого тяжелого заболевания, как синдром слабости синусового узла (СССУ). В детской популяции до 30 % всех аритмий составляет СССУ, при этом он сопряжен с высоким риском внезапной сердечной смерти за счет длительной асистолии или брадикардии, сопровождающихся снижением сердечного выброса и сердечной недостаточностью. Различные признаки СССУ на стандартной электрокардиограмме могут быть выявлены у 2 % практически здоровых детей.

Наибольший интерес в настоящее время вызывают генетически обусловленные

брадикардии, которые возникают при нарушении работы ионных или межклеточных каналов в результате различных мутаций. Вторым направлением актуальных научных исследований является изучение аутоиммунных механизмов развития СССУ. К потенциальным антигенам-мишеням для антикардиальных антител относятся внутриклеточные структурные белки (кардиомиозин I, актин и др.), клеточные рецепторы (b1-адренорецепторы, M2-холинорецепторы) кардиомиоцитов.

Часто брадикардия у детей с СССУ является случайно или при обследовании по поводу обмороков (синкопе), являющихся самым частым клиническим проявлением СССУ. Предсинкопальные и синкопальные состояния значительно снижают качество жизни пациентов, заболевание может потребовать имплантации электрокардиостимулятора. Дополнительные сложности представляет тот факт, что синкопальные состояния у одного и того же пациента могут быть обусловлены различными причинами. Несмотря на то что у детей наиболее часто развиваются рефлекторные синкопе, безопасные в прогностическом плане, аритмогенный генез обмороков также вероятен и требует исключения.

#### ДИАГНОСТИКА

На начальном этапе диагностики выявление брадикардии возможно при аускультации или регистрации стандартной ЭКГ. Брадикардией в различных возрастных группах традиционно считается снижение ЧСС на стандартной ЭКГ ниже 5-го или 2-го перцентиля возрастного распределения ЧСС. Также эффективным методом диагностики СССУ является Холтеровское суточное мониторирование (ХМ) ЭКГ. Важная роль в ранней диагностике и прогнозировании СССУ принадлежит оценке допустимых значений минимальной ЧСС при ХМ. Степень снижения средней ЧСС в дневное и ночное время позволяет дифференцировать патологическую и физиологическую брадикардию. Для физиологической брадикардии характерно снижение ЧСС только в ночное время, в то время как средняя дневная и средняя суточная ЧСС остаются в пределах нормы. У детей с СССУ паузы сердечного ритма при проведении ХМ, как правило, превышают допустимые значения, что является важным диагностическим и прогностическим критерием. Так же как и ЧСС, продолжительность пауз ритма по данным ХМ является определенным диагностическим ориентиром и оценивается с учетом возраста ребенка.

На ЭКГ детей с СССУ помимо синусовой брадикардии могут быть широко представлены различные наджелудочковые тахикардии (наджелудочковые тахикардии, фибрилляция предсердий), одиночные или парные экстрасистолы. Сочетание брадикардии с феноменом укороченного интервала PQ, обмороками и наличием в семейном анамнезе случаев внезапной смерти в молодом возрасте требует исключения других видов жизнеугрожающих тахикардий. Для дифференциальной диа-

гностики применяются дополнительные ЭКГ-пробы. Простейшей нагрузочной пробой является активный ортостаз и \или 10 приседаний при снятии стандартной ЭКГ покоя. В норме при проведении минимальной физической нагрузки ЧСС увеличивается на 10–15 % от исходных значений. Для проведения у детей пробы с динамической (дозированной) физической нагрузкой предпочтение отдается наиболее физиологичной пробе — тредмил-тесту. Максимальная ЧСС в ответ на нагрузку у здоровых детей и подростков достигает 180–190 уд. в минуту. Если синусовая брадикардия связана с повышением активности парасимпатической системы, то прирост ЧСС более выражен. Критерием наличия СССУ при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой у детей может быть максимальное значение ЧСС в ответ на нагрузочную пробу менее 180 уд. в минуту, а также неадекватное снижение ЧСС при ее прекращении.

Дополнительно для оценки влияния вегетативной нервной системы применяется активная клиноортостатическая проба. Нормальная реакция ЧСС на длительный ортостаз проявляется повышением ее на 20–40 % от исходной. При проведении пробы с атропином для устранения избыточного влияния парасимпатических влияний на ритм сердца относительный прирост ЧСС должен составлять не менее 30 % от исходных значений.

**СССУ составляет до 30 % всех аритмий в детской популяции, сопряжен с высоким риском внезапной сердечной смерти за счет длительной асистолии или брадикардии, сопровождающихся снижением сердечного выброса и сердечной недостаточностью.**

Эхокардиография с доплеровским анализом и цветным картированием у пациентов с СССУ проводится для исключения органической патологии сердца и выявления признаков аритмогенной дисфункции миокарда.

В диагностике СССУ также могут быть применены электрофизиологические исследования: малоинвазивное исследование — чреспищеводная электро-стимуляция и инвазивная методика внутрисердечного электрофизиологического исследования. Однако наличие нормальных значений электрофизиологических показателей, полученных даже с дополнительным устранением вегетативных влияний, не позволяет окончательно исключить наличие СССУ. В некоторых источниках изменение электрофизиологических свойств синусового узла по данным электрофизиологического исследования у детей с обмороками также относилось к показаниям для имплантации ЭКС, однако в настоящее время в рекомендациях оно не упоминается.

Все вышеперечисленные методики диагностики брадикардии и СССУ включены в клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ и полностью представ-

ные на сайте Ассоциации детских кардиологов России <https://cardio-rus.ru/> в одноименном разделе.

#### ЛЕЧЕНИЕ

При высокой представленности замещающего гетеротопного ритма с высокой ЧСС и присоединении аритмогенной дисфункции миокарда у детей с одним из вариантов СССУ — синдромом тахи-, брадикардии — может потребоваться проведение антиаритмической терапии под контролем ЭКГ и ХМ. В лечении пациентов с СССУ может быть применена стимулирующая вегетотропная терапия с широким спектром действия. Применяется комплекс препаратов адаптогенов и лекарственных средств с ноотропоподобным действием, имеющих также периферический симпатомиметический эффект (настойка женьшеня, элеутерококка, пиритинол, метаболитические и мембраностабилизирующие лекарственные средства — коэнзим Q10), препараты карнитина. Как результат — стимулируются окислительно-восстановительные процессы, повышается устойчивость к гипоксии. Стимуляция симпатического отдела вегетативной нервной системы вегетотропными препаратами тормозит прогрессирование синдрома и в большом количестве случаев на ранних этапах СССУ сопровождается восстановлением нормального ритма.

Терапия, стимулирующая нейрогуморальные симпатические влияния на сердечный ритм, оправдана у пациентов с сопутствующими вегетативными дисфункциями, которые подтверждены перечисленными выше методами исследования.

Эффективный метод коррекции ритма у пациентов с высокой степенью нарушения функции СССУ — имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Решение о необходимости и сроках имплантации кардиостимулятора, а также о выборе режима стимуляции принимается индивидуально, значение имеет и возраст ребенка. Показаниями к имплантации ЭКС у детей с доказанным СССУ в настоящее время являются симптомная синусовая брадикардия с ЧСС в покое менее 40 уд./мин и паузы сердечного ритма более 3 сек. (возникающие спонтанно и сопровождающиеся головокружениями или потерей сознания), а также нарушение времени восстановления функции синусового узла, выявленное при помощи чреспищеводной стимуляции предсердий или при проведении инвазивных исследований сердца. Имплантация ЭКС показана всем детям с СССУ, перенесшим внезапную жизнеугрожающую остановку сердечного ритма.

# Гены под прицелом

Появление новых методов диагностики и инновационных таргетных препаратов расширяет возможности персонализированной терапии. О подходах к лечению солидных опухолей у детей рассказывает д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ Денис Юрьевич Качанов.

— Какие на сегодняшний день существуют подходы к лечению солидных опухолей у детей?

— Сольидные опухоли у детей — это крайне разнородная группа заболеваний, включающая большое количество различных нозологических форм. Для большинства из них предложены клинические протоколы лечения, клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов онкологов России под руководством президента общества академика А.Г. Румянцева занимается разработкой клинических рекомендаций по основным наиболее часто встречающимся видам солидных злокачественных новообразований детского возраста. Как правило, большинство схем лечения включает комбинированный подход, под которым подразумевается сочетание стандартных и хорошо изученных методов, таких как химиотерапия с использованием цитостатических препаратов, хирургическое лечение и в ряде случаев — лучевая терапия.

— С какими сложностями приходится сталкиваться, занимаясь лечением больных?

Основная сложность солидных опухолей заключается в том, что существует множество нозологических форм и редких опухолей, для которых стандарты лечения не разработаны. Сделать это практически невозможно, учитывая весьма небольшое число случаев заболеваний. Лечение новообразований требует привлечения мультидисциплинарной команды высококвалифицированных специалистов. В ее состав должны входить опытные патологи, молекулярные генетики, детские хирурги, лучевые терапевты, специалисты по визуализации, детские онкологи. К сожалению, при многих солидных новообразованиях отдаленный прогноз остается неблагоприятным.

— Но в последние годы возможности онкологии стали заметно шире.

В первую очередь это связано с совершенствованием методов молекулярно-генетического профилирования опухоли, появлением возможности на более глубоком уровне понимать механизмы, лежащие в основе канцерогенеза при каждом виде опухоли. Необходимо особо отметить применение инновационных методов лечения, которые стали доступны благодаря персонализированной медицине и таргетной терапии. Под этими терминами подразумеваются современные методы, в основе которых лежит механизм выявления в опухоли определенных мишеней, которые могут быть заблокированы с использованием, как правило, малых молекул, специфических ингибиторов. Эти методики позволяют достичь несколько целей. Во-первых, помочь в постановке диагноза. При многих опухолях в наши дни проведение молекулярно-генетических исследований стало стандартом. Они могут подтвердить мнение патолога и дать детскому онкологу большую уверенность в поставленном диагнозе. Во-вторых, выявленные изменения могут стать мишенями для направленной таргетной терапии. Сейчас стали широко проводиться исследования, которые позволяют охарактеризовать молекулярно-генетический профиль конкретного пациента при рецидиве заболевания. Это необходимо для выявления у него потенциальных мишеней для таргетной терапии.

— Насколько успешны эти исследования?

— В педиатрической практике эти исследования только начаты. Существуют определенные опухоли детского возраста, при которых молекулярное профилирование может приводить к значительному успеху таргетной терапии. В частности, наш центр уже несколько лет совместно с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводит исследование воспалительных миофибробластических опухолей. При этой патологии могут быть выявлены определенные мишени и использованы варианты таргетной

терапии для больных, которым до этого или требовались расширенные, потенциально калечащие хирургические вмешательства, например удаление всего легкого целиком при его поражении, или операция была вообще невозможна. Для пациентов, у которых нет других доказанных вариантов куративного лечения, подобный подход может быть оправдан. В настоящее время и в Соединенных Штатах Америки, и в ряде стран Европы начаты клинические исследования, в рамках которых у пациентов с рецидивами, с рефрактерным течением злокачественных новообразований детского возраста проводят углубленный молекулярно-генетический анализ с целью выявления потенциальных мишеней для таргетной терапии. Некоторые работы показали, что более чем у 50 % пациентов выявляются те или иные мишени, которые могут потенциально служить основанием для назначения подобной терапии. Разумеется, делать долгосрочные выводы об эффективности этих программ рано, поскольку они только начаты.

— Поиск дефектного гена поможет найти мишень, на которую можно будет воздействовать?

— Все зависит от вида опухоли и от того, что конкретно требуется найти. Есть опухоли, например, при которых могут быть выявлены изменения хромосом. Их обнаружение может подтвердить диагноз и служить основанием для назначения терапии.

Существует несколько лабораторий, которые занимаются изучением молекулярно-генетического профиля при злокачественных новообразованиях у детей. В нашем центре создана специальная лаборатория, которая будет сфокусирована на солидных опухолях детского и подросткового возраста.

Одним из ключевых направлений деятельности нашего центра является изучение опухолей у детей раннего возраста. У нас есть уникальные возможности госпитализации



и лечения детей с момента рождения, что позволяет осуществлять лечение целого ряда новообразований с достаточно хорошо изученным молекулярно-генетическим профилем. В частности, к этим опухолям относятся инфантильная фибросаркома и врожденная мезобластная нефрома. Эти две опухоли имеют идентичные молекулярно-генетические события с перестройками генов NTRK. Часто заболевания протекают агрессивно, в то время как их лечение может быть затруднено распространенностью опухолевого процесса. В настоящее время в мире появилась возможность проведения таргетной терапии у этих пациентов. По имеющимся данным, при подтвержденной перестройке генов NTRK вероятность ответа на лечение может варьировать от 75 до 90 %, что делает его крайне привлекательным, в частности, для пациентов, не ответивших на стандартную терапию.

— Какие Вы видите перспективы персонализированной медицины?

— Полагаю, что в нашей стране — это повышение доступности молекулярного профилирования детских опухолей. Наш центр является флагманом в этом направлении, имеет уникальные диагностические возможности для проведения практически любых молекулярно-генетических исследований. Также необходимо более тщательное изучение механизмов противоопухолевого иммунного ответа. Помимо этого, будущее, вероятно, связано с использованием комбинированных подходов. Это продемонстрировано, например, при меланоме кожи у взрослых, но подобные модели, видимо, будут использоваться шире, поскольку опухоли — сложно устроенные механизмы, и зачастую блокирование какого-либо одного сигнального пути абсолютно недостаточно для того, чтобы остановить опухолевый рост.

Подготовил Олег Феофилактов

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ



Транслокации с участием генов NTRK могут приводить к синтезу химерных белков и активации онкогенных каскадов внутри клетки<sup>1</sup>



Транслокации NTRK обнаружены при многих типах опухолей, в том числе в детской онкологии<sup>2</sup>



«Рош» открывает возможности таргетной терапии опухолей с транслокациями NTRK в детской онкологии<sup>3</sup>



Транслокации NTRK могут быть выявлены при использовании стандартных методов тестирования и комплексного геномного профилирования FOUNDATION ONE®CDx

1. Amatu A, et al. ESMO Open. 2016; 1:e000023. 2. Cocco E, et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2018;15:731-47. 3. NCT02650401. 4. Sigal D et al. Oncotarget. 2018 Nov 9;9(88):35809-35812 RU/FAON/1909/0052



ИНФАНТИЛЬНАЯ  
ФИБРОСАРКОМА

САРКОМА

МЕЗОБЛАСТИЧЕСКАЯ  
НЕФРОМА

МЕЛАНОМА

РАК ЩИТОВИДНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

ГЛИОМА

ГЛИОБЛАСТОМА



Узнайте о передовых разработках в борьбе с раком.

Напишите нам.

Актуальная, оперативная, основанная на доказательствах информация о препаратах компании «Рош».

Направьте запрос на адрес:

[moscow.medinfo@roche.com](mailto:moscow.medinfo@roche.com)

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

## ОПЫТ

# Туберозный склероз

Несмотря на то что туберозный склероз сам по себе не относится к онкологическим заболеваниям, для него характерно развитие различных новообразований. Именно это становится причиной неблагоприятного исхода заболевания.



Марина Юрьевна ДОРОФЕЕВА

К. м. н., ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Туберозный склероз (ТС) — полисистемное, генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и с варибельной экспрессивностью. Мутации в генах *TSC1* (кодирует белок *гамартин*) и *TSC2* (кодирует белок *туберин*) вызывают активацию пути сигнальной передачи mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, англ. mammalian target of rapamycin). В результате активации mTOR происходит усиление роста и пролиферации клеток, а также активация ангиогенеза, что приводит к развитию опухолей (гамартом).

ТС не является онкологическим заболеванием, однако для него характерно образование опухолей в разных органах и тканях человеческого тела. Именно рост опухолей, несмотря на их доброкачественный характер, вызывает инвалидизацию пациентов и приводит к летальному исходу заболевания. Доброкачественные опухоли (гамартомы) могут появиться в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт.

## Клинические диагностические критерии туберозного склероза (по данным 2012 г.)

### Клинические согласованные рекомендации по диагностике туберозного склероза: большие и малые критерии

Несомненный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия.

Возможный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий.

Для несомненного диагноза достаточно наличие только выделенной мутации *TSC1* или *TSC2*.

Большие критерии <sup>1,2</sup>	Малые критерии <sup>1,2</sup>
Гипопигментные пятна (≥3) не менее 5 мм	Пятна типа «конфетти» на коже
Ангиофибромы лица (≥3) или фиброзные бляшки на голове	Дефекты эмали зубов (≥3)
Околоногтевые фибромы (≥2)	Фибромы полости рта (≥2)
Участки «шагреновой кожи» или множественная коллагенома	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамартомы сетчатки	Множественные кисты почек
Кортикальная дисплазия (≥3) *	Нечечечная гамартома
Субэпендимальные узлы (≥2)	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) **	
Ангиомиолипому почек (≥2) **	

\* Сюда входят туберы и радиальные миграционные тракты.

\*\* Сочетание этих двух больших критериев, ЛАМ и ангиомиолипому без других признаков ТС недостаточно для окончательного диагноза.

<sup>1</sup>Roberts S.L. *TS Alliance Magazine: Perspectives*. 2013; 129: 6–8.

<sup>2</sup>Krueger D.A. and Northrup H. Presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting, Nov 30 — Dec. 4, 2012. San Diego, CA.

Около 96 % пациентов с ТС имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90 % — выявляются изменения в головном мозге, 80–85 % — страдают эпилепсией, у 80 % — выявляется патология почек, у 50 % — гамартомы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва.

Частота ТС составляет 1:10000 населения (у новорожденных — 1:6000). В мире насчитывается более 1 млн пациентов с ТС. В России расчетное число пациентов с ТС составляет 17000.

### ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Диагностика ТС не представляется сложной, если врач имеет четкие представления о его клинических проявлениях и основывается на сочетании клинических симптомов и признаков, выявляемых при дополнительном лабораторном обследовании. Фенотип пациента с ТС зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст пациента также играет важную роль, т.к. разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды. Однако большое количество клинических признаков ТС, варибельность фенотипа, тот факт, что манифестация признаков зависит от возраста пациента, затрудняют диагностику заболевания.

В 2012 году на Международной консенсусной конференции по туберозному склерозу были пересмотрены критерии постановки диагноза заболевания (Northrup H., Krueger D.A., 2013). В соответствии с консенсусом можно сформулировать диагноз ТС как «несомненный» или «возможный» в зависимости от наличия или отсутствия так называемых первичных (больших)

или вторичных (малых) клинических симптомов. Несомненный диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 и более вторичных признаков; возможный диагноз — на основании наличия 1-го первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков. Подтвержденная патогенная мутация *TSC1* или *TSC2* является главным критерием, достаточным для постановки диагноза ТС. Ниже приведены первичные и вторичные признаки (см. табл.).

При выявлении у пациента ТС рекомендуется проводить определенные диагностические процедуры для полного представления о степени выраженности заболевания. В обязательный перечень таких исследований при выявлении признаков ТС включена магнито-резонансная томография мозга. Электроэнцефалограмма обязательно проводится при наличии у пациента эпилептических судорог либо при выявлении рабдомиома сердца пренатально или у новорожденных, чтобы не пропустить эпилептическую активность. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек проводится всем пациентам с впервые диагностированным ТС. Нарушения ритма сердца могут регистрироваться при рождении или появляться в течение жизни пациентов из-за наличия рабдомиома сердца. Электрокардиограмма и эхокардиограмма обязательно проводятся при первичном обследовании. Полный осмотр кожных покровов необходим при первичном обследовании для выявления кожных признаков заболевания и дальнейшего динамического наблюдения за ними. После подтверждения диагноза туберозный склероз в детском возрасте обязателен постоянный контроль за нейропсихологическим и умственным развитием ребенка.

Пациенты с ТС должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением. Ангиомиолипому почек, гигантоклеточные астроцитомы, осложнения со стороны легких и сердца могут приводить к тяжелым последствиям и гибели больных. Важно отметить, что при подозрении на ТС пациент должен быть обследован у различных специалистов для исключения/подтверждения патологии различных внутренних органов. Рекомендуется проводить магнито-резонансное исследование головного мозга всем пациентам в возрасте до 2 лет и далее ежегодно при наличии клинических симптомов или субэпендимального узла или гигантоклеточной астроцитомы у отверстия Монро. При отсутствии клинических проявлений или нейрорадиологических признаков риска развития гигантоклеточной астроцитомы МРТ-исследование головного мозга рекомендуется проводить каждые 2 года до достижения 20 лет. В старшем возрасте развитие гигантоклеточных астроцитом менее вероятно, но возможно, в связи с чем исследование следует проводить с интервалом в 3 года.

Ультразвуковое исследование почек рекомендуется проводить пациентам каждые 1–3 года. МРТ и КТ-исследования почек проводятся при развитии осложнений со стороны почек (кровоотечение, подозрение на малигнизацию опухолей). После 6 лет эхокардиограмма проводится только по клиническим показаниям, т.к. рабдомиома сердца имеют тенденцию к регрессу в течение первых лет жизни. Компьютерная томография легких проводится взрослым женщинам при нарушении функции легких.

### ОТ ДИАГНОСТИКИ — К ПРОФИЛАКТИКЕ

В мировой практике профилактика заболевания сводится к пренатальной диагностике ТС. При спорадическом ТС риск повторного рождения больного ребенка составляет 2 %, при наследственном — 50 %. Поэтому при подозрении на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников) генетическую диагностику туберозного склероза необходимо проводить еще при планировании беременности. Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение ЭхоКГ на сроках 20–24 недель беременности для исключения рабдомиома сердца.

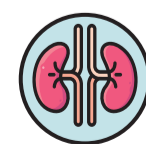
### ТРИ ПРИЧИНЫ ФАТАЛЬНОГО ИСХОДА

Существуют три основных причины летальности при ТС-прогрессировании субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипому в почках, а также развитие специфического поражения легких — лимфангиолейомиоматоза.



Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА) встречаются у 20 % пациентов, локализируются у отверстия Монро, растут

медленно, но при росте вызывают облитерацию отверстий и развитие прогрессирующей гидроцефалии, от которой пациент может погибнуть. Оптимальным методом лечения является радикальное удаление СЭГА. Опухоли бывают двусторонними, иногда они локализованы глубоко и неудобны для нейрохирургического вмешательства, в ряде случаев СЭГА могут рецидивировать после резекции. Существуют пациенты с СЭГА, у которых нейрохирургическое лечение либо не показано, либо не осуществляется радикально в силу тех или иных причин.



Ангиомиолипому почек (АМЛ) встречаются примерно у 80 % пациентов. Они имеют обильную аномальную васкуляризацию и чре-

ваты разрывом сосудов и ретроперитонеальным кровоотечением. Стандартной профилактической мерой является эмбо-

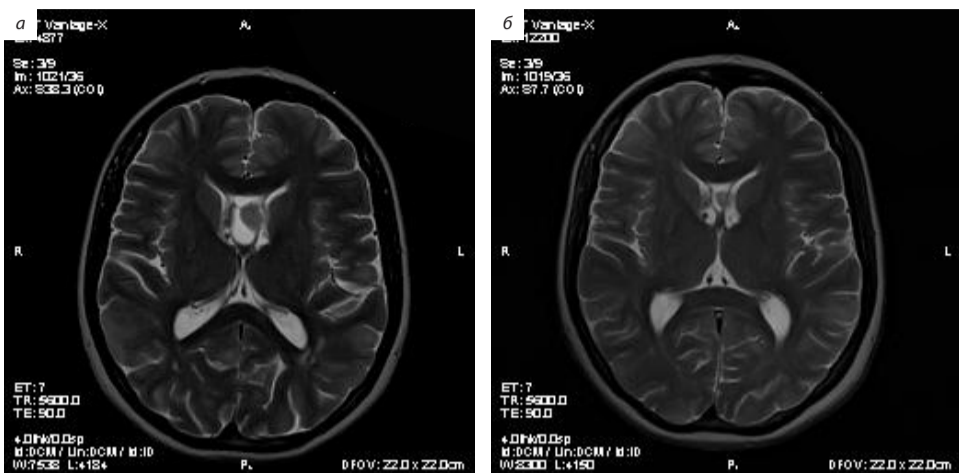


Рис. 1. Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома: а — до лечения эверолимусом (EXIST-2, 1-й визит); б — на фоне терапии эверолимусом (EXIST-2, завершающий визит).

лизация сосуда наиболее крупной ангиомиолипомы. При ТС АМЛ множественные и выявляются в обеих почках, процедура эмболизации болезненна и часто протекает с осложнениями. Кроме того, эмболизация практически не используется с данной целью в Российской Федерации. При развитии кровотечения общепринятой тактикой является резекция по крайней мере части почки (иногда удаляют и всю почку целиком). Но после проведенной операции продолжает ухудшаться функция почек, а также продолжается рост АМЛ в оставшейся ее части, что может привести к необходимости трансплантации почки.



Тот же неуклонный процесс прогрессирования с потерей функций и необходимостью пересадки органа в итоге характерен

и для специфического поражения легких — лимфангиолейомиоматоза (ЛЯМ), который встречается преимущественно у взрослых с ТС. Предполагается, что аномальные клетки из АМЛ по лимфатическим путям мигрируют в легкие пациентов с ТС и, оседая в них, вызывают развитие кист и формирование дыхательной недостаточности.

**ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ**

С 2009 года сотрудники Института педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева непрерывно участвуют в мультицентровых международных клинических исследованиях препарата эверолимус, благодаря которым в 2012 году он был зарегистрирован в России, для лечения осложнений туберозного склероза. Проведенные исследования EXIST-1, EXIST-2 и EXIST-3 показали:

- эверолимус продемонстрировал хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении СЭГА и АМЛ, а также эффективность в лечении фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированных с туберозным склерозом;
- кроме сокращения объема СЭГА и АМЛ, снижения числа эпилептических приступов или полного их купи-

рования эверолимус вызывает сокращение площади кожных проявлений заболевания;

- частота новых побочных эффектов со временем уменьшается.

Эверолимус зарегистрирован в Российской Федерации для использования по трем показаниям:

1. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов старше 1 года при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли диаметром  $\geq 1$  см.

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management) назначение эверолимуса при СЭГА показано при:

- наличии противопоказаний к хирургическому лечению (противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство);
- невозможности радикального удаления опухоли;
- атипичной локализации опухоли;
- особом расположении опухоли, когда операция может привести к осложнениям;
- агрессивном росте опухоли;
- возобновлении роста опухоли после уже проведенной резекции;
- отказе от проведения операции.

2. Ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом, диаметром 3 см и более у пациентов 18 лет и старше.

3. Эпилепсия (фармакорезистентная), ассоциированная с туберозным склерозом, у пациентов старше 2 лет.

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева мультидисциплинарная команда врачей более 20 лет наблюдает пациентов с ТС из различных регионов России.

Диагностика ТС за последние годы претерпела значительные изменения: молекулярно-генетические исследования дают возможность семьям пациентов с туберозным склерозом планировать рождение

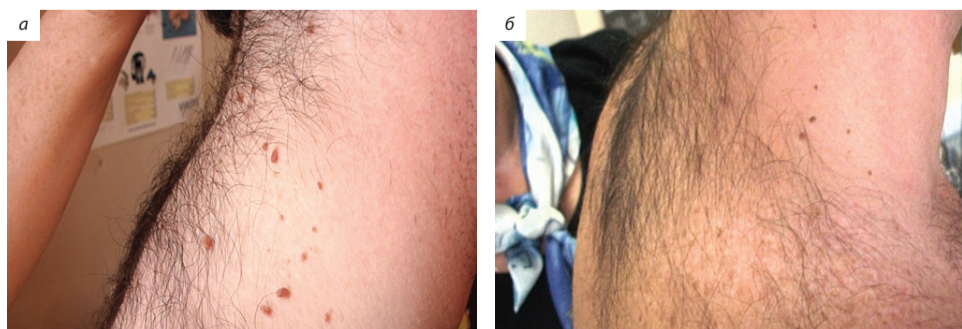


Рис. 2. Мягкие фибромы в области шеи у пациента 0401-00007: а — до лечения эверолимусом (EXIST-2, 1-й визит); б — на фоне терапии эверолимусом (EXIST-2, 168-я неделя лечения).

здоровых детей; пренатальная диагностика заболевания, позволяет проводить превентивную терапию противосудорожными препаратами до дебюта эпилепсии у детей с туберозным склерозом, что предупреждает развитие когнитивных нарушений. Зарубежные исследования (Jóźwiak S. и соавт., 2011; Cusmai R. и соавт., 2011) и исследования, проведенные в нашем институте (Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю. и соавт., 2017), свидетельствуют о том, что назначение антиэпилептической

терапии пациентам первого года жизни, еще не страдающим эпилепсией, но уже имеющим эпилептиформные разряды на ЭЭГ, приводит к тому, что эпилепсия не развивается и дети в дальнейшем не страдают умственной отсталостью. Применение эверолимуса дает возможность профилактировать развитие жизнеугрожающих осложнений со стороны центральной нервной системы и почек, что дает надежду на полноценную жизнь наших пациентов.

НОВОСТЬ

Остановить инфекцию

Стрептококки группы В — один из миллиардов микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека. Не похоже, чтоб их роль была особо положительной для нашего здоровья. Однако при наличии здоровой кишечной флоры они не наносят организму вреда, в том числе при беременности. Здоровая беременная женщина может чувствовать себя при этом прекрасно. Однако дети, рожденные до срока, при стрептококковой инфекции подвержены повышенному риску.

Американская академия педиатрии опубликовала клинический отчет по лечению детей с повышенным риском развития стрептококковой инфекции группы В. Акцент в нем сделан на выявлении инфекции у беременных, чтобы во время родов провести лечение антибиотиками для защиты новорожденного. Заболевание, вызванное стрептококком группы В (это может быть пневмония, менингит или сепсис), развивается в первые 6 дней после рождения и чаще встречается у недоношенных детей. По данным Академии эффективные методы профилактики позднего заболевания, которое проявляется у детей в возрасте от 7 до 89 дней, отсутствуют. С учетом этого рекомендуется выполнять ряд мер. В качестве примера ниже приведены выдержки из положений отчета:

- применение антибиотиков во время родов для защиты новорожденного от инфицирования;
- оценка риска заражения — дети, родившиеся ранее 34-й недели беременности, считаются недоношенными и находятся в группе риска;
- проведение ранней диагностики (с определением по культуре крови или спинномозговой жидкости);
- оценка позднего развития заболевания, связанного с преждевременными родами (основана на клинических проявлениях болезни).

Также обновлены данные по дозировкам лекарственных средств для лечения стрептококковой болезни группы В у новорожденных и младенцев. Предпочтительным антибиотиком при подтвержденном диагнозе является пенициллин G, за которым следует ампициллин.



**Бристол-Майерс Сквибб: мы вместе работаем для пациентов**

**WORKING TOGETHER FOR Patients**

Бристол-Майерс Сквибб считает своей миссией открытие, разработку и выпуск на рынок инновационных препаратов, помогающих пациентам преодолевать серьезные заболевания.



www.b-ms.ru  
www.bms.com

**Это то, что мы делаем. Это то, почему мы это делаем.**

000 "Бристол-Майерс Сквибб"  
105 064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9  
тел. +7-495-755-92-67  
TORG 1801055-01

## ЕСТЬ ПРОБЛЕМА

## Дети Чернобыля: прошлое и будущее

Последствия радиации, которой подвергся человек, не всегда очевидны. Малые дозы облучения способны «запустить» не до конца еще установленную цепь событий, приводящую к генетическим поломкам. Онкологические заболевания, врожденные пороки развития и другие наследственные болезни, вызываемые повреждением генетического аппарата, могут проявиться лишь в следующем или в последующих поколениях: детей, внуков, более отдаленных потомков.



Лариса  
Степановна  
БАЛЕВА

Д.м.н., проф., руководитель Детского научно-практического центра противорадиационной защиты НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Радиационное загрязнение части территорий России после аварии на Чернобыльской атомной электростанции привело к существенному росту частоты онкологических заболеваний. В результате особенно пострадали дети, причем не только те, кто непосредственно подвергся воздействию радиации, но и родившиеся позже. Возникающие при этом генетические нарушения становятся причиной высокого риска развития у детей как врожденных аномалий (пороков) развития, хромосомных и генных заболеваний, так и новообразований, в том числе злокачественных.

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), произошедшая в 1986 году, привела к загрязнению ряда территорий России радионуклидами. Это поставило под угрозу здоровье, рост и развитие детского населения. Ликвидация последствий аварии потребовала внести изменения в процессы государственного регулирования и законодательной базы гарантий населению, подвергшегося воздействию радиации. Возникла необходимость проведения технических, биологических, медико-социальных, санитарно-гигиенических мер защиты от воздействия радиации на окружающую среду. Началась разработка нового направления научных исследований, связанных с изучением биосоциальных процессов адаптации ребенка к условиям радиационно загрязненной среды, — радиационной экопатологии детского возраста.

Научные исследования стали проводиться в 1986–1987 гг. в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России специалистами во главе с выдающимся ученым — академиком Ю.Е. Вельтищевым. Тогда была отработана система отбора детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, в референтные когорты для длительного диспансерного наблюдения (мониторинг состояния здоровья).

При формировании референтных когорт наблюдения детей специалисты исходили из возможностей формирования патологии в ближайший и отдаленный периоды после аварии на Чернобыльской АЭС.

Подтверждение факта радиационного воздействия на организм ребенка, обеспечение соответствующей медико-социальной защиты и реабилитации основаны на современных представлениях о действии ионизирующего излучения на организм человека и на базовых принципах радиационной защиты, изложенных в пу-

бликациях Национального комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР), Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), результатах научных исследований.

Учитывая особенности радионуклидного спектра, выход короткоживущих радиоизотопов  $^{131}\text{I}$  и долгоживущих радиоизотопов  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ , разнообразные пути поступления изотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), длительность их воздействия (острое и хроническое облучение), в референтные когорты были включены:

- дети, проживающие на территориях с уровнем загрязнения почв по  $^{137}\text{Cs}$  от 556 до 1665 кБк/м<sup>2</sup>;
- дети, эвакуированные из зон отчуждения и отселения;
- дети, подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в период внутриутробного развития;
- дети участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (1986–1987 гг.);
- дети, непосредственно подвергшиеся облучению (1969–1987 годов рождения — первое поколение);
- дети второго поколения (рожденные детьми первого поколения) и третьего поколения (внуки детей первого поколения).

В результате аварии, помимо короткоживущих радиоизотопов йода, произошел также выход в биосферу долгоживущих радиоизотопов цезия и стронция с периодом полураспада до 30 лет. Радиоизотопы йода влияют непосредственно на тиреоидную ткань щитовидной железы вследствие его тропности (тем более, что территории, загрязненные радионуклидами, эндемичны по йододефициту). Избыточное поступление  $^{131}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  может повлечь микроэлементный дисбаланс, активацию перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной защиты.

За 33-летний опыт работы по клинической радиобиологии специалистам Детского научно-практического центра противорадиационной защиты НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева удалось не толь-

ко определить контингенты лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, и организовать систему длительного мониторинга за эпидемиологическими процессами и состоянием здоровья детского населения, но и провести широкий комплекс научных исследований по биологическим механизмам влияния малых доз радиации на детский организм. До аварии на Чернобыльской АЭС подобных исследований практически не существовало.

В июле 2014 года в Вене состоялась 61-я сессия Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР), к которой было приурочено обнародование отчета НКДАР ООН «Научные основы действия ионизирующих излучений на детей». В числе общих выводов указано, что «проблема влияния ионизирующих излучений на человека в период детства и юности достаточно сложна и в целом мало изучена».

Распространено мнение, что дети в два-три раза более радиочувствительны, чем взрослые, и что относительный риск канцерогенеза у детей выше. Поэтому важнейшими вопросами, возникшими после аварии на ЧАЭС, были следующие: насколько она отразится на генетическом аппарате человека, насколько высок риск увеличения онкологической заболеваемости, появления новых заболеваний и изменений характера течения уже известных.

#### ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ РАДИАЦИЕЙ

Проводившийся в течение 33 лет мониторинг состояния здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации, показал, что радиационно-индуцированные изменения в организме имеют фазный характер течения, что отражает активацию или угнетение адаптационных, компенсаторно-восстановительных и, самое главное, репаративных процессов на разных временных этапах.

Система репарации относится к одним из самых мощных механизмов защиты генома организма. Регистрация ослабления репаративных процессов как спонтанных, так и индуцированных свидетельствует о сни-

женном защитном потенциале и, следовательно, повышенной индивидуальной чувствительности к воздействию радиации. Процессы репарации обеспечивают восстановление нарушенных и/или утраченных цепочек ДНК, таким образом, сохраняя стабильность генетического аппарата ребенка. Ослабление репаративных процессов указывает на неадекватность адаптивных и компенсаторно-восстановительных механизмов.

Специалисты, пытаясь найти объяснение феномена сниженной репарации ДНК по изменению активности  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы — основного фермента первого этапа эксцизионной репарации ДНК, обнаружили у части детей как повышение, так и понижение активности фермента.

Вариабельность активности фермента может свидетельствовать как о разнонаправленности действия малых доз радиации на организм, так и об особенностях реакции организма:

- вследствие истощения возможностей репарации — деградация хроматина и повышение активности  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы;
- или (при снижении активности исследуемого фермента) к недостаточной репарации повреждений ДНК.

Параллельно с этими феноменами выявлено достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций, выявляемых в лимфоцитах периферической крови у детей и родителей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами. В обоих поколениях наблюдаются отклонения в репарации ДНК.

Повышение уровня хромосомных aberrаций — одно из проявлений геномной нестабильности. По данным литературы и результатам исследований специалистов Детского центра оно предшествует многим клиническим проявлениям, репродуктивной дисфункции, малигнизации, аутоиммунизации.

#### ГЕНОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

Проведенные специалистами нашего Центра исследования доказали реальность феномена геномной нестабильности в детском организме, подвергающемуся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. В обследуемых когортах детей, которые подверглись низкоинтенсивному воздействию радиационного фактора и в период внутриутробного развития, и в постнатальный период, встречаются в той или иной комбинации все типы хромосомных нарушений, характерные как для прямого мутагенного действия радиации, так и пострадиационной индукции геномной нестабильности. Так как состояние генома — фундаментальное свойство клетки, которое определяет ее нормальное функционирование, то его дестабилизация приводит к физиологической недостаточности развивающегося организма.

Аналогичные нарушения хромосомного аппарата выявляются и у детей — потомков облученных родителей, которые проживают на загрязненных радионуклидами террито-



Прием пациентов бригадой педиатров Детского научно-практического центра противорадиационной защиты НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в одном из загрязненных радионуклидами регионе.



риях. Такие дистеномные эффекты сопровождаются наличием вторичных иммунодефицитных состояний, повышенной соматической заболеваемостью, хронизацией болезней, аутоиммунизацией, возникновением злокачественных новообразований.

Дальнейшее изучение феномена геномной нестабильности в клетках организма детей, которые проживают на территориях, загрязненных радионуклидами, дало возможность, с одной стороны, выяснить фундаментальные радиобиологические особенности низкоинтенсивного действия малых доз ионизирующих излучений, а с другой — оценить роль геномной нестабильности и процессов мутагенеза в патогенезе различных заболеваний, включая онкологические, для снижения риска развития радиационно-индуцированных заболеваний у настоящего и будущих поколений.

Действие радиации вызывает структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток, ведущее к мембранорцепторным дисфункциям, апоптозу, дисбалансу иммунорегуляции с развитием иммунодефицита.

При действии радиации происходит накопление разрывов ДНК, которые не устраняются системой репарации, лимфоидные клетки становятся дефектны по ДНК и не способны участвовать в реакциях иммунитета. Внутрядерные изменения могут привести к нарушению иммуногенеза и развитию иммунологической недостаточности.

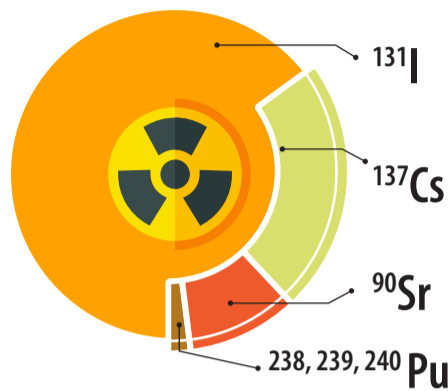
### ИММУННЫЙ СТАТУС ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Проведенные в нашем Центре исследования показали, какие нарушения и особенности иммунного статуса развиваются в различных когортах радиационного наблюдения в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС, как они связаны с характером радиационного воздействия и какую роль могли сыграть в возникновении у детей хронической соматической патологии.

Лимфопения, нарушения Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения числа клеток с маркерами CD3, CD4, CD8 и В-клеточного звена иммунитета в виде снижения числа клеток с маркерами CD10, CD23 зарегистрированы у детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами  $^{131}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ . У потомков облученных родителей (первое поколение детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, детей родителей, проживающих на радиационно загрязненных территориях с различным уровнем загрязнения  $^{137}\text{Cs}$ ) нарушения иммунитета носили иной характер. Изменение абсолютного количества NK-клеток (CD16 Т-лимфоцитов) — общий признак для всех групп радиационного риска. Однако у лиц, подвергшихся непосредственному облучению, зарегистрировано снижение, а у потомков облученных — активация факторов противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16 Т-лимфоцитов. Во всех когортах радиационного риска зарегистрирована тенденция к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером полипотентной активации (клеток с маркером CD38), пролиферирующих клеток (клеток с маркером CD71) и увеличение относительного количества клеток с маркером готовности к апоптозу (CD95 Т-лимфоцитов).

Тенденции к увеличению количества CD95Т-лимфоцитов у представителей всех когорт радиационного риска позволяет рас-

сматривать этот показатель в качестве наиболее информативного маркера как прямого, так и опосредованного радиационного воздействия.



Основные изотопы, вызвавшие радиоактивное загрязнение после аварии на ЧАЭС

Полагаясь на собственные исследования и данные литературы, мы вправе предположить, что в дальнейшем вслед за повреждением ДНК происходит включение защитного механизма, который предусматривает активацию белка p53, контролирующего целостность геномной ДНК, арест аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в G-фазе с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм, с точки зрения специалистов-исследователей Детского центра, позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией, то есть предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергнутого хроническому облучению в малых дозах, так и у потомков облученных (второе поколение).

Ранее проведенные исследования (в 1987–1996 гг.) свидетельствовали, что отклонения иммунологических показателей часто не достигали больших величин, но «были достаточно закономерны с традиционной точки зрения». При этом наряду с ингибирующими выявлялись и стимулирующие эффекты, то есть воздействие радиации не было однонаправленным. По мнению проф. А.А. Ярилина и по данным, полученным в ходе наших исследований, выявленные изменения затрагивали в основном популяцию Т-лимфоцитов.

В настоящее время, спустя 33 года после аварии, видимо, следует говорить о полипотентности оказываемого воздействия, поскольку обнаруженные нами изменения касаются не только и не столько Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>-клеток), сколько «незрелых» клеток, пролиферирующих клеток (CD71<sup>+</sup>-клеток), предшественников В-лимфоцитов (CD10<sup>+</sup>-клеток), клеток «полипотентной активации» (CD38<sup>+</sup>-клеток), а также клеток с маркерами готовности к апоптозу (CD95<sup>+</sup>-клеток). Кажущиеся противоречия, вероятно, связаны с многообразием причин радиационного и нерадиационного генеза. Этот факт необходимо учитывать в первую очередь при назначении иммунокорригирующей терапии.

Неоднородность характера изменений иммунограмм детей различных групп радиационного риска, по нашему мнению, обусловлена принципиальными различиями радиационных характеристик каждой из когорт радиационного риска (разнообразие радионуклидного спектра, длительность радиационного воздействия, различия величины и мощности дозы и пр.).

У детей, подвергшихся радиационному воздействию, повышена вероятность развития опухолевого процесса. Это важный момент, на который следует обратить особое внимание и который не всегда учитывается

педиатрами и клиническими иммунологами, наблюдающими таких детей. Известно, что нарушения различных звеньев иммунитета относятся к патогенетическим механизмам формирования злокачественных новообразований. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту естественных киллеров (NK-клеток) и различным нарушениям фагоцитарной функции. Таким образом, иммунные нарушения, вызванные воздействием радиации, могут оказаться триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний, прежде всего щитовидной железы.

### РАДИАЦИЯ И ДЕТИ

Авария на ЧАЭС поставила перед радиобиологией человека и современной радиационной генетикой и радиобиологией человека целый ряд задач, ранее не обсуждавшихся мировым сообществом. Среди них: особенности реакции детского организма на длительное радиационное облучение в малых дозах, реальная оценка генетического риска в виде не только гаметических (генных/хромосомных) мутаций, но и отдаленных эффектах радиации — индукции геномной нестабильности в соматических клетках организма детей, постоянно проживающих на территориях, зараженных радионуклидами, а также детей — потомков облученных на различных стадиях онтогенеза родителей.

В связи со значительным «повзрослением» первой группы детей (1969–1987 гг. рождения) основная часть ее представителей в наши дни перешла в группу молодого взрослого возраста. Потенциальные радиационные риски этой когорты — высокий риск канцерогенеза (рак щитовидной железы), детерминированная патология щитовидной железы аутоиммунного генеза.

Повышенный риск развития онкопатологии остается одним из важнейших стохастических эффектов и является наиболее серьезным отдаленным последствием действия радиации. Вызывает тревогу высокий уровень онкологической заболеваемости и в первом, и особенно во втором поколении детей, который почти в два раза превышает показатели по России.

Если в первом поколении рост радиационно-индуцированной патологии произошел за счет рака щитовидной железы (63 % от всех случаев злокачественных образований у детей до 18 лет), то во втором поколении — за счет злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (43 % соответственно), а распространенность рака щитовидной железы во втором поколении не выходит за популяционную частоту.

Следует отметить, что в структуре причин злокачественных новообразований у детей второго поколения появились злокачественные новообразования ЦНС, поджелудочной железы. На загрязненных радионуклидами территориях, относящихся к зонам отселения (свыше 1660 кБк/м<sup>2</sup> по  $^{137}\text{Cs}$ ), злокачественных новообразований почти в два раза больше, чем в зонах с правом на отселение.

Существенным моментом в поисках ответов на возникновение радиационно-индуцированных (онкологических, наследственных), а также мультифакторных заболеваний, имеющих свои особенности в условиях малых доз радиации, становится необходимая интеграция знаний в области радиобиологии, иммунологии, клинической генетики и педиатрии.

Список литературы находится в редакции.

**МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»**

**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ**

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

---

- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

App Store | Google play

«АБВ-пресс» издательство

Современный и удобный способ чтения — информация всегда под рукой!

## ШКОЛА

# Редкое заболевание: первичная цилиарная дискинезия

Исторически сложилось так, что на социально значимые распространенные заболевания медицина всегда была нацелена больше. В то же время проблемы пациентов с редкими болезнями оставались в тени, и только сейчас эти вопросы начали широко обсуждаться специалистами.

Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous\*.

\* Редкие заболевания редки, но пациенты с редкими заболеваниями многочисленны.



Юрий  
Леонидович  
МИЗЕРНИЦКИЙ

Д. м. н., проф., заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра МЗ РФ.



Анна  
Евсеевна  
БОГОРАД

К. м. н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

эпителия респираторного тракта и аналогичных структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Заболевание характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Приблизительно у половины пациентов с ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов или изолированная декстрокардия (синдром Картагенера (СК)); нередко имеют место различные варианты гетеротаксии. По данным различ-

ных различных компонентов аксонемы. Так, от 15 до 60 % случаев заболевания обусловлено мутациями в генах, контролируемых основной белок аксонемы — динеин (DNAI1, DNAH5), входящий в состав наружных и внутренних динеиновых ручек; полное или частичное их отсутствие приводит к значительному нарушению двигательной функции или полной неподвижности реснички. Утрата центральной пары (RSPH4A, RSPH9) приводит к нарушениям оси движения реснички, обуславливая хаотичный разнонаправленный его характер. Вместе с тем мутации в отдельных генах, достаточно часто выявляемые у больных ПЦД (DNAH11), не сопровождаются ультраструктурными нарушениями.

распространение получил метод NGS (next generation sequencing), используемый для полноэкзомного и полногеномного секвенирования; с его помощью у пациентов с ПЦД были обнаружены некоторые ранее не выявляемые мутации. Большинство известных мутаций относятся к нонсенс-мутациям, мутациям со сдвигом рамки считывания, мутациям, нарушающим сайт сплайсинга; миссенс мутации обнаруживаются существенно реже.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наслоение инфекции обуславливает формирование хронического воспалительного процесса в органах дыхания. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся ранним началом и тотальностью поражения. Так, изменения со стороны легких в большинстве случаев проявляются уже в первые дни жизни ребенка в виде пневмонии, множественных ателектазов, респираторного дистресса, нередко требующих интенсивной терапии, длительной оксигенотерапии. У пациентов с синдромом Картагенера выявляется обратное расположение внутренних органов; нередко у новорожденных с ПЦД диагностируют пороки сердца. С первых дней жизни отмечают

В мировой медицине существуют разные подходы к тому, какие заболевания следует определять как редкие. Российская нормативно-правовая система регулирует этот вопрос с помощью закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ. Согласно статье 44 указанного закона редкими (орфанными) заболеваниями считаются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения.

## НЕЛЕГКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

На портале ORPHA.NET среди 5954 редких болезней представлено 187 заболеваний, при которых поражение легких — единственный или ведущий синдромом. Одновременно по самым осторожным оценкам европейских экспертов те или иные поражения легких встречаются у 5 % больных с редкими заболеваниями (VI Международное совещание по редким заболеваниям бронхолегочной системы. Италия, Милан, 27–28 февраля 2015 г.). В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова ведется регистр больных с редкими заболеваниями легких, на долю которых, по данным указанного источника, приходится до 2–3 % от общего числа госпитализированных больных с хронической бронхолегочной патологией.

Среди орфанных болезней легких следует обратить внимание на редкое наследственное заболевание — первичную цилиарную дискинезию (ПЦД), которое относится к группе цилиопатий. В его основе лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек

В мире создан целый ряд организаций по изучению редких (орфанных) заболеваний. Для регистрации этих заболеваний разработан международный портал <http://www.orpha.net>, где наряду с шифром МКБ10 и OMIM (<http://www.omim.org>) каждому редкому заболеванию присвоен свой ORPHA-номер. Там же приводятся данные, касающиеся основных клинических признаков заболевания, его распространенности, типа наследования.

ных источников частота заболевания колеблется в пределах от 1:15000 до 1:30000; причем цифры статистики заболеваемости существенно выше в изолированных популяциях и среди народностей, в культурных традициях которых распространены кровнородственные браки.

Несмотря на яркую клиническую картину, патология в настоящее время недостаточно известна широкому кругу педиатров, что затрудняет своевременную диагностику. Особенно не хватает информации по заболеваемости ПЦД без обратного расположения внутренних органов. С целью повышения осведомленности педиатров в области этой патологии международным научным сообществом специалистов по респираторной медицине разработано несколько концептуальных согласительных документов, в которых представлены основные критерии диагностики, принципы терапии и наблюдения этих больных, что особенно актуально в связи с многообразием клинических проявлений заболевания.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЦД

Как генетически детерминированная патология ПЦД характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. На портале OMIM (244400; 242650) к настоящему времени указано более 30 генетических локусов, мутации в которых участвуют в реализации ПЦД. Эти гены могут контролировать функцию белков, структу-

Современные методы генетического обследования пациентов с ПЦД включают полноэкзомное секвенирование с использованием функционального тестирования и позиционного анализа генов-кандидатов, гомозиготного картирования и другие технологии. В последние годы наибольшее

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПЦД С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА



### Период новорожденности:

- Бронхолегочные заболевания (пневмония, ателектазы на рентгенограммах).
- Ринит новорожденных.
- Респираторная поддержка и интенсивная терапия в связи с респираторными нарушениями.
- Аномалии расположения органов, пороки сердца.
- Семейный анамнез (ПЦД в семье, наличие у родственников бронхоэктазов, потери слуха, синуситов, отитов).



### Детский возраст:

- Хронический или рецидивирующий средний отит, перфорация барабанной перепонки.
- Снижение слуха.
- Хронический или рецидивирующий синусит, полипоз носа.
- Круглогодичный продуктивный кашель.
- Повторные бронхиты, пневмонии.
- Бронхоэктазы.



### Подростковый и старший возраст:

- Все симптомы, характерные для детского возраста.
- Нарушение фертильности.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- Первые признаки болезни в большинстве случаев появляются уже в раннем возрасте.
- Для болезни характерно хроническое прогрессирующее течение, нередко приводящее к инвалидизации.
- Выражена резистентность к терапии.

персистирующую ринорею. У детей более старшего возраста и подростков наряду с постоянным влажным кашлем отмечаются повторные воспалительные заболевания (бронхиты, пневмонии), нередко процесс имеет непрерывно рецидивирующее течение. Физикальные изменения ярко выражены: как правило, с двух сторон прослушивается множество разнокалиберных хрипов. Перкуторный звук над патологически измененными участками легких укорочен. Грудная клетка имеет различные деформации, у пациентов с СК часто выбухание справа — в области расположения сердца, там же прослушиваются тоны сердца. При полном обратном расположении внутренних органов печень пальпируется слева.

Многие дети отстают в физическом развитии. У наиболее тяжелых больных отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»), изменение формы ногтей («часовые стекла»). Тяжесть состояния в значительной степени определяется выраженностью симптомов дыхательной недостаточности. У многих больных с этой патологией имеет место одышка в покое или при небольшой физической нагрузке.

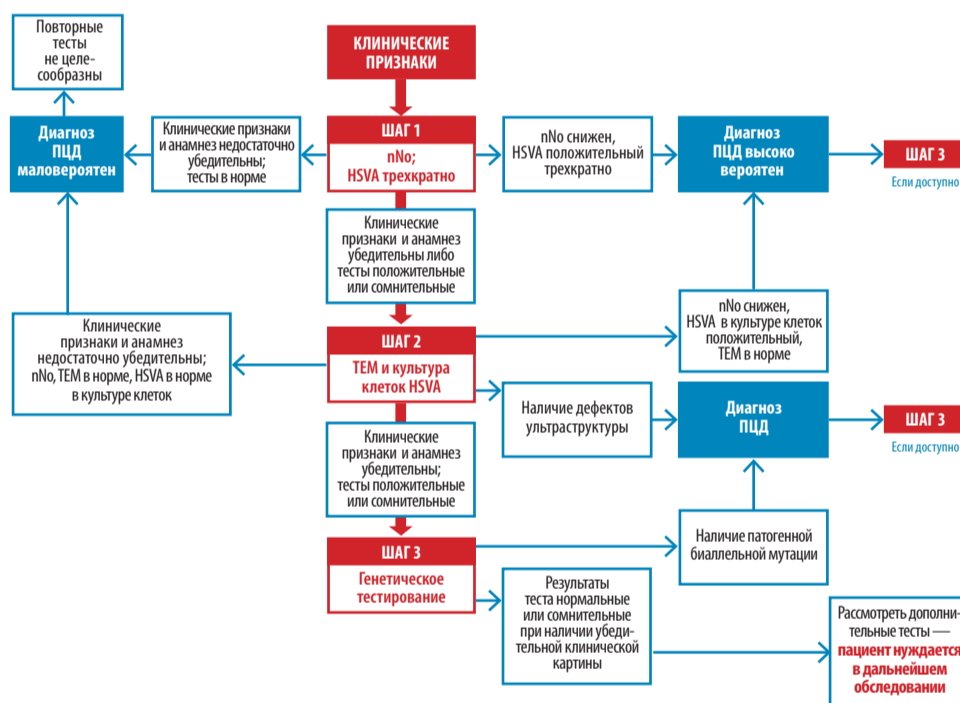
Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, активность течения воспалительного процесса. При двустороннем поражении заболевание протекает по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с частыми обострениями, отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой. У больных с бронхитом без бронхоэктазов обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе не столь частые, эндоскопические изменения носят преимущественно катарально-гнойный характер, одышка отсутствует.

Большое значение в клинической картине ПЦД и синдрома Картагенера имеет поражение носоглотки. У больных нередко с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания (сопение). Беспокоят гнойные выделения из носа. Наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи. Поражение носоглотки бывает настолько тяжелым, что нередко выступает на первый план в клинической картине болезни. Одним из характерных проявлений этой патологии является отит. У маленьких детей отмечаются повторные рецидивы острого отита, у старших — хроническое воспаление среднего уха. Диагностируется также обструкция евстахиевой трубы. Нередко встречается снижение, а иногда и полная потеря слуха. У ряда больных выявляется полипоз носа.

Наряду с поражением респираторной системы у больных ПЦД нередко отмечаются разнообразные варианты дефектов латерализации органов. Наряду с нормаль-

ным расположением внутренних органов (situs solitus) примерно у 50 % пациентов имеет место полное обратное расположение внутренних органов (situs viscerum inversus) или изолированная декстрокардия (СК), у части пациентов с ПЦД наблюдаются situs ambiguus, вариант между полным зеркальным и нормальным расположением, нередко сочетающийся с тяжелыми комбинированными пороками сердца.

Особое внимание следует обратить на состояние репродуктивной функции у пациентов, достигших детородного возраста. Поскольку структурные изменения в жгутиках сперматозоидов идентичны таковым в ресничках респираторного тракта, у большинства пациентов мужского пола снижена подвижность сперматозоидов, вместе с тем у отдельных больных подвижность может быть сохранена. В связи с этим необходимо исследование спермограммы и изучение морфологии сперматозоидов. У женщин с ПЦД повышен риск эктопических (внематочных) беременностей.



**Алгоритм диагностики ПЦД**

Таким образом, ПЦД имеет яркую клиническую симптоматику, позволяющую заподозрить истинный характер процесса, что диктует необходимость специального обследования.

**ДИАГНОСТИКА: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ**

В настоящее время по рекомендациям Рабочей группы ERS по диагностике ПЦД, группы экспертов Американского торакального общества (ATS) при наличии клинических признаков ПЦД с целью уточнения диагноза применяются следующие специальные исследования.

- **nNO** — определение уровня назального оксида азота. Показатель у большинства пациентов с ПЦД значительно снижен, составляя в среднем 1/10 от нормальных значений. Этот метод имеет высокие чувствительность и специфичность.
- **HSVА**, или **HSVМА** — высокоскоростной видеомикроскопический анализ. Проводится оценка функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой носа/бронхов. Метод отличается высокой чувствительностью, однако низкой специфичностью. Изолированно он не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза ПЦД и имеет диагностическое значение

при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии в настоящее время используется модифицированный метод световой микроскопии «в темном поле».

- **ТЕМ (ТЭМ)** — трансмиссионная электронная микроскопия. Метод позволяет выявить ультраструктурные нарушения ресничек, диагностическое значение имеет выявление «значимых» структурных аномалий. Исследование должно проводиться всем больным с подозрением на ПЦД, обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза и дополнительное обследование нецелесообразно.

- **Генотипирование** — диагностически значимым считают выявление биаллельной мутации. В настоящее время наличие мутаций выявляется лишь у 50–75 % пациентов с ПЦД. Вместе с тем при наличии технических возможностей проведение генотипирования целесообразно всем пациентам с ПЦД.

- **Иммунофлюоресценция** — использование меченых антител для идентификации отсутствия ультраструктурных белков, обеспечивающих нормальную функцию реснички. Этот метод удобен оперативностью получения результатов и конкурирует с ТЭМ, однако в настоящее время на европейском рынке отсутствуют коммерческие антитела для всех исследуемых белков реснички.

На портале ORPHA.NET среди 5954 редких болезней представлено 187 заболеваний, при которых поражение легких является единственным или ведущим синдромом. По оценкам европейских экспертов те или иные поражения легких встречаются у 5 % больных с редкими заболеваниями. По данным регистра больных с редкими заболеваниями легких, который ведется в клинике пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, на их долю приходится до 2–3 % от общего числа госпитализированных больных с хронической бронхолегочной патологией.

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют рутинные методы инструментальной и лабораторной диагностики, применяющиеся в пульмонологической клинике, играющие важную

роль как на этапе первичной диагностики, так и при длительном динамическом наблюдении.

- **Рентгенография и компьютерная томография** органов грудной клетки и придаточных пазух носа. При этом выявляются признаки хронического бронхита, ателектазов, бронхоэктазов (рис. 2); при обследовании носоглотки, придаточных пазух — признаки пансинусита, назальный полипоз. При помощи рентгенологического обследования определяются также дефекты осевого расположения внутренних органов грудной и брюшной полости.

- **Исследование функции внешнего дыхания.** При проведении спирометрии (детям старше 5 лет) выявляются обструктивные или смешанные нарушения; по показаниям проводят пробу с бронхолитиком для оценки обратимости обструкции. Бодиплетизмография проводится пациентам старше 6 лет.

- **Бактериологическое исследование** мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа проводится с целью оптимизации антибиотикотерапии.

- **Электрокардиография и эхокардиография** необходимы всем пациентам с ПЦД как для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, так и для выявления возможных пороков сердца, при наличии декстрокардии.

- **Бронхоскопия** имеет как диагностическое, так и лечебное значение, поскольку позволяет оценить степень выраженности эндобронхиальных изменений. Бронхоскопические исследования выявляют упорный диффузный гнойный эндобронхит как с признаками деформирующего бронхита или хронического бронхита без деформации бронхов. Бронхоскопия необходима для получения точного биоптата слизистой оболочки для оценки функционального состояния реснитчатого эпителия дыхательных путей и бактериологического исследования лаважной жидкости для подбора адекватной антимикробной терапии. С диагностической целью во время бронхоскопии проводят также взятие щипкового биоптата с последующим проведением электронной микроскопии для выявления первичного ультраструктурного дефекта аксонемы.

Дифференциальный диагноз ПЦД требует также исключения широкого спектра патологии, таких как:

- врожденные пороки развития бронхолегочной системы;
- муковисцидоз;
- иммунодефицитные состояния;

- бронхоэктатическая болезнь;
- бронхиальная астма;
- пороки развития сердца и сосудов;
- другие наследственные заболевания и синдромы (синдром Вильямса — Кэмпбелла т.д.).

## ШКОЛА

11

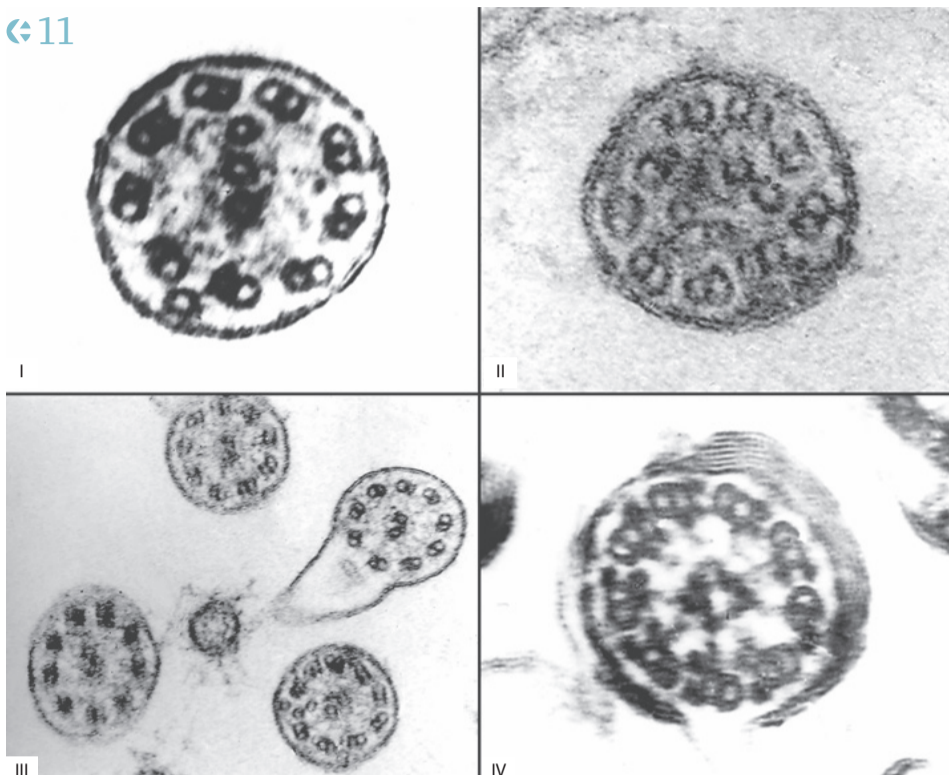


Рис. 1. Варианты ультраструктурных изменений аксономы реснички слизистой респираторного тракта при синдроме Картагенера:

I, II, III — отсутствие динеиновых ручек; I — дополнительная микротрубочка в центральном комплексе и дополнительная микротрубочка в периферической части аксономы; II, IV — дополнительная пара микротрубочек в центральном комплексе реснички; III — дополнительный периферический дублет и отдельные микротрубочки

## ЛЕЧЕНИЕ

Терапия при ПЦД не имеет специфического характера и направлена на ликвидацию воспалительных изменений и улучшение дренажной функции слизистой респираторного тракта. Обязательными составляющими являются антибактериальная и муколитическая терапия, кинезитерапия (ЛФК, массаж, дренаж с использованием специального оборудования), лечение заболеваний ЛОР-органов. Хирургическое вмешательство проводится только в редких случаях. Проблемы деторождения, связанные с олигозооспермией или obstructивной азооспермией, решаются с помощью процедуры экстракорпорального оплодотворения.

## НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Пациенты с ПЦД подлежат регулярному амбулаторному наблюдению педиатром; осмотры пульмонологом рекомендованы

ежеквартально и при обострении. Так как проблема носит мультидисциплинарный характер, целесообразно наблюдение оториноларингологом, кардиологом с осмотром 1–2 раза в год или чаще при наличии показаний; имеющаяся сопутствующая патология у этих пациентов также требует регулярного наблюдения. Госпитализация в специализированный пульмонологический стационар осуществляется на этапе установки диагноза и в дальнейшем ежегодно или 1 раз в 2 года. Обострение заболевания лечится в амбулаторных условиях, при тяжелом обострении показана госпитализация в местный стационар.

Пациенты с ПЦД подлежат профилактической иммунизации, в особенности — от инфекций, протекающих с респираторными симптомами: показано проведение противококлюшной, антигемофильной, противопневмококковой, а также ежегодной противогриппозной вакцинации.

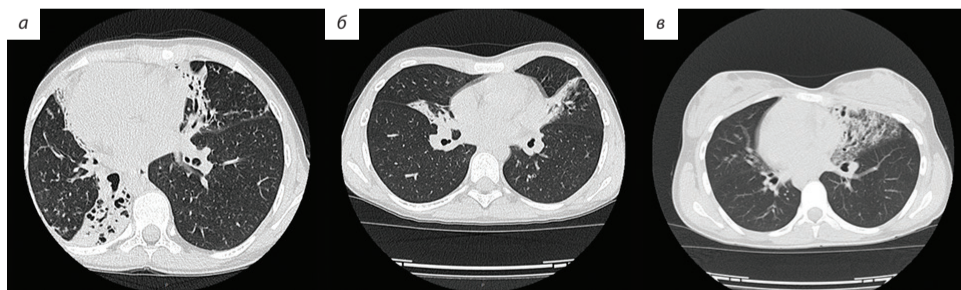


Рис. 2. Синдром Картагенера. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: а) обратное расположение органов грудной клетки, двусторонние фиброзные изменения, бронхоэктазы, дольковые ателектазы, фиброателектаз; б) фиброателектазы средней доли и язычковых сегментов, хронический бронхит; в) обратное расположение внутренних органов, хронический бронхит, бронхоэктазы в области средней доли.

В соответствии с национальным прививочным календарем рекомендована противотуберкулезная вакцинация и проведение ежегодного профилактического обследования на туберкулез (Р. Манту, Диаскинтест).

Учитывая редкий характер патологии, целесообразно ведение регистра пациентов на уровне регионов (региональным главным специалистом-пульмонологом) и обобщение данных с целью создания общероссийского регистра пациентов с ПЦД. В центре на базе клиники пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева такой регистр ведется в течение последних 10 лет. К настоящему времени в базе данных насчитывается 180 пациентов, из них с СК — 127 человек, с ПЦД без обратного расположения внутренних органов — 53 человека. Необходимо также осуществление биобанкирования крови пациентов с ПЦД с целью проведения в дальнейшем молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия является одной из редких форм наследственной бронхолегочной патологии. Характерная тотальность пораже-

ния респираторной системы в сочетании с ранним началом заболевания является ключевой в клиническом симптомокомплексе болезни. Вместе с тем окончательное установление диагноза требует проведения специальных диагностических тестов. Информированность широкого круга педиатров и пульмонологов по данной проблеме будет способствовать лучшему отбору пациентов, подлежащих углубленному обследованию в условиях специализированных пульмонологических центров. Использование предложенного алгоритма диагностики позволит оптимизировать сроки установления точного диагноза.

В заключение отметим, что редкие (орфанные) болезни легких у детей весьма многообразны. Своевременное их выявление и оказание адекватной помощи этим больным представляет достаточно сложную проблему пульмонологии детского возраста и является одним из приоритетных направлений работы специализированных пульмонологических клиник как в нашей стране, так и за рубежом.

Список литературы находится в редакции.



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Опухоли ГОЛОВЫ  
и ШЕИ

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

КЛИНИЦИСТ

ОНКОЛОГИЯ

АНДРОЛОГИЯ  
и ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ОНКОЛОГИЯ

ДЕТСКОЙ  
НЕВРОЛОГИИ

ЖЕНСКОЙ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ  
СИСТЕМЫ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОНКОЛОГИЯ

Нервно-мышечные  
БОЛЕЗНИ

ОНКОЛОГИЯ

ОНКОЛОГИЯ

ОНКОЛОГИЯ

ОНКОЛОГИЯ

ОНКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ  
ТУРИЗМ

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня

Урология сегодня

КАРДИОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства, а также в мобильных приложениях iOS

ПЕДИАТРИЯ  
СЕГОДНЯ

3 (03) 2019 СПЕЦВЫПУСК

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
Генеральный директор: Л.М. Наумов

РЕДАКЦИЯ  
Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев  
Шеф-редактор: М.В. Гуркина  
Редакционная группа:  
д.м.н., А.Н. Пампура, д.м.н. М.А. Школьникова,  
к.м.н. Е.Б. Полякова, д.м.н. Ю.Л. Мизерницкий,  
к.м.н. А.Е. Богорад, д.м.н. А.Д. Царегородцев,  
д.м.н. В.В. Длин, д.м.н. Л.С. Балева, к.м.н. М.Ю. Дорофеева

Выпускающий редактор: О.А. Феофилактова  
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова  
Дизайн и верстка: Е.В. Степанова  
Корректоры: Ю.А. Никулин, И.Г. Бурд  
Директор по рекламе: А.Г. Прилепская  
Руководитель проекта: О.А. Строковская

АДРЕС РЕДАКЦИИ  
И УЧРЕДИТЕЛЯ  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15  
тел.: +7(499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ  
Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт».  
Заказ 192321.  
Общий тираж 10 000 экз.  
РАСПРОСТРАНЕНИЕ  
По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г.  
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.  
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.  
Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.