



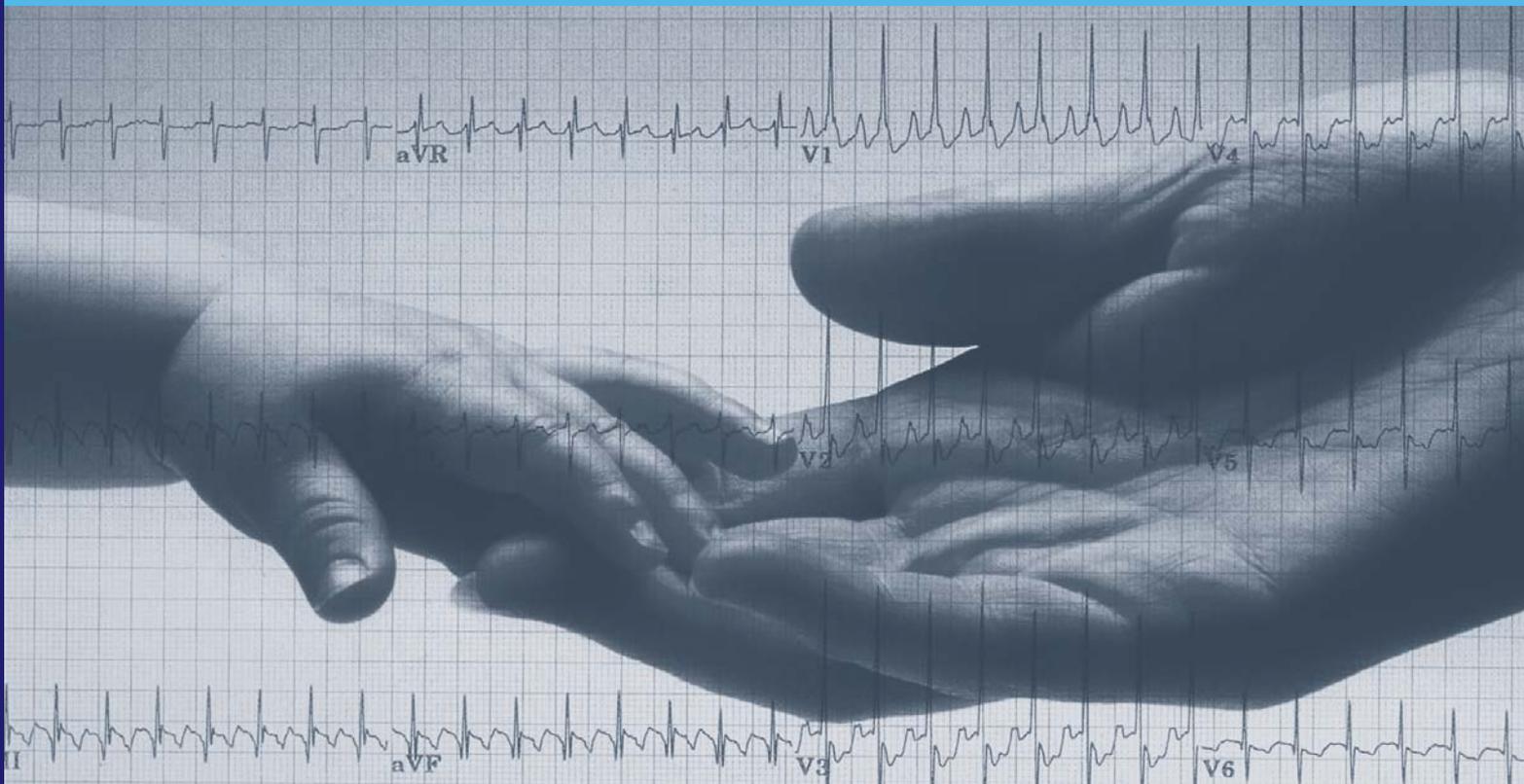
Союз  
педиатров  
России

ISSN 1682-5527

Научно-практический журнал Союза педиатров России

# Вопросы современной педиатрии

2015 / том 14 / № 3



Он-Line версия журнала  
[www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru) [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 DOI: 10.15690/vsp.v14i3

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;  
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;  
Эрих Й., проф.

### Научный редактор

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН

### Ответственный секретарь

Островская А.С.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.;  
Слепцова Т.В., к.м.н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru  
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru  
Телефон (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62  
Телефон (499) 132-72-04  
Факс (499) 132-30-43  
e-mail: vsp@nczd.ru  
www.spr-journal.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук**

### Редколлегия

- Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф.  
Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Баранов К.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.  
Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.  
Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.  
Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Доскин В.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.  
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.  
Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.  
Конова С.Р. (Москва), д.м.н.  
Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.  
Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.  
Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.  
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.  
Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.  
Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.  
Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.  
Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.  
Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Новиков П.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН  
Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.  
Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.  
Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.  
Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.  
Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.  
Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.  
Сайгитов Р.Т. (Москва), д.м.н.  
Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.  
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
Сухарев А.Г. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН  
Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.  
Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.  
Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.  
Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.  
Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Школьникова М.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.  
Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Янг Я. (Пекин, Китай), проф.  
Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф.

321

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 3

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»  
119991, г. Москва,  
Ломоносовский проспект, 2/62  
Тел./факс: (499) 132-30-43



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Ларго», 117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40.

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

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

- 332 С.Г. Макарова, Т.Р. Чумбадзе, С.Д. Поляков  
**ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ВИДАМИ СПОРТА**

**НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

- Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Подклетнова, А.К. Геворкян, Н.Д. Вашакмадзе, К.В. Савостьянов, В.М. Студеникин, С.А. Пушков

- 341 **БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

П.Ф. Литвицкий

- 349 **НАРУШЕНИЯ ИОННОГО ОБМЕНА**

**ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ**

- 358 В.А. Аксёнова, Л.А. Барышникова  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ПРИ РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ**

- 363 Е.И. Алексеева, К.В. Савостьянов, Т.В. Слепцова, А.А. Пушков, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Р.В. Денисова, А.Г. Никитин, А.В. Пахомов

- КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ**

Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова

- 374 **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ, В РАННЕМ ПЕРИОДЕ АДАПТАЦИИ: РОЛЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

**ОБМЕН ОПЫТОМ**

- 380 И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, И.Д. Майкова, И.В. Бережная, И.М. Колобашкина

**ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ: В ПОМОЩЬ ПЕДИАТРУ**

О.К. Нетребенко, М.И. Дубровская

- 387 **БЕЛОК В ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА: СКОЛЬКО НУЖНО ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ?**

**В ПОМОЩЬ ВРАЧУ**

- 392 Д.А. Новинова, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Гайворонская, М.И. Броева, М.В. Федосеенко  
**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТАВАКЦИНЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ОПЫТ ЦЕНТРА СЕМЕЙНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ**

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

- 396 Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Н.И. Тайбулатов  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С РАННИМ ДЕБЮТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И УВЕИТОМ**

- 402 М.И. Дубровская, А.С. Боткина, Н.В. Давиденко, Т.В. Зубова, В.Б. Ляликова, К.В. Шибалкина, Э.К. Петросян  
**СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ**

- 408 С.Н. Иванов, Н.В. Кухтинова

**СЛУЧАИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПЯТНАДИТИЛЕТНЕГО ПОДРОСТКА БЕЗ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА**

- 412 Д.А. Морозов, А.А. Гусев, Е.С. Пименова

**КИСТЫ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОГО ВАРИАНТА**

- 416 Е.А. Рославцева, Т.Э. Боровик, Е.Г. Цимбалова, А.О. Анушенко, А.С. Потапов, М.М. Лохматов, И.Л. Чашина, М.Д. Бакрадзе

**СЛУЧАИ ТРИХОГЕПАТОЭНТЕРАЛЬНОГО СИНДРОМА (СИНДРОМНОЙ ДИАРЕИ), ОСЛОЖНЕННОГО КРОНОПОДОБНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ**

**ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

- 422 **EUROPAEDIATRICS – 2015**

**ЮБИЛЕЙ**

- 424 **ИВАН ИВАНОВИЧ БАЛАБОЛКИН**

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**

- 425 Р.Т. Сайгитов

**ПРАВИЛА И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДСТАВЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

# Current pediatrics



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527 DOI: 10.15690/vsp.v14i3

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, professor,  
academician of RAS

### Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, professor;  
Erikh Y., prof.;

Van Den Anker D., PhD, prof.

### Research editor

Litvitsky P.F., MD,  
RAS corresponding member

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

### Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD;

Sleptsova T.V., MD

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru

Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

### Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List  
of the leading scientific journals  
and publications of the Supreme  
Examination Board (VAK), which are  
to publish the results  
of doctorate theses.**

### Editorial board

Akoev Yu.S. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

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

Baranov K.N. (Moscow), PhD, prof.

Borovik T.E. (Moscow), PhD, prof.

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, prof.

Chistyakov D.A. (Moscow), PhD, prof.

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

Doskin V.A. (Moscow), PhD, prof.

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.

Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.

Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Gedike G. (Berlin, Germany), prof.

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.

Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Katosova L.K. (Moscow), PhD, prof.

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

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

Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.

Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.

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

Maslova O.I. (Moscow), PhD, prof.

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

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

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

Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.

Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof.,

RAS cor. member

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

Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Novikov P.V. (Moscow), PhD, prof.

Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Potapov A.S. (Moscow), PhD, prof.

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Saygitov R.T. (Moscow), MD, PhD

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

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

Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.

Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, prof.

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

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, prof.

Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof.

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

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

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG

2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-30-43



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

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

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

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

Printed in the printing-office «Largo»,  
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

# CURRENT PEDIATRICS / 2015 / volume 14 / № 3

## CONTENT

### LITERATURE REVIEW

- 332 S.G. Makarova, T.R. Chumbadze, S.D. Polyakov  
**DIETARY HABITS OF YOUNG ATHLETES GOING IN FOR CYCLIC SPORTS**

### CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- L.M. Kuzenkova, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Podkletnova, A.K. Gevorkyan, N.D. Vashakmadze, K.V. Savostyanov,  
V.M. Studenikin, S.A. Pushkov  
341 **FABRY DISEASE: SYMPTOMS IN CHILDREN AND TEENAGERS**

- PF. Litvitsky  
349 **ION EXCHANGE DISORDERS**

### ORIGINAL ARTICLES

- V.A. Aksenova, L.A. Baryshnikova  
358 **EFFICACY OF THE RECOMBINANT TUBERCULOSIS ALLERGEN FOR EARLY IDENTIFICATION OF LATENT TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN GENERAL HEALTHCARE SETTINGS**  
E.I. Alexeeva, K.V. Savostyanov, T.V. Sleptsova, A.A. Pushkov, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova,  
A.M. Chomakhidze, R.V. Denisova, A.G. Nikitin, A.V. Pakhomov  
363 **CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES IN CHILDREN**  
T.S. Tumaeva, L.A. Balykova  
374 **FEATURES OF METABOLIC PROCESSES IN CHILDREN BORN BY CAESAREAN SECTION IN THE EARLY ADAPTATION PERIOD: THE ROLE OF CEREBRAL ISCHEMIA**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

- I.N. Zakharova, N.G. Sugyan, I.D. Maykova, I.V. Berezhnaya, I.M. Kolobashkina  
380 **CONSTIPATION IN CHILDREN: ASSISTING PAEDIATRICIANS**  
O.K. Netrobenko, M.I. Dubrovskaya  
387 **PROTEINS IN COMPLEMENTARY FOOD: WHAT IS THE HEALTHIEST LEVEL?**

### A DOCTOR'S AID

- D.A. Novikova, L.S. Namazova-Baranova, A.G. Gayvoronskaya, M.I. Broeva, M.V. Fedoseenko  
392 **SAFETY ANALYSIS FOR PENTAVACCINE USED IN PREMATURE INFANTS: FAMILY VACCINATION CENTRE'S EXPERIMENT**

### CLINICAL OBSERVATIONS

- T.V. Sleptsova, E.I. Alexeeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, R.V. Denisova, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova,  
A.M. Chomakhidze, N.I. Taybulatov  
396 **EXPERIENCE OF PARENTERAL ADMINISTRATION OF METHOTREXATE IN A FEMALE PATIENT SUFFERING FROM EARLY JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND UVEITIS**  
M.I. Dubrovskaya, A.S. Botkina, N.V. Davidenko, T.V. Zubova, V.B. Lyalikova, K.V. Shebalkina, E.K. Petrosyan  
402 **MALABSORPTION SYNDROME. AMBULANCE CLINICAL EVENTS**  
S.N. Ivanov, N.V. Kukhtinova  
408 **A CASE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A FIFTEEN-YEAR-OLD PATIENT NOT HAVING A HISTORY OF CARDIAC DISEASES**  
D.A. Morozov, A.A. Gusev, E.S. Pimenova  
412 **BILE DUCT CYSTS: MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT AND CLINICAL OBSERVATION OF A RARE CASE**  
E.A. Roslavtseva, T.E. Borovik, E.G. Tsimbalova, A.O. Anushenko, A.S. Potapov, M.M. Lokhmatov, I.L. Chashchina,  
M.D. Bakradze  
416 **CASES OF TRICHOHEPATOENTERIC SYNDROME (SYNDROMIC DIARRHEA) WITH UNDERLYING CROHN'S DISEASE**

### INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 422 **EUROPAEDIATRICS – 2015**

### JUBILEE

- 424 **IVAN IVANOVICH BALABOLKIN**

### GUIDE FOR AUTHORS

- R.T. Saygitov  
425 **GENERAL GUIDELINES FOR SUBMISSION OF ORIGINAL RESEARCH PAPERS**



Мы помогаем пациентам  
в сложной ситуации  
изменить жизнь к лучшему



Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь пациентам в сложной ситуации изменить жизнь к лучшему



**РЕПЛАГАЛ® (агалсидаза альфа):**

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



**ЭЛАПРАЗА® (идурсульфаз):**

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



**ВПРИВ (велаглюцераза альфа):**

Препарат человеческого происхождения для ферментозаместительной терапии при болезни Гоше I типа у детей и взрослых.



**ФИРАЗИР (икатибант):**

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.  
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

ООО «Шайер Рус», 121099, Москва, Смоленская пл., 3.  
Тел. +7 495 981 34 91, факс +7 495 937 82 00. [www.shire.com](http://www.shire.com)



## ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

### ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ( $p < 0,05$ ).\*

### ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p < 0,05$ ).\*

**Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.**

\* Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

ЛСР-006435/08

На правах рекламы

**МЕТО**  
**ДЖЕКТ**<sup>®</sup>

метотрексат в предварительно заполненных шприцах

# Незаменим как вода

- Метотрексат — препарат первого выбора для лечения детей с тяжелым ювенильным идиопатическим артритом с умеренной и высокой активностью заболевания<sup>1</sup>.
- Предпочтительный способ введения — парентеральный<sup>1</sup>.
- Терапия метотрексатом достоверно улучшает качество жизни у детей с ювенильным идиопатическим артритом<sup>2</sup>.



**Улучшая золотой стандарт**

**TIRU PHARM**

**medac**  
autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Баркляя, д. 6, стр. 5, офис 417  
Тел./факс: +7 (495) 269-68-94  
info@tirupharm.ru www.tirupharm.ru

Подробная информация о препарате Методжект размещена на сайтах  
www.metoject.ru, www.методжект.рф

1. Timothy Beukelman et al. Arthritis Care & Research, Vol. 63, No. 4, pp 465–482  
© 2011, American College of Rheumatology  
2. Ce'spedes-Cruz A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 67(3):309-14.

**МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

# КАЧЕСТВЕННОЕ ПИТАНИЕ — ОСНОВА БУДУЩЕГО ЗДОРОВЬЯ!

**NAN® OPTIPRO® ОБЕСПЕЧИВАЕТ АДЕКВАТНОЕ КОЛИЧЕСТВО И ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО БЕЛКА НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕГО ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**



С рождения

С 6 месяцев

- Профилактика аллергии
- Укрепление иммунитета
- Оптимизированный белок
- Здоровый рост и развитие
- Легкое усвоение, хорошее пищеварение

**ПЕРВЫЙ ВЫБОР**



С рождения

С 6 месяцев

- Укрепление иммунитета
- Оптимизированный белок
- Здоровый рост и развитие
- Легкое усвоение, хорошее пищеварение

**ОСНОВНОЙ ВЫБОР**

**Важное замечание:** идеальной пищей для ребенка является молоко матери. Необходима консультация специалиста.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ\*) рекомендует исключительно грудное вскармливание. Компания «Нестле» поддерживает данную рекомендацию. В соответствии с рекомендацией ВОЗ, беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить ее внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребенок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребенка.

\* См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

NAN® 1 OPTIPRO® и NAN® Гипоаллергенный 1 OPTIPRO® HA — с рождения, NAN® 2 OPTIPRO® и NAN® Гипоаллергенный 2 OPTIPRO® HA — с 6 месяцев.

® Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

**nestlebaby.ru**  
8-800-200-20-55  
contact@ru.nestle.com

**24/7**

**ЛИНИЯ ЗАБОТЫ Nestlé**  
Консультации по питанию малышей

**Nestlé**  
Расти Здоровым  
с Первых Дней.

# Гипоаллергенность продуктов «ФрутоНяня» для первого прикорма иммунологически доказана\*!

Продукты прикорма «ФрутоНяня» можно использовать для питания\*:

- ✓ здоровых детей для профилактики аллергии
- ✓ детей с риском развития аллергии
- ✓ детей, страдающих аллергией \*\*



\*Гипоаллергенность клинически доказана в Научном центре здоровья детей РАМН. В исследовании принимали участие соки, пюре, каши «ФрутоНяня» (13 видов). Клиническое исследование проведено в НЦЗД РАМН, 2011 - 2013 гг.

\*\* Перед началом введения прикорма необходима консультация специалиста.

# САНОФИ ПАСТЕР

## СОЗДАВАЯ ВАКЦИНЫ, УКРЕПЛЯЯ ВЕРУ В БУДУЩЕЕ



### ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

- Надежная защита от пяти инфекционных заболеваний в одной вакцине
- Удобство в применении: снижение инъекционной нагрузки
- Хорошо переносится детьми

### АВАКСИМ80

Эффективная защита против гепатита А

- Высокая иммуногенность и длительная защита
- Удобный график вакцинации и ревакцинации
- Применяется у детей с 1 года до 15 лет включительно

### ПНЕВМО 23

Полноценная защита от пневмококковой инфекции

- Надежная защита от пневмококковых инфекций, включая пневмонии и менингиты
- Показана в первую очередь детям, посещающим детские сады, школы; длительно и часто болеющим детям; детям с хроническими заболеваниями
- Эффективна и хорошо переносится

### ВАКСИГРИП

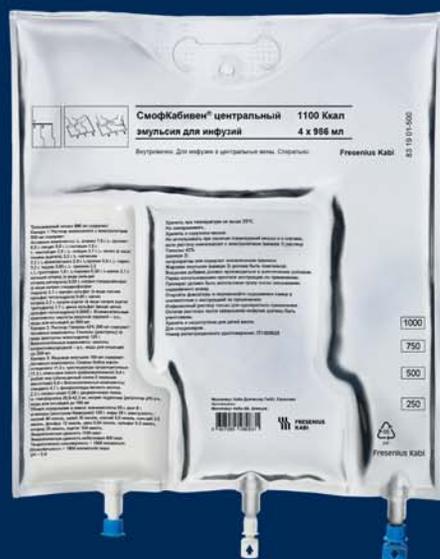
Современная сплит-вакцина против гриппа для детей и взрослых

- Специальная детская дозировка – 0,25 мл для детей с 6 месяцев до 3 лет
- Эффективна как отдельно, так и в сочетании с вакциной против пневмококковой инфекции Пневмо 23

SANOFI PASTEUR 

Полная информация о данных вакцинах содержится в инструкциях по их применению.  
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22  
тел.: (495) 721 14 00, (495) 935 86 90/92/93/94/95;  
факс: (495) 721 14 11, (495) 935 86 96  
[www.privivka.ru](http://www.privivka.ru)  
отдел фармаконадзора: (495) 721 14 00

# ПОЛНОЦЕННОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В ПЕДИАТРИИ



 СМОФКАБИВЕН\*

 ДИПЕПТИВЕН

 ВИТАМИНЫ И  
МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

СОЛУВИТ  
ВИТАЛИПИД ДЕТСКИЙ  
АДДАМЕЛЬ\*\*

\* разрешен к применению с 2-х лет

\*\* разрешен к применению с 10 лет и массой тела более 15 кг

ООО «Фрезениус Каби»  
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9  
Тел.: (495) 988-45-78  
Факс: (495) 988-45-79  
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru  
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Т.Р. Чумбадзе<sup>1</sup>, С.Д. Поляков<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Особенности питания юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта

## Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, врач-диетолог, главный научный сотрудник отдела по клиническим исследованиям в педиатрии Научного центра здоровья детей, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-51, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 02.12.2014 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

В современном спорте проблема формирования адекватного питания является одной из главных задач в системе подготовки юных спортсменов. В обзоре литературы представлены современные подходы к нутритивному обеспечению юных спортсменов при занятиях циклическими видами спорта. Эти виды спорта требуют расхода большого количества энергии, работа выполняется с высоким напряжением и значительной интенсивностью. Соответственно, соотношение основных нутриентов у спортсменов, тренирующихся на выносливость, смещено в пользу углеводов, которые должны покрывать высокие потребности на физическую активность в зависимости от этапа тренировочного процесса и объема нагрузки. Использование высокожировых диет для обеспечения энергетической функции себя не оправдало, поэтому от такого нутритивного подхода отказались: содержание жиров в рационе спортсменов должно составлять около 25% от общей калорийности рациона. По современным требованиям, содержание белка в рационе спортсменов не должно превышать 1,2–1,6 г/кг массы тела. Во избежание риска развития дегидратации и снижения физической работоспособности спортсменам циклических видов спорта необходимо использовать (небольшими порциями через 10–15 мин) спортивные напитки во время и после тренировки (соревнования). Они содержат углеводы и электролиты, что более предпочтительно, чем употребление только воды.

**Ключевые слова:** нутритивная поддержка, циклические виды спорта, спортивная медицина, юные спортсмены.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Поляков С.Д. Особенности питания юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 332–340. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1368)

## ВВЕДЕНИЕ

Адекватное питание должно полностью обеспечивать потребности организма не только в энергии и всех основных пищевых веществах (белках, углеводах, жирах, пищевых волокнах), но и обязательно — в витаминах, минеральных солях, микроэлементах и других биологически активных компонентах пищи. Активные обменные

процессы, происходящие в костной и мышечной ткани, тканях суставов, требуют полноценного обеспечения всеми макро- и микронутриентами. Занятия спортом предъявляют организму ребенка повышенные требования, однако необходимое увеличение функциональных возможностей, адаптационного потенциала в детском и подростковом возрасте в условиях постоянных физи-

S.G. Makarova<sup>1, 2</sup>, T.R. Chumbadze<sup>1</sup>, S.D. Polyakov<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Dietary Habits of Young Athletes Going in for Cyclic Sports

In modern sports, outlining an adequate diet is one of the key issues in training young athletes. The following literature review presents new approaches to nutrition of young athletes going in for cyclic sports. These sports take a lot of energy, entail great strain and significant intensity of training. Correspondingly, the ratio of nutrients in athletes training for endurance tends to shift toward carbohydrates, the amount of which in the body should cover the increased need for workload as may be defined by the training process and the amount of workload. High-fat diets have proved irrelevant in terms of providing energy function; therefore, this nutritive approach was dismissed, since an athlete should have an about 25% share of fats of his/her menu's total caloric value. According to modern standards, the amount of proteins in athletes' menu should not exceed 1.2–1.6g per 1kg of body weight. To avoid the risk of dehydration and physical weakness, cyclic athletes should take sport drinks (in small portions) prior to and following a training session (competition). They contain carbohydrates and electrolytes and therefore are more preferable than pure water.

**Key words:** nutritional support, cyclic sports, sports medicine, young athletes.

(For citation: Makarova S.G., Chumbadze T.R., Polyakov S.D. Dietary Habits of Young Athletes Going in for Cyclic Sports. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 332–340. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1368)

ческих нагрузок происходит лишь при научно обоснованном и адекватно организованном тренировочном процессе, своевременном и современном медицинском обеспечении. Рациональное питание юных спортсменов в этом процессе может играть ключевую роль.

Спортивная диетология в настоящее время выделена в отдельную область науки о питании. Однако именно в этой области ощущается существенный дефицит исследований, основанных на принципах доказательной медицины. Именно поэтому многие существовавшие ранее представления, основанные на эмпирическом подходе или не имеющие достаточной доказательной базы, должны быть пересмотрены.

Согласно положениям консенсуса о питании детей спортсменов [1], на современном уровне развития детско-юношеского спорта необходима организация контроля нутритивного статуса, индивидуальный подбор питания, а также улучшение информированности детей, их родителей и тренеров в области современных научных представлений о питании.

### **МАКРОНУТРИЕНТНЫЙ СОСТАВ РАЦИОНА ПРИ ЗАНЯТИЯХ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ВИДАМИ СПОРТА**

Согласно общим рекомендациям для юных спортсменов, содержание пищевых веществ в рационе должно быть близким к следующему: белки — 14–15%, жиры — 25%, углеводы — 60–61% (по отношению к общей калорийности рациона) [2, 3]. Однако различные виды физической активности имеют свои особенности метаболического обеспечения работы органов и систем; соответственно, различаются и потребности в различных нутриентах.

Особенностью физической активности в циклических видах спорта, к которым относятся велоспорт, шорт-трек, гребля (академическая, на байдарках и каноэ), плавание, конькобежный спорт (многоборье), лыжные виды спорта (лыжные гонки, биатлон, лыжное двоеборье), беговые дисциплины легкой атлетики, велогонки, современное пятиборье, триатлон, является то, что одно и то же движение повторяется многократно, и тренировки нацелены в основном на выносливость. Этот вид физической активности требует расхода большого количества энергии, а сама работа выполняется с высоким напряжением и значительной интенсивностью. В циклических видах спорта необходимо сочетание выносливости при хорошей координации движений. При этом большая нагрузка ложится на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, высокие требования предъявляются к опорно-двигательному аппарату и оперативному мышлению.

### **БЕЛКИ В СОСТАВЕ РАЦИОНА ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ**

Среднесуточные энергозатраты юных спортсменов, определенные на основании хронометража отдельных видов деятельности [4], значительно выше, чем у их сверстников, не занимающихся спортом. При этом следует учитывать, что спортивную деятельность характеризуют интенсивность и неравномерность энергозатрат, часто сочетающиеся с нервно-психическими нагрузками, которые могут существенно увеличивать их величину. Проведенные расчеты позволили установить потреб-

ность юных спортсменов в энергии, и, соответственно, рассчитать ориентировочную потребность в нутриентах [5] для разных возрастных категорий спортсменов, занятых в различных видах спорта. Однако эти рекомендации скорее носят приблизительный характер и предназначены для расчета рационов питания в спортивных школах и интернатах с тем, чтобы с избытком покрыть потребности всех спортсменов. Для расчетов индивидуальных рационов необходимо ориентироваться на потребность в пересчете на 1 кг массы тела. Так, согласно таблицам, приведенным в руководстве [5], должное потребление белка для спортсменов в возрасте 14–18 лет, занятых в циклических видах спорта, для юношей составляет 154 г/сут, для девушек — 134 г/сут, что при весе девушки-спортсменки 50 кг будет соответствовать 2,7 г/кг массы тела. Это количество абсолютно не соответствует современным рекомендациям [6, 7], хотя 15–20 лет назад такие количества белка считались целесообразными. Так, в рекомендациях по питанию спортсменов от 1997 г. в ссылке на руководство 1989 г. можно прочитать следующее: «По причине высоких скоростно-силовых требований спринтеры нуждаются в большом количестве белков. Однако не следует думать, будто потребность в белке для других циклических видов — например, стайерского бега — существенно ниже. При среднем рекомендуемом для данной группы потреблении 2,6–2,7 г/кг в день для спринтеров оно должно составлять 2,7–2,9, а для стайеров и гонщиков — 2,5–2,6 г/кг» [6, 7].

В настоящее время в мировой практике взгляды на потребность спортсменов в белке пересмотрены. Общеизвестно, что потребление белка в количестве 1,2–1,6 (1,7) г/кг массы тела в сут обеспечивает оптимальное количество аминокислот для роста, поддержания и восстановления всех тканей при условии адекватного потребления калорий [3]. Так, в частности, показано, что у активно тренирующихся велосипедистов (при суточных энергозатратах более 5900 ккал) положительный баланс азота наблюдается при потреблении белка на уровне 1,4 г/кг массы тела, что лишь на 20–40% превышает потребность в белке у лиц, ведущих сидячий образ жизни [8, 9].

Баланс между синтезом и распадом белка является метаболической основой адаптации тренирующихся мышц [10], но влияние белка на построение мышц и их функциональную активность определяется разными факторами, в т.ч. особенностями химического состава и структуры молекул белка. Большое значение имеет аминокислотный состав белка. Все аминокислоты принято делить на заменимые и незаменимые. Незаменимыми называют те аминокислоты, которые организм не может синтезировать самостоятельно и должен получать с пищей. К ним относят триптофан, лизин, лейцин, изолейцин, валин, треонин, метионин и фенилаланин. Еще 2 аминокислоты (цистеин и тирозин) могут в случае необходимости синтезироваться организмом, поэтому в англоязычной литературе их называют полузаменимыми (semiesential). Потребность в белке основана на потребности в незаменимых аминокислотах. Иногда к незаменимым аминокислотам причисляют гистидин. Остальные аминокислоты — аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, пролин и серин — заменимые и могут синтези-

роваться в организме. Кроме того, есть несколько аминокислот, которые не входят в состав белка, но выполняют в организме важные функции. К ним относятся  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) и диоксифенилаланин (ДОФА) — важнейшие компоненты нервной ткани, участвующие в передаче нервных импульсов.

Разные органы используют аминокислоты с различной скоростью. Во время нагрузки мышцы активно метаболизируют аминокислоты с разветвленной боковой цепью, особенно лейцин. Такие аминокислоты представляют собой некую основу, вокруг которой строится весь метаболизм белков, они же наиболее активно расходуются при физической нагрузке [9, 11]. Эти же аминокислоты являются лимитирующим фактором, определяющим адекватность белка. Соответственно, особенно важны для организма спортсменов лейцин, изолейцин и валин.

Именно особенностью аминокислотного состава объясняется то, что животные белки дают более выраженный анаболический эффект, чем белки растительного происхождения [12]. Оптимальным считается соотношение животных и растительных белков в рационе 60:40.

Таким образом, потребление белка при адекватных его источниках у подростков и взрослых спортсменов не должно превышать 1,2–1,6 г/кг в сут [8]. Дальнейшее повышение квоты белка не приводит к повышению работоспособности. Избыточное количество белков расходуется на энергетические нужды или переходит в жировую ткань.

В связи с новыми рекомендациями по потреблению белка у спортсменов, тренирующихся на выносливость, квота белка в рационе при адекватных его источниках может оказаться ниже обычных 15%. Так, потребление белка в количестве 1,2–1,4 г/кг в сут соответствует приблизительно 12% калорийности рациона с учетом того, что углеводный компонент должен обеспечивать повышенные энергозатраты, составляющие у спортсменов-юниоров 3500–4000 ккал/сут, а у спортсменов-профессионалов — 5000–6000 ккал/сут или более. Однако возможность такого снижения квоты белка у детей-спортсменов должна быть обязательно изучена с целью исключения негативного влияния на процессы роста и развития.

В плане повышения количества белка по отношению к рекомендациям по его потреблению единственным допустимым исключением считается употребление спортсменами до 2–2,3 г/кг белка в сут в диетах, направленных на снижение массы тела. Так, в сравнительном исследовании S. Mettler и соавт. показано, что спортсмены, имевшие рацион с содержанием белка 1,0 г/кг в сут, снижали вес быстрее, чем те, кто получал 2–2,3 г/кг белка в сут, но при этом больше теряли тощую массу [13].

Негативные эффекты превышения квоты белка могут отмечаться уже с дозы 2–4 г на 1 кг массы тела. В числе этих неблагоприятных эффектов — нарушение функции почек и отрицательный баланс кальция, способный привести к остеопорозу [14, 15].

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о необходимости белкового питания во время нагрузки. Время оптимального приема белка после нагрузки также обсуждается. Существуют рекомендации по необходимости приема 20–25 г белка как можно скорее после тренировки [16].

В проведенном в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) сравнительном исследовании была изучена эффективность приема в качестве нутритивной поддержки комплексного продукта, содержащего белки, жиры и углеводы, витамины и минеральные вещества. В исследовании, в котором участвовали 35 детей в возрасте от 10 до 17 лет, занимающихся в детско-юношеских спортивных школах и Училище олимпийского резерва г. Москвы (21 из них — спортсмены циклических видов спорта), продемонстрирована эффективность изокалорийного сбалансированного жидкого продукта на основе молочных белков российского производства. Детям назначали продукт в объеме 1–2 порций (что соответствовало 8–16 г белка) в зависимости от возраста, объема физической нагрузки и нутритивного статуса. Продукт применяли в течение первого часа после тренировки. В зависимости от вида спорта, возраста и пола ребенка прием одной порции продукта (200 мл) покрывал от 6 до 10% потребности в белке и от 5 до 14% потребности в витаминах и основных микроэлементах. Отмечено положительное влияние продукта как на состав тела (увеличение активной клеточной массы в процентном отношении по данным биоимпеданса к концу первого месяца от начала исследования), так и на психологические показатели в восстановительном периоде после физической нагрузки по сравнению с контрольной группой [17].

Известно, что за счет метаболического синергизма нутриентов эффект целого продукта отличается от суммарного эффекта его составляющих, поэтому значительный положительный эффект, полученный в данном исследовании, возможно, объясняется комплексным влиянием полноценного сбалансированного продукта, содержащего все макронутриенты, а также набор витаминов и минеральных веществ.

### **ЖИРЫ В СОСТАВЕ РАЦИОНОВ СПОРТСМЕНОВ, ТРЕНИРУЮЩИХСЯ НА ВЫНОСЛИВОСТЬ**

Считается, что животные жиры должны составлять 65–80%, а растительные — 20–35% от общего количества потребляемых жиров.

В целом для спортсменов, тренирующихся на выносливость, может быть рекомендована диета, которая соответствует основным руководствам по пищевым жирам: 25% от общей калорийности рациона. Однако существуют подходы, когда с целью увеличения энергоемкости рациона бегуны на длинные дистанции потребляли 27–35% энергии за счет жира, профессиональные велосипедисты, участвующие в длительных гонках, — примерно 27% энергии [3].

Предел, до которого жиры вместе с углеводами могут возместить энергетические затраты мышечной ткани, зависит от длительности и интенсивности нагрузки. Известно, что стимуляция окисления запасов жира (липолиз) происходит после 15–20 мин нагрузки на выносливость. При этом процесс утилизации жиров характеризует более низкий по сравнению с углеводами уровень выработки АТФ на единицу массы и более высокую потребность в кислороде. Так, например, известно, что для полного окисления 1 молекулы глюкозы требуется 6 молекул кислорода, а для полного окисления пальмитиновой кислоты — 26 молекул кислорода. По этой причине при длительной нагрузке повышенная потребность

в кислороде для окисления жирных кислот может усилить напряжение сердечно-сосудистой системы, что является лимитирующим фактором в отношении длительности нагрузки [18, 19]. Несмотря на то, что, как обсуждалось выше, избыточное потребление жиров может увеличивать нагрузку на сердечно-сосудистую систему во время физических упражнений, показано, что диета с высоким потреблением жира у спортсменов (до 58% от общей калорийности) не ведет в дальнейшем к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Проводились исследования с использованием голодания с целью усиления окисления жирных кислот по сравнению с углеводами при нагрузке. И хотя голодание способствовало окислению жирных кислот во время нагрузки, однако влияния на другие показатели отмечено не было [21]. Также изучалось влияние диет с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров на выполнение физических упражнений и запасы гликогена. Эти манипуляции с диетами не дали желаемых эффектов в отношении запасов мышечного гликогена, работоспособности и показателей выносливости [22].

В 90-е гг. XX в. исследовали эффективность таких кратковременных диетических манипуляций, как жировая нагрузка, для повышения спортивных показателей за счет усиления окисления жиров и ослабления окисления углеводов у спортсменов, выполняющих нагрузку на выносливость [18]. Установлено, что длительная адаптация к диете, богатой жирами, может вызвать адаптацию метаболизма и/или морфологические изменения, которые, в свою очередь, смогут оказать влияние на спортивные показатели [23]. Эта адаптация к пищевым жирам может ассоциироваться с ферментами окисления жирных кислот. Сильная связь была обнаружена между активностью 3-оксиацил-КоА-дегидрогеназы и потреблением и окислением жирных кислот [24]. Однако, несмотря на эту адаптацию, вызванное тренировкой повышение показателей выносливости при усиленной жировой диете несравнимо с наблюдаемым при высокоуглеводной диете. В настоящее время использование высокожировых диет у спортсменов все же признано нецелесообразным, в первую очередь из-за возникающего ацидоза [25, 26].

Помимо пластической и энергетической функции, жиры влияют на усвоение жирорастворимых витаминов, а также доказано, что в присутствии жиров повышается усвоение аминокислот [27].

Некоторые спортсмены, особенно тренирующиеся на выносливость, пытаются снизить содержание жиров в диете с тем, чтобы увеличить потребление углеводов и повысить запасы гликогена, однако для молодых и юных спортсменов диеты с низким содержанием жиров могут не соответствовать требованиям роста и развития организма и энергетическим потребностям для хороших показателей выносливости [28, 29]. Кроме того, питание с низким содержанием жиров в течение длительного времени может способствовать развитию у спортсменов дефицита незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов, а также вызывать гормональные нарушения.

У женщин-спортсменок диеты с очень низким содержанием жиров могут обусловить менструальную дисфункцию и нарушить в будущем репродуктивную способность

[29]. У мужчин-спортсменов при такой диете наблюдается низкий уровень тестостерона в сыворотке крови, что, в свою очередь, может сказаться на их репродуктивной функции [29]. Ввиду этого в настоящее время в детской спортивной практике, а тем более в циклических видах спорта, где вопрос контроля массы тела не стоит остро, диеты с очень низким содержанием жира категорически не рекомендованы.

### **УГЛЕВОДЫ В ПИТАНИИ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА**

При занятиях циклическими видами спорта суммарные затраты энергии для развития выносливости значительно больше, чем в других видах спорта. На тренировочных занятиях они могут составлять 4000–6000 ккал, а в дни соревнований — еще больше. В связи с этим рекомендуется увеличение кратности приемов пищи до 5–6 раз в день. Основной рацион должен быть углеводной направленности, т.е. углеводы должны составлять, по мнению разных авторов, от 60 до 70% от общей калорийности рациона [2, 3, 30].

Значение углеводов для восполнения запасов гликогена в дни, предшествующие соревнованиям, требующим выносливости, хорошо известно [31]. Считается, что чувство усталости, связанное с перетренированностью, можно частично отнести на счет сниженных запасов гликогена [32]. Истощение запасов гликогена во время тренировки можно предотвратить высокоуглеводной диетой и периодическими днями отдыха.

В то же время показано, что после истощающих гликоген тренировок мышцы более активно создают запасы гликогена. Так, в исследовании, в котором сравнивали разные режимы тренировок, был сделан вывод, что тренировочные нагрузки в условиях сниженного содержания гликогена улучшают адаптацию мышц к физической нагрузке [33]. В связи с этим существуют специальные тренировочные режимы «train — low, compete — high» (имеется в виду низкая и высокая углеводная направленность рациона), направленные на повышение выносливости мышц в период соревнований.

Непосредственно перед началом нагрузки рекомендуется прием углеводной пищи, в зависимости от объема нагрузки и погодных условий. Так, перед интенсивной длительной лыжной гонкой подростку потребуется относительно более калорийная пища, содержащая до 200 г углеводов и выше. Она улучшает показатели путем более быстрого окисления углеводов в конце дистанции [34].

### **ДОТАЦИЯ УГЛЕВОДОВ НЕПОСРЕДСТВЕННО ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

Потребление углеводов во время физической нагрузки увеличивает концентрацию глюкозы и инсулина в крови, в результате чего поступление глюкозы в скелетные мышцы увеличивается вдвое [35, 36]. Результаты некоторых исследований подтверждают, что потребление углеводов в течение длительной нагрузки может давать значительное преимущество благодаря потенциальному ресинтезу гликогена. Как время, так и темп потребления углеводов во время нагрузки могут влиять на показатели. Установлено, что углеводные добавки в течение длительной нагрузки на выносливость как минимум за 15 мин до наступления утомления эффективны для его задержки

[36]. Эти данные позволяют считать, что для улучшения спортивных показателей необходимо минимум 45–60 г дополнительных углеводов в течение периода длительной нагрузки [36].

Показано, что велогонщики, которые потребляли во время умеренной нагрузки напитки, обогащенные углеводами, улучшили свои показатели. При этом установлено, что глюкоза в крови может окисляться с большой скоростью во время слабой, умеренной и длительной нагрузки, и потребленные углеводы являются существенным источником энергии для скелетных мышц [35]. Эти данные могут быть экстраполированы и на спортсменов других циклических видов спорта [36].

Наиболее целесообразно использовать углеводы в составе напитков, поскольку одновременно решается вопрос регидратации. Эффективен прием углеводных напитков в период физической нагрузки из расчета 90 г углеводов в час, что соответствует 750 мл 12% или 1,5 л 6% напитка [37].

Обычное содержание углеводов в спортивных напитках, предназначенных для регидратации и восполнения запасов углеводов, составляет 60–90 г/л, при этом показано, что сочетание глюкозы и фруктозы повышает усвоение углеводов на 8% [38].

Пополнение запасов печеночного и мышечного гликогена после напряженной двигательной активности — решающий фактор для тренировок на выносливость. Полагают, что существует верхний предел потребления углеводов (в диапазоне 500–600 г в день), превышение которого мало влияет на запасы гликогена и улучшение спортивных показателей [39]. В табл. 1 приведены ориентировочные рекомендации по потреблению углеводов во время физической нагрузки на выносливость.

Имеются также рекомендации о приеме пищи 1 раз в течение 30 мин после тренировки и еще раз — в течение 1–2 ч после тренировки для восстановления мышечного гликогена и энергии. Предпочтение отдается белковым и углеводным продуктам [41, 42].

Существует ряд подобных рекомендаций, однако было проведено исследование, в которое вошли 29 спорт-

сменов высокой квалификации в возрасте 14–19 лет, и в котором оценивали, насколько точно спортсмены следуют им [16]. Фактическое питание спортсменов и прием жидкости сравнивали с рекомендациями, которые им давали: при интенсивной физической нагрузке в прерывистом режиме в течение  $\geq 1$  ч потребление углеводов должно было составить 1–4 г/кг за 1–4 ч до тренировки, 30–60 г/ч — во время и 1–1,2 г/кг в час и 20–25 г белка — как можно скорее после тренировки. У юношей потребление углеводов и белка было более приближено рекомендуемым значениям, чем у девушек. Так, прием углеводов соответствовал рекомендуемому у юношей до тренировки в 78%, во время нагрузки — в 18%, после нагрузки — в 68% случаев. У девушек прием углеводов соответствовал рекомендуемому до, во время и после нагрузки в 57; 29 и 43% случаев, соответственно. Рекомендации по приему белка после нагрузки выполняли 73% юношей и 43% девушек. Наиболее выраженный дефицит углеводов отмечался во время тренировки, т. е. только 18% юношей и 29% девушек потребляли необходимые углеводы в количестве 30–60 г/ч.

Безусловно, рекомендации по потреблению углеводов до и после нагрузки должны быть скорректированы с учетом их суточного потребления с тем, чтобы суммарный прием углеводов не превышал установленные нормы.

#### **ФАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТАМИ У СПОРТСМЕНОВ, ЗАНЯТЫХ В ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДАХ СПОРТА**

Витамины и минеральные вещества необходимы для нормального течения метаболических процессов и жизнедеятельности организма в целом. Они участвуют в многочисленных биохимических реакциях организма, обеспечивая физическую и умственную работоспособность человека и способствуя устойчивости организма к различным заболеваниям. Достаточная обеспеченность витаминами и минеральными веществами — значимый фактор, влияющий на спортивные результаты. Существует мнение, что спортсмены с их повышенными потребностями

**Таблица 1.** Рекомендованное потребление углеводов для лыжников [40]

Цель нутритивной поддержки	Потребление углеводов
Для участия в 5–6-часовой работе умеренной интенсивности, длительной и интенсивной. Очень высокая потребность в энергии, ежедневное восстановление мышечного гликогена и продолжающееся восполнение энергии во время упражнений (лыжникам-гонщикам для гонки > 50 км)	10–12 г/кг и более ежедневно
Для максимизации ежедневного восстановления мышечного гликогена, чтобы усилить длительные ежедневные тренировочные занятия или «нагрузить» мышцы гликогеном до длительного соревнования (лыжникам-гонщикам для дистанций $\geq 20$ км)	7–10 г/кг ежедневно
Для удовлетворения потребностей в энергии и общего питания в программе, требующей меньше энергии. Например, < 1 ч работы умеренной интенсивности или много часов работы преимущественно малой интенсивности (короткая дистанция лыжной гонки 6–15 км, тренировки горнолыжников/прыгунов с трамплина)	5–7 г/кг ежедневно
Для улучшения раннего восстановления, когда следующая нагрузка будет менее чем через 8 ч, и восстановление уровня гликогена может быть ограничивающим фактором	1 г/кг сразу после нагрузки, продолжать до полного насыщения
Для увеличения энергии для длительных занятий ( $\geq 1$ ч) — лыжные гонки	1–4 г/кг за 1–4 ч до нагрузки
Для обеспечения дополнительного источника углеводов во время длительной нагрузки умеренной мощности и интенсивной нагрузки, особенно в жарких условиях или когда запасы энергии до нагрузки субоптимальные (лыжная гонка и во время тренировочных занятий по скоростному спуску и прыжкам с трамплина)	30–60 г/ч в соответствующей форме жидкости или продукта

в энергии и основных нутриентах употребляют достаточно витаминов и минеральных веществ. Однако результаты исследований не соответствуют этому предположению.

Изучение фактического питания юных пловцов в Испании [43] показало, что их рацион дефицитен по калорийности. При этом на фоне избыточного количества белка в рационе у пловцов обоюбого пола имело место недостаточное потребление каротинов, витаминов А, Е, D, фолиевой кислоты. Кроме того, у девушек было отмечено недостаточное потребление железа и кальция и вместе с тем значительно более высокое по сравнению с юношами потребление полиненасыщенных жирных кислот. При этом содержание железа, а также витаминов С и Е в плазме крови было нормальным.

Проведенная в НЦЗД оценка фактического питания 86 юных спортсменов в возрасте 7–18 лет (в т.ч. 55 пловцов) показала, что реальное потребление как макро-, так и микронутриентов значительно отличалось от рекомендуемых норм [44]. Сбор данных в этом исследовании проводился анкетно-опросным методом за 5–7 сут, фактический рацион оценивали при помощи компьютерной программы в соответствии с индивидуальным уровнем энергозатрат ребенка. Дефицит энергетической ценности рациона различной степени выраженности был отмечен почти у половины детей, чаще — в старшей возрастной группе. При этом в большинстве случаев питание было разбалансировано по ряду нутриентов. Наиболее часто отмечали недостаточное потребление белка, полиненасыщенных жирных кислот, кальция и избыточное поступление насыщенных жирных кислот. Анализ причин неадекватного питания показал, что основными факторами являются интенсивность тренировок, затрудняющая соблюдение необходимого режима приема пищи (практически у всех детей); избирательный аппетит (пищевые предпочтения — когда ребенок не любит определенные продукты) — в 67% случаев; пищевая аллергия или непереносимость — у 22% детей.

По данным зарубежных исследователей, для юных пловцов характерно достаточное содержание в рационе витаминов А и С, недостаточное — витамина Е; данные о потреблении витаминов группы В противоречивы [45, 46]. Имеются данные об адекватном уровне витамина С и витамина Е в сыворотке крови [47].

Оценка фактических рационов спортсменов аналитическими методами более трудоемкая, но дает более точные результаты. Так, например, в исследовании J. Czaja и соавт. [48] было проанализировано содержание магния и витамина В<sub>6</sub> в суточных рационах польских спортсменов. Концентрацию магния и витамина В<sub>6</sub> определяли спектрометрически в 62 собранных и 12 реконструированных суточных рационах питания детей высокой спортивной квалификации. Исследуемые рационы девушек-спортсменок содержали  $256 \pm 111$  мг магния и  $2,04 \pm 0,63$  мг витамина В<sub>6</sub>, а мужчин —  $284 \pm 58$  и  $2,12 \pm 0,68$  мг, соответственно. Результаты данного исследования продемонстрировали недостаточное содержание в рационах спортсменов магния, хотя суточное потребление витамина В<sub>6</sub> находилось в пределах рекомендуемых норм [48]. При этом результаты компьютерного анализа этих же рационов составили 159–181% от значений содержания магния и витамина В<sub>6</sub>, полученных лабораторными методами. Было установлено, что компьютерный анализ раци-

онов может давать завышенные показатели по микронутриентам из-за более низкого содержания витаминов и микроэлементов в овощах и фруктах.

Недостаток витаминов у большинства детей носит сочетанный характер. Так, в исследовании по оценке обеспеченности юных спортсменов витаминами Е, А, С, В<sub>2</sub> и β-каротином, проведенном в НЦЗД совместно с НИИ питания [49], показано, что у юных пловцов недостаток какого-то одного из исследованных микронутриентов (как правило, витамина В<sub>2</sub> или β-каротина) имел место в 31% случаев. Дефицит двух витаминов (чаще всего В<sub>2</sub> и β-каротина) наблюдался у 49% детей. Недостаток сразу трех биологически активных компонентов (витамина Е, β-каротина и витаминов А или В<sub>2</sub>) испытывали 15% детей. Следует также отметить, что исследование проводилось в сентябре–октябре — в начале тренировочного сезона, когда обеспеченность витаминами после лета должна быть максимальной, поэтому объяснить обнаруженный дефицит можно только недостаточным потреблением данных микронутриентов, а не избыточным их расходом. Однако в этом же исследовании установили, что содержание аскорбиновой кислоты в крови более чем у половины обследованных детей находилось на верхней границе нормы (т.е. достигало предельной концентрации, которая может удерживаться в крови), что соответствовало избыточной обеспеченности. Это связано с обычной практикой приема детьми во время тренировок напитка, содержащего только один витамин С в количестве, в 1,5–2 раза превышающем рекомендуемую суточную норму потребления. Результаты этого исследования позволяют заключить, что такую практику следует признать неадекватной, поскольку на метаболические системы ложится неоправданная нагрузка.

Анализ литературных и собственных данных показывает, что недостаточная обеспеченность витаминами детей, занимающихся водным спортом, является, в первую очередь, результатом недостаточного потребления этих микронутриентов с пищей, а не только повышенным расходом этих витаминов в условиях активных физических нагрузок, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов [50, 51].

Установлено, что при дефиците витаминов у спортсменов на 7–12% снижаются максимальная работоспособность, потребление кислорода, выносливость, физическая сила; повышается уровень лактата в крови, а дополнительный прием витаминов лицами с субклиническими признаками недостаточности витаминов сопровождается повышением работоспособности [50, 52]. Существуют данные о том, что дефицит витаминов группы В может отрицательно сказаться на физических показателях [53, 54].

Оценка обеспеченности цинком пловцов высокой спортивной квалификации в различные периоды подготовки показала, что медиана концентрации микроэлемента как в плазме крови, так и в эритроцитах была ниже нормального значения на протяжении всех учебных периодов: как в базовом тренировочном, так и в подготовительном и соревновательном периоде. Это свидетельствует о том, что дефицит цинка связан не столько с повышенным его расходом, сколько с недостаточным потреблением [55]. Известно также о высокой частоте дефицита железа у девочек-пловчих [56].

Таким образом, спортсменам необходим дополнительный прием витаминов и минеральных веществ в виде обогащенных продуктов, сбалансированных витаминно-минеральных комплексов при содержании витаминов не выше 100% от суточной нормы потребления, а также оптимально использовать продукты и комплексы, ориентированные на спортсменов, со специально подобранным соотношением микронутриентов. Для восполнения имеющихся дефицитов необходим целенаправленный прием витаминных и минеральных препаратов [57].

Так, в плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в НЦЗД совместно с НИИ питания, продемонстрирована возможность коррекции дефицита витаминов путем включения в рацион специального спортивного витаминно-минерального напитка российского производства, содержащего 13 витаминов в дозах, составляющих 28–94% от возрастной нормы их потребления, а также углеводы. Напиток использовали в комплексе мероприятий по регидратации в тренировочном периоде в процессе и после нагрузки. Прием детьми витаминно-минерального напитка на протяжении 20 дней сопровождался нормализацией концентрации витамина С в сыворотке крови, тенденцией к улучшению обеспеченности витамином Е и достоверно улучшал обеспеченность обследуемых детей β-каротином [49].

### ПИТЬЕВОЙ РЕЖИМ

Считается, что обезвоживание, равное 2% массы тела, уже сказывается на спортивных показателях [15], а потеря 5% массы с жидкостью снижает работоспособность на 30% [58]. Несмотря на то, что плавание — это физическая активность в воде, наибольший риск для показателей пловца связан с потерей жидкости [59]. Считается, что обезвоживание может наступить после

30 мин плавания. Такие факторы, как теплая вода бассейна, высокая температура или высокая влажность воздуха, могут усилить риск обезвоживания и ухудшить показатели даже самых подготовленных пловцов [60].

В проведенном в НЦЗД исследовании состава тела юных спортсменов было показано, что содержание общей воды в организме юных пловцов, по данным биоимпеданса, было снижено у девочек в 16% случаев, у мальчиков — в 17% [49].

Во избежание риска развития дегидратации и снижения физической работоспособности спортсменам циклических видов спорта необходимо использовать во время и после тренировки (соревнования) небольшими порциями через 10–15 мин спортивные напитки, содержащие углеводы и электролиты, что более предпочтительно, чем употребление только одной воды [61]. Для нагрузки, которая длится более 60 мин или происходит в жаркую погоду, для восполнения энергии и электролитов рекомендуются спортивные напитки, содержащие 6% углеводов и 20–30 мг-экв/л натрия хлорида [62].

В табл. 2 приведены рекомендации по минимальному потреблению жидкости во время нагрузки для детей-спортсменов, разработанные секцией спортивной медицины педиатрического общества Канады (Canadian Paediatric Society, Paediatric Sports and Exercise Medicine Section). Более подробные рекомендации в зависимости от длительности нагрузки с ориентировочным диапазоном, который зависит в основном от погодных условий, представлены в табл. 3.

Оценка нутритивного статуса и контроль эффективности диетологических мероприятий могут осуществляться как по результатам антропометрических показателей, так и более углубленно — по данным биоимпедансного анализа [49] и психофизиологическим показателям.

**Таблица 2.** Рекомендуемое минимальное потребление жидкости во время и после тренировки (исходя из расчета 13 мл/кг во время тренировки и 4 мл/кг после нее)

Вес тела, кг	Восполнение жидкости во время тренировки, мл/ч	Восполнение жидкости после тренировки, мл/ч
25	325	100
30	390	120
35	455	140
40	520	160
45	585	180
50	650	200
55	715	220
60	780	240

**Таблица 3.** Ориентировочные объемы потребления жидкости при организации питьевого режима спортсменов [15]

Время	Объем жидкости
В течение 1–2 ч перед тренировкой	Масса тела < 40 кг: 85–170 мл Масса тела > 40 кг: 170–340 мл
Во время тренировки	Масса тела < 40 кг: 120 мл каждые 20 мин Масса тела 40–60 кг: 140–200 мл каждые 20 мин Масса тела > 60 кг: 230 мл каждые 20 мин
После тренировки	500–600 мл жидкости на каждый 0,5 кг потери веса

Биоимпедансный анализ состава тела является одним из современных методов морфологической и функциональной диагностики в спортивной медицине. Отличительной особенностью этого метода исследования является возможность оперативного обследования спортсменов в динамике во время как отдельно проводимой тренировки, так и на этапах тренировочного цикла [49].

Таким образом, современная спортивная тренировка, направленная на достижение высоких результатов, требует от спортсмена большого, а иногда предельного напряжения физиологических резервов и психических возможностей. Предельный уровень физических нагрузок, сочетающийся с высоким эмоциональным напряжением, часто приводит к перенапряжению физиологических систем и снижению функционального состояния организма в целом. В связи с этим возникают наиболее важные вопросы — о взаимодействии нагрузки и восстановления организма как факторов, которые обуславливают адаптационные процессы, проявляющиеся в структурных и функциональных преобразованиях в организме спортсмена, где одну из важных ролей выполняет адекватное питание.

Питание юного спортсмена должно базироваться на концепциях сбалансированного и адекватного питания в соответствии с физиологическими потребностями. При организации рационального питания спортсменов должны учитываться основные принципы:

- соответствие энергетической ценности рациона среднесуточным энергозатратам, зависящим от возраста, пола, характера и интенсивности физических нагрузок;
- сбалансированность рациона по основным пищевым веществам (белкам, жирам, углеводам, витаминам и минеральным веществам);

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Almqvist J., Valovich T., Cavanna A., Jenkinson D., Andrew E., Keith L. Summary Statement Appropriate Medical Care for the Secondary School-Aged Athlete. *J. Athletic Training*. 2008. 43 (4): 416–427.
2. Purcell L. K. Sport nutrition for young athletes. *Paediatr. Child Health*. 2013; 18 (4): 200–202.
3. Питание спортсменов. Под ред. К.А. Розенблюм. Киев. 2006. 535 с.
4. Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р. Питание юных спортсменов. Принципы построения рациона. М.: Советский спорт. 2007. 236 с.
5. Детская спортивная медицина. Под ред. С.Б. Тихвинского, С.В. Хрущева. М. 1991. 560 с.
6. Рогозкин В.А., Пшендин А.И., Шишина Н.Н. Питание спортсменов. М.: Физкультура и спорт. 1989. 160 с.
7. Удалов Ю.Ф. Основы питания спортсменов. Малаховка: МГАФК. 1997. 304 с.
8. Phillips S.M. Protein requirements and supplementation in strength sports. *Nutrition*. 2004; 20: 689–695.
9. Tipton K.D., Elliott T.A., Ferrando A.A., Aarsland A.A., Wolfe R.R. Stimulation of muscle anabolism by resistance exercise and ingestion of leucine plus protein. *Appl. Physiol. Nutr. Metabolism*. 2009; 34: 151–161.
10. Moore D.R., Fry J.L., Robinson M.J., Hartman J.W., Phillips S.M. Dose-responses of whole body protein turnover with increasing protein intake after an acute bout of resistance exercise in young men. *Faseb J*. 1992; 21: 336–336.
11. Nair K.S., Matthews D.E., Welle S.L., Braiman T. Effect of leucine on amino acid and glucose metabolism in humans. *Metabolism*. 1992; 41: 643–648.
12. Wilkinson S.B., MacDonald J.R., MacDonald M.J., Tarnopolsky M.A., Phillips S.M. Milk proteins promote a greater net protein balance than soy proteins following resistance exercise. *Faseb J*. 2004; 18: 854–854.
13. Mettler S., Mitchell N., Tipton K.D. Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2010; 42 (2): 326–337.
14. McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. Sports and exercise nutrition. 4th edn. *Wolters Kluwer Health*. 2013. 682 p.
15. Sally S., Anderson J., Harris S. Steven J. Care of the young athlete. *American Academy of Orthopedic Surgeons*. 2010. 612 p.
16. Baker L.B., Heaton L.E., Nuccio R.P., Stein K.W. Dietitian-observed macronutrient intakes of young skill and team-sport athletes: adequacy of pre, during, and postexercise nutrition. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab*. 2014; 24 (2): 166–176.

- выбор адекватных форм питания (продуктов, пищевых веществ и их комбинаций), обеспечивающих различную ориентацию рационов (белковый, углеводный, белково-углеводный) в зависимости от конкретных педагогических задач и направленности тренировок в отдельные периоды подготовки спортсменов;
- распределение рациона в течение дня, строго согласованное с режимом и характером тренировок и соревнований.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к питанию юных спортсменов, занятых в циклических видах спорта, основаны на индивидуальном подборе оптимального рациона. Соотношение основных нутриентов у спортсменов, тренирующихся на выносливость, смещено в пользу углеводов, которые должны покрывать высокие затраты на физическую активность в зависимости от этапа тренировочного процесса и объема нагрузки. Использование жиров в высокожировых диетах для обеспечения энергетической функции себя не оправдало, поэтому от такого нутритивного подхода отказались: содержание жиров в рационе спортсменов должно составлять около 25% от общей калорийности рациона. Белковые нагрузки также неоправданы: соответственно, содержание белка в рационе не должно превышать 1,2–1,6 г/кг массы тела. Необходимыми компонентами оптимального питания юных спортсменов являются обогащенные продукты, нутрицевтики с витаминами и минералами, пре- и пробиотиками, полиненасыщенными жирными кислотами и другими биологически активными веществами, которые следует принимать ограниченно и целенаправленно под контролем врача-специалиста.

17. Баранов А.А., Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Чумбадзе Т.П. Нутритивная поддержка юных спортсменов с использованием специализированного отечественного продукта. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (6): 78–86.
18. Sherman W.M., Leenders N. Fat loading the next magic bullet. *Int. J. Sport Nutr.* 1995; 5 (Suppl.): 1–12.
19. Brouns F., van der Vusse G.J. Utilization of lipids during exercise in human subjects: metabolic and dietary constraints. *Brit. J. Nutr.* 1998; 79: 117–128.
20. Barclay A., Petocz P., McMillan-Price J., Flood V.M., Prvan T., Mitchell P., Brand-Miller J.C. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk — a meta-analysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 627–637.
21. Loy S.F., Conlee R.K., Winder W.W., Nelson A.G., Arnall D.A., Fisher A.G. Effects of a 24-hour fast on cycling endurance time at two different intestines. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61: 654–659.
22. Dyck D.J., Putman C.T., Heigenhauser G.J.F., Hultman E., Spriet L.L. Regulation of fat-carbohydrate interaction in skeletal muscle during intense aerobic cycling. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: 852–859.
23. Kiens B., Helge J.W. Effect of high-fat diets on exercise performance. *Proc. Nutr. Soc.* 1998; 57: 73–75.
24. Kiens B. Effect of endurance training on fatty acid metabolism: local adaptations. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997; 29: 640–645.
25. Борисова О.О. Питание спортсменов. Зарубежный опыт и практические рекомендации. М. 2007. 131 с.
26. Kiens B., Helge W.J. Adaptation to a High Fat Diet. In: Nutrition in Sport. R. M. Maughan (ed.). *Copenhagen Muscle Research Centre, August Krogh Institute, University*. 2000. P. 192–202.
27. Tipton K.D., Witard O.C. Protein requirements and recommendations for athletes: Relevance of ivory tower arguments for practical recommendations. *Clin. Sports Med.* 2007; 26 (1): 17–36.
28. Williams C. Dietary macro- and micronutrient requirements of endurance athletes. *Proc. Nutr. Soc.* 1998; 57: 1–8.
29. Brownell K.D., Nelson-Steen S., Wilmore J.H. Weight regulation practices in athletes: analysis of metabolic and health effects. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1987; 18: 546–556.
30. Олейникова С.А., Гунина Л.М. Спортивная фармакология и диетология Вильямс. *Диалектика*. 2008. 256 с.
31. Wilkinson J.G., Liebman M. Carbohydrate metabolism in sport and exercise. In: Nutrition in Exercise and Sport. I. Wolinsky (ed.). *New York: CRS Press*. 1998. P. 63–99.
32. Costill D.L., Hargreaves M. Carbohydrate nutrition and fatigue. *Sports Med.* 1992; 13: 86–92.
33. Hansen A.K., Fischer C.P., Plomgaard P., Andersen J.L., Saltin B., Pedersen B.K. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 93–99.
34. Coyle E.F. Substrate utilization during exercise in active people. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61 (Suppl.): 12–16.
35. Burke L.M., Claassen A., Hawley J.A., Noakes T.D. No effect of glycemic of pre-exercise meals with carbohydrate intake during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 3–12.
36. Coggan A.R., Coyle E.F. Carbohydrate ingestion during prolonged exercise, effects on metabolism and performance. *Exerc. Sports Sci. Rev.* 1991; 19: 1–40.
37. Sawka M.N., Noakes T.D. Does dehydration impair exercise performance? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39: 1209–1217.
38. Currell K., Jeukendrup A.E. Superior endurance performance with ingestion of multiple transportable carbohydrates. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40: 275–281.
39. Lamb D.R., Rinehardt K.F., Bartels R.L., Sherman W.M., Snook J.T. Dietary carbohydrate and intensity of interval swim training. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 1058–1064.
40. Hawley J.A., Burke L.M. Peak Performance: Training and Nutrition Strategies for Sport. *Sydney, Australia: Allen Unwin*. 1998. P. 233–260.
41. Dietitians of Canada, the American Dietetic Association, and the American College of Sports Medicine Joint position statement: Nutrition and athletic performance. *Canada J. Diet Pract. Res.* 2000; 61 (14): 176–192.
42. Litt A. Fuel for young athletes: Essential foods and fluids for future champions. *Windsor: Human Kinetics*. 2004. 192 p.
43. Martinez S., Pasquarelli B.N., Romaguera D., Arasa C., Tauler P., Aguilo A. Anthropometric characteristics and nutritional profile of young amateur swimmers. *J. Strength Cond. Res.* 2011; 25 (4): 1126–1133.
44. Makarova S., Bоровик Т., Чумбадзе Т., Polyakov S., Korneeve I., Gogotova V. Real nutrient intake of young athletes. *A Cochrane Rev. J. Evidence-Based Child. Health.* 2011; 6 (Suppl.): 92.
45. Rodriguez N.R., Di Marco N.M., Langley S. American Dietetic Association; Dietitians of Canada; American College of Sports Medicine American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009; 41 (3): 709–731.
46. Kabasakalis A., Kalitsis K., Tsalis G., Mougios V. Imbalanced Nutrition of Top-Level Swimmers. *Int. J. Sports Med.* 2007; 28: 780–786.
47. Hyzyk A.K., Romankow J. The evaluation of the state of saturation of the organism with antioxidant vitamins C and E and their influence on the physical efficiency of young sportsmen. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2005; 56 (1): 57–65.
48. Czaja J., Lebidzinska A., Marszall M., Sefer P. Evaluation for magnesium and vitamin B6 supplementation among Polish elite athletes. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2011; 62 (4): 413–418.
49. Баранов А.А., Корнеева И.Т., Макарова С.Г., Поляков С.Д., Боровик Т.Э., Чумбадзе Т.П. Нутритивная поддержка и лечебно-восстановительные мероприятия в детско-юношеском спорте. М.: *ПедиатрЪ*. 2015. 164 с.
50. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б. Витамины в питании спортсменов. *Вопросы питания*. 2009; 78 (3): 60–75.
51. Gougoura S., Nikolaidis M.G., Kostaropoulos I.A. Increased oxidative stress indices in the blood of child swimmers. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007; 100 (2): 235–239.
52. Manore M.M. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B6 requirements. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72 (2): 598–606.
53. Scares M.J., Satyanarayana K., Bamji M.S., Jacob C.M., Ramana Y.V., Rao S.S. The effect of exercise on the riboflavin status of adult men. *Brit. J. Nutr.* 1993; 69: 541–551.
54. Belko A.Z., Obarzanek E., Kalwart H.J., Rotter M.A., Bogusz S., Miller D., Haas J.D., Roe D.A. Effects of exercise on riboflavin requirements of young women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37: 509–517.
55. Giolo De Carvalho F., Rosa F.T., Marques Miguel Suen V., Freitas E.C., Padovan G.J., Marchini J.S. Evidence of zinc deficiency in competitive swimmers. *Nutrition*. 2012; 28 (11–12): 1127–1131.
56. Brigham D.E., Beard J., Krimmel R.S., Kenney W.L. Changes in iron status during competitive season in Female collegiate swimmers. *Nutrition*. 1993; 9: 418–422.
57. Maglischo E.W. Nutritional Guidelines for Swimmers. *Gatorade Sports Science Institute. Coaches Corner*. 1996. P. 7.
58. Noakes T.D. Drinking guidelines for exercise: what evidence is there that athletes should drink «as much as tolerable» to replace the weight lost during exercise or «ad libitum»? *J. Sports Sci.* 2007; 25: 781–796.
59. Taimura A., Sugahata M., Lee J.B., Matsumoto T. Effect of fluid intake on plasma volume, osmolality, body temperature, and performance during swimming training. *Med. Sci Sports Exerc.* 1997; 29 (Suppl.): 764.
60. Neilsen B. Physiology of thermoregulation during swimming. In: Swimming medicine IV-Proceeding of the Fourth International Congress on Swimming Medicine. B. Eriksson, B. Furberg (eds.). *Baltimore, Md: University Park Press*. 1997. 21 p.
61. Meyer F., O'Connor H., Shirreffs S.M. International Association of Athletics Federations Nutrition for the young athlete. *J. Sports Sci.* 2007; 25 (Suppl. 1): 73–82.
62. Rowland T. Fluid replacement requirements for child athletes. *Sports Med.* 2011; 41 (4): 279–288.

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1369

Л.М. Кузенкова<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Т.В. Подклетнова<sup>1</sup>, А.К. Геворкян<sup>1</sup>,  
Н.Д. Вашакмадзе<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, В.М. Студеникин<sup>1, 2</sup>, С.А. Пушков<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков

### Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

Статья поступила: 24.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Болезнь Фабри — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления и является одной из форм сфинголипидозов. Болезнь Фабри часто дебютирует в детском и подростковом возрасте, хотя полная клиническая картина манифестирует у взрослых пациентов. Ранняя диагностика этого заболевания во многих случаях весьма сложна из-за полиморфной клинической картины, неспецифичности многих начальных симптомов и малой осведомленности медицинских работников по данной проблеме. Пациентам с болезнью Фабри проводят специфическую патогенетическую ферментозаместительную терапию. При своевременной постановке диагноза и быстром начале лечения это позволяет повысить как продолжительность, так и качество жизни больных.

**Ключевые слова:** дети, подростки, болезнь Фабри, диагностика, лечение.

**(Для цитирования:** Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Подклетнова Т.В., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д., Савостьянов К.В., Студеникин В.М., Пушков С.А. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 341–348. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1369)

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В статье проанализированы данные зарубежных публикаций последних лет, посвященных болезни Фабри и особенностям ее течения в детском возрасте. Интерес к указанной патологии в последние десятилетия возрос в связи с появлением новых данных об особенностях ее клинической картины и возможностях повлиять на течение и прогноз.

Многие годы с болезнью Фабри был связан ряд заблуждений, опровергнутых в настоящее время. Так, к примеру, еще недавно считалось, что болезнь Фабри — это заболевание, дебютирующее на 2–3-м десятилетии жизни. В настоящее время установлено, что клинические признаки болезни могут возникать уже в первые годы жизни, а накопление в клетках организма патологического субстрата начинается еще во вну-

L.M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, T.V. Podkletnova<sup>1</sup>, A.K. Gevorkyan<sup>1</sup>, N.D. Vashakmadze<sup>1</sup>,  
K.V. Savostyanov<sup>1</sup>, V.M. Studenikin<sup>1, 2</sup>, S.A. Pushkov<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Fabry Disease: Symptoms in Children and Teenagers

Fabry disease is a serious degenerative hereditary disorder, which is referred to as a lysosomal storage disease and is a form of sphingolipidosis. Fabry disease often starts in childhood and adolescence, although the complete clinical manifestation occurs in adulthood. Early diagnostic is often difficult due to polymorphic clinical picture, untypical initial symptoms and doctors' low level of awareness. Fabry disease patients should undergo a special kind of pathogenetic enzyme replacement therapy. Timely diagnosis and prompt treatment can prolong life expectancy and improve life quality.

**Key words:** children, teenagers, Fabry disease, diagnostic, treatment.

**(For citation:** Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Podkletnova T.V., Gevorkyan A.K., Vashakmadze N.D., Savostyanov K.V., Studenikin V.M., Pushkov S.A. Fabry Disease: Symptoms in Children and Teenagers. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 341–348. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1369)

триутробном периоде [1]. До последнего времени также полагали, что основным признаком болезни Фабри является мультисистемность поражения. Сейчас показано, что заболевание может протекать как с поражением нескольких, так и одной физиологической системы (сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной) [2]. Долгое время полагали, что из-за рецессивного X-сцепленного наследования большинство пациентов, страдающих болезнью Фабри, это лица мужского пола, а клинические проявления у женщин и девочек либо минимальны, либо отсутствуют. Затем было доказано, что клиническая картина у женщин, страдающих этой патологией, может быть такой же яркой, как и у мужчин. Наконец, хотя болезнь Фабри относят к редким генетическим заболеваниям, поскольку частота ее встречаемости, по данным ранее проведенных в различных странах исследований, колеблется от 1:117 000 до 1:476 000 живых новорожденных [3, 4], результаты выполненного в Италии массового скрининга показали, что частота встречаемости заболевания намного выше и составляет 1:3100 [5]. Причины низкой выявляемости болезни Фабри, вероятно, кроются в ее полиморфной клинической картине, неспецифичности многих ранних симптомов болезни (микропротеинурия; боль в конечностях, животе; аритмия) и малой осведомленности медицинских работников об этой проблеме.

С 2001 г. в медицинской практике для лечения болезни Фабри используют специфическую ферментозаместительную терапию. Считается, что ее эффективность выше при ранней постановке диагноза и своевременном начале лечения.

Целью настоящего обзора литературы было стремление привлечь внимание к болезни Фабри, повысить информированность врачей всех педиатрических специальностей и увеличить их настороженность в отношении этого заболевания. Это поможет в постановке диагноза на раннем этапе развития заболевания, когда патогенетическая терапия наиболее эффективна, что даст возможность повысить продолжительность и качество жизни больных.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ**

Болезнь Фабри (Fabry's disease, или Fabry disease) — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления. Оно связано с нарушением метаболизма сфинголипидов и является одной из форм сфинголипидозов.

В 1898 г. независимо друг от друга ученые-дерматологи из двух разных стран — Джон Фабри из Германии и Вильям Андерсон из Англии — дали описание новой патологии, поэтому существует менее распространенный вариант названия заболевания — болезнь Андерсона–Фабри.

#### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Причиной заболевания служат разнообразные мутации в гене *GLA*, который кодирует синтез фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы (участок Xq22), т.е. тип наследования

болезни — X-сцепленный, в связи с чем чаще болеют мальчики и мужчины. Весьма интересным фактом является то, что женщины-носительницы мутантного гена могут иметь клиническую картину заболевания, в некоторых случаях не менее тяжелую, чем у гомозиготных мужчин. Эта особенность болезни Фабри, возможно, связана с феноменом инактивации «здоровой» X-хромосомы, описанным М. Ф. Lyon [6].

Ген *GLA* состоит из 7 экзонов, которые распределены более чем по 12 тыс. пар нуклеотидов. Дефекты гена *GLA* чрезвычайно разнообразны, описано более 400 мутаций, большинство из которых являются семейными. Наиболее часто встречаются миссенс- и нонсенс-мутации. Более протяженные делеции и инсерции обнаруживаются значительно реже [7].

Недостаточность лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А, кодируемого *GLA*, вызывает аккумуляцию нейтральных сфинголипидов с терминальными остатками  $\alpha$ -галактозила в лизосомах различных тканей и физиологических жидкостях человеческого организма. Основным аккумуляруемым сфинголипидом является глоботриозилцерамид (Gb3), называемый также церамидтригексотидом. В организме здорового человека Gb3, являющийся одним из продуктов распада стареющих эритроцитов, расщепляется  $\alpha$ -галактозидазой А на лактозу и лактазилцерамид. У человека, страдающего болезнью Фабри, Gb3 накапливается в эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в роговице, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения, слуха.

Попытки исследования генофенотипических корреляций сопряжены с рядом трудностей: низкой частотой выявления заболевания, семейным характером большинства мутаций. Существует гипотеза, что помимо специфики отдельных мутаций на формирование фенотипа оказывают влияние и другие гены. Это предположение связано с тем, что полиморфность клинической картины с наличием как тяжелых, так и мягких фенотипов имеет место даже у членов одной семьи [8, 9].

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ**

Первые клинические признаки болезни Фабри чаще всего встречаются в подростковом и юношеском возрасте, хотя иногда симптомы заболевания могут дебютировать в 3–4 года или не проявляться вплоть до 3-го десятилетия жизни. Изначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривали мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. Впоследствии были описаны такие атипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный (в зависимости от преимущественного поражения той или иной системы) [10–12]. Мульти- и моносистемные поражения описаны также

у девочек и женщин [13–15]. Первые симптомы заболевания имеют неспецифический характер, что значительно затрудняет и откладывает постановку диагноза. Это могут быть боль, дискомфорт в животе, сухость кожного покрова, плохая переносимость жары, периодическая микроальбуминурия, эпизодическая боль в стопах или кистях.

Невропатическая боль, или акропарестезии, наиболее часто оказываются первым симптомом заболевания и встречаются у 60–80% детей с классической болезнью Фабри [16, 17]. Акропарестезии — это длительная, интенсивная, жгучая, колющая, изнуряющая боль, возникающая в дистальных отделах конечностей. В зависимости от длительности и силы проявления различают хроническую невропатическую боль, имеющую среднюю интенсивность, но присутствующую практически постоянно, и так называемые кризы Фабри. Кризы возникают эпизодически, продолжаются от нескольких часов до нескольких суток и протекают в виде быстро нарастающей боли в конечностях, часто описываемой больными как «невыносимая», почти всегда сопровождающейся гипертермией. Триггерными факторами, которые усиливают хроническую боль и могут провоцировать болевой криз, являются физическая нагрузка, усталость, стресс, повышение температуры тела (например, при острых респираторных инфекциях или в жаркое время года), пребывание в душном помещении, перемена погоды [18]. Мучительны для больного не только характер боли, ее интенсивность и длительность, но и минимальная реакция на какие-либо методы обезболивания. Это обстоятельство имеет серьезное воздействие на качество жизни пациента, его психоэмоциональную сферу. Частыми сопутствующими хронической невропатической боли состояниями являются снижение фона настроения, уныние, депрессия, низкая мотивация к учебе, социальной жизни вплоть до попыток суицида. В тех случаях, когда акропарестезии провоцирует даже минимальная физическая нагрузка, дети и подростки вынуждены переходить на домашнее обучение, что приводит к сужению круга общения, ощущению изолированности, собственной беспомощности.

Точный механизм развития невропатической боли до настоящего момента не ясен. Предположительной причиной ее формирования является отложение патологического субстрата в аксонах нервов, симпатических ганглиях, задних корешках спинного мозга и *vasa nervorum* [19]. В ряде случаев у взрослых пациентов с болезнью Фабри развиваются нарушения тактильной, температурной и болевой чувствительности, что иногда приводит к уменьшению интенсивности невропатической боли [20]. Однако большинство пациентов испытывают боль в течение всей жизни.

Довольно частым симптомом болезни являются ангиогидроз (отсутствие или снижение потоотделения); реже встречается гипергидроз (избыточное потоотделение). Снижение потоотделения часто сопровождается невропатической болью. Оно является еще одной причиной плохой переносимости жаркой погоды, душных помещений и физических нагрузок, вплоть до развития

липотимических, обморочных состояний. Нарушение потоотделения связано с отложением сфинголипидов в клетках потовых желез, кровоснабжающих их сосудах, а также в клетках вегетативной нервной системы. Нарушение потоотделения особенно типично для детей и подростков. По данным электронной микроскопии, у них обнаруживается выраженная дегенерация секреторных и миоэпителиальных клеток потовых желез [1, 21–23].

Другими неврологическими проявлениями болезни Фабри являются цереброваскулярные нарушения, сопровождаемые повышенным риском развития инсульта. Однако в детской популяции эти симптомы достаточно редки. Имеются лишь единичные описания пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения с двенадцатилетнего возраста [24]. Также заслуживает внимания публикация A. Rolf и соавт., представивших данные исследования «Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри», в ходе которого в 15 европейских странах были обследованы 5023 пациента с ишемическим и геморрагическим инсультами, а также транзиторными ишемическими атаками. Диагноз болезни Фабри был достоверно установлен у 27 (0,5%) больных [25].

Поражение почек — наиболее серьезный симптом болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек, часто имеющих место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут). В силу их неспецифичности и непостоянства этим симптомам часто не придают должного значения, что приводит к поздней постановке диагноза. По мере прогрессирования заболевания и постепенного накопления Gb3 в клубочках и канальцах, снижается фильтрационная и концентрационная способность почек с последующим формированием хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа и являющейся наиболее частой причиной летального исхода при этой патологии [26, 27]. Необходимо учитывать, что у данной категории больных в отличие от пациентов с нефритами симптомы поражения почек могут быть минимальными вплоть до развития почечной недостаточности. Как правило, у них нет стойкого повышения артериального давления, отеков, а также изменения содержания сывороточного креатинина.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри могут выражаться разнообразными нарушениями ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия и пр.), повышением артериального давления, проявлениями гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточностью. Причиной кардиологических симптомов болезни служит накопление сфинголипидов практически во всех структурах сердца: эндокарде, миокарде, проводящей системе сердца, крупных и мелких коронарных сосудах, вегетативной нервной системе, осуществляющей регуляцию сердечного ритма. Поражение сердца характеризуется различными симптомами. В подростковом возрасте у больных бывают периодические подъемы артериального давления, как правило, бессимптомные

варианты аритмий, зарегистрированные на электрокардиограмме. В более старшем возрасте пациенты могут предъявлять жалобы на боль в области сердца, сердцебиение, головокружение, диспноэ, синкопальные состояния. Кардиологические осложнения — еще одна причина уменьшения продолжительности жизни и раннего летального исхода пациентов с болезнью Фабри [28, 29].

Типичные кожные проявления болезни Фабри — ангиокератомы, которые могут наблюдаться у пациентов уже в детском возрасте. Ангиокератомы представляют собой мелкие, выступающие над поверхностью кожи безболезненные ангиомы темно-красного цвета. Первые элементы часто обнаруживают в подростковом возрасте: как правило, они единичны и могут иметь нетипичную локализацию (уши, грудная клетка). У взрослых пациентов они имеют диффузный характер, могут сливаться, но чаще преобладают в области бедер, пупка, ягодиц, нижней части живота и промежности. Более редкая локализация ангиокератом — на слизистой оболочке полости рта, конъюнктиве, в верхних дыхательных путях. Среди других кожных проявлений нередко встречаются лимфедема нижних конечностей, изменения плотности волос на теле.

Поражение органов зрения у пациентов с болезнью Фабри имеет ряд специфических особенностей, что делает возможным предположить наличие этого заболевания при их обнаружении. Наиболее характерно «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая вортелексовая кератопатия, или *cornea verticillata*) — изменение в роговице, напоминающее пучок листьев или лепестков на конце стебля и, как правило, не приводящее к нарушению зрения. Специфическое помутнение роговицы в начальной стадии — частый симптом в детской и подростковой популяции пациентов с болезнью Фабри. Патогномоничным симптомом, более характерным для взрослых больных, также является помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкапсулярной катаракты — «катаракты Фабри» — и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты. Другие проявления нарушений со стороны органа зрения — конъюнктивальные аневризмы, отек зрительной сетчатки и/или диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, а также расширение ретинальных сосудов. S. Pitz и соавт. описали случаи оптического неврита, проявляющиеся нарушениями полей зрения с формированием центральных скотом при болезни Фабри [30].

Нарушения слуха относятся к типичным проявлениям болезни Фабри. У взрослых пациентов в большинстве случаев формируется нейросенсорная тугоухость. К более ранним симптомам, возникающим в детском и подростковом возрасте, относят шум (звон) в ушах (одно- или двухсторонний) и головокружение.

Гастроэнтерологические признаки болезни могут быть одним из дебютных симптомов заболевания в детском и юношеском возрасте, однако в силу своей малой специфичности являются косвенными маркерами болезни Фабри в сочетании с другими более типичными симптомами. Наиболее часто наблюдают схваткообраз-

ную боль в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошноту, рвоту, снижение аппетита и дефицит веса [31].

К менее специфичным симптомам заболевания, редко встречающимся у детей и подростков, также относят особенности внешности (изменения по типу акромегалии), нарушение дыхания, анемию, скелетные аномалии (деформация дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»), остеопению, остеопороз, трещины и эритематозные изменения грибовидных сосочков на дорзальной поверхности языка, а также глоссит, гранулематозный хейлит, гипотиреоз, задержку полового развития, приапизм и др. При болезни Фабри примерно в 2 раза чаще обычного встречаются кисты и псевдокисты максиллярных синусов [21–23].

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз болезни Фабри обычно устанавливают на основании наличия типичной симптоматики и/или отягощенного генеалогического анамнеза, а также объективных лабораторных методов диагностики. В детском возрасте возможна постановка диагноза на доклинической стадии при верифицировании заболевания у взрослых членов семьи и по результатам последующего обследования ребенка. Представителям мужского пола диагноз может быть подтвержден посредством регистрации сниженной активности  $\alpha$ -галактозидазы А в крови (лейкоциты), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов или биологических средах. Следует помнить, что уровень  $\alpha$ -галактозидазы А в крови у девочек и женщин не является информативным, т. к. вследствие процессов инактивации X-хромосомы у представительниц женского пола активность фермента может быть как резко сниженной, так и нормальной даже при наличии клинических проявлений болезни Фабри [32]. Именно поэтому наиболее точным диагностическим методом для них является молекулярно-генетический анализ и обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене *GLA*.

В случае наличия семейных анамнестических данных о болезни Фабри возможно проведение пренатальной диагностики путем исследования ворсин хориона и/или культуры амниотических клеток на 9–11-й нед гестации с последующим изучением активности  $\alpha$ -галактозидазы А и проведением ДНК-анализа [33].

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болевой синдром при болезни Фабри необходимо дифференцировать с ревматоидным артритом, ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, болезнью Рейно, фибромиалгией. В детском и подростковом возрасте его также следует отличать от так называемой боли роста [1].

Диффузную ангиокератому туловища при болезни Фабри дифференцируют от похожих высыпаний при  $GM_1$ -ганглиозидозе, гликопротеинозах (аспартатглюкозаминурия, фукозидоз,  $\beta$ -маннозидоз, сиалидоз тип II), а также от петехиальной сыпи при инфекционных болезнях, геморрагической телеангиоэктазии Вебера–

Рандю–Ослера, ангиокератомы Мибелли, множественных дефицитов ферментов (галактосиалидоз, болезнь Канзаки) [1, 21, 22].

Гастроэнтерологические признаки болезни Фабри могут быть схожи с обострениями гастрита, синдромом раздраженной кишки [34].

«Вортексную» кератопатию необходимо отличать от похожей картины изменений в роговице вследствие отложения в ней некоторых лекарственных препаратов (амиодарона и др.).

Поражение почек, сходное по клиническим особенностям с болезнью Фабри, встречается при гемоцистинурии, стенозе почечных артерий. Патологию сердечно-сосудистой системы необходимо дифференцировать от идиопатической кардиомиопатии, артериальной гипертензии, аритмии [35].

### ПРОГНОЗ

Прогноз болезни Фабри в отношении перспективы выздоровления неблагоприятный. Прогноз для жизни во многом зависит от своевременности верификации диагноза и назначения соответствующего лечения [36]. S. Waldek и соавт. приводят данные, в соответствии с которыми предполагаемая продолжительность жизни при болезни Фабри у пациентов мужского пола составляет 40–60 лет, у больных женщин — 40–70 лет [37].

В силу относительно недавнего появления ферментозаместительной терапии данных о продолжительности жизни людей с болезнью Фабри на фоне лечения пока не опубликовано. Однако существуют основания полагать, что своевременно начатое лечение может позволить повысить продолжительность и качество жизни больных с этим заболеванием.

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Ферментозаместительная терапия на данном этапе развития медицины является наиболее эффективным методом лечения болезни Фабри и позволяет рассчитывать на нормализацию метаболических нарушений и замедление прогрессирования болезни. При помощи своевременно начатой патогенетической терапии удается добиться значительного уменьшения интенсивности нейропатической боли вплоть до ее полного исчезновения [38], улучшения слуха [39], положительной динамики характеристик функции почек [40, 41], сердечно-сосудистой системы [42, 43], купирования гастроинтестинальных симптомов болезни [44].

В настоящее время существует 2 ферментозаместительных препарата для лечения болезни Фабри. Это агалсидаза  $\alpha$  — препарат, полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека и зарегистрированный для использования в дозе 0,2 мг/кг 1 раз/2 нед, и агалсидаза  $\beta$ , произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток китайского хомячка и зарегистрированный для использования в дозе 1,0 мг/кг 1 раз/2 нед. Оба препарата зарегистрированы в Российской Федерации, предназначены для регулярного пожизненного внутривенного микроструйного введения. Безопасность и эффективность обоих ферментов была подтвержде-

на в ряде рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [45–48]. A. Mehta и соавт. представили данные о сопоставлении клинической эффективности препаратов агалсидазы  $\alpha$  и  $\beta$ , не обнаружив существенных различий [49]. Японские исследователи K. Tsuboi и H. Yamamoto продемонстрировали отсутствие различий в состоянии пациентов с болезнью Фабри при переходе с терапии препаратом агалсидазы  $\beta$  на препарат агалсидазы  $\alpha$  по ряду базисных показателей (шкала боли, уровень гломерулярной фильтрации, индекс левого желудочка, показатели качества жизни) [49]. Практически аналогичные данные приводят A. Pisani и соавт. из Италии, а также A. C. Vedder и соавт. из Нидерландов [51, 52].

Внедрение ферментозаместительной терапии стало прорывом в лечении болезни Фабри. Однако в настоящее время имеется ряд нерешенных вопросов относительно ее применения в различных возрастных группах и у пациентов женского пола. В связи с тем, что клинические проявления заболевания иногда манифестируют достаточно поздно, в медицинском сообществе в настоящий момент не существует единого мнения относительно критериев инициации ферментозаместительной терапии. Этот вопрос до настоящего времени является предметом дискуссий, его решение особенно актуально для пациентов женского пола и детей. Текущие рекомендации экспертов на сегодня таковы [53]: взрослые (старше 16 лет) пациенты мужского пола нуждаются в ферментозаместительной терапии с момента постановки диагноза; мальчикам в возрасте до 7 лет терапия проводится при наличии клинических проявлений заболевания; в случае подтвержденного диагноза и отсутствия симптомов лечение может быть начато в 7–10 лет [53]; пациенты женского пола любого возраста нуждаются в лечении в случае появления клинической симптоматики заболевания.

О возможности и безопасности применения агалсидазы  $\alpha$  в терапии детей в возрасте  $< 7$  лет сообщается в работе U. Ramaswami и соавт., наблюдавших 8 пациентов (средний возраст  $5,0 \pm 1,6$  года) с болезнью Фабри в течение 1,2–6,7 (в среднем 4,2) лет [54].

### Симптоматическая и паллиативная терапия при болезни Фабри

Симптоматическое лечение болевого синдрома при болезни Фабри проводится в качестве дополнения к ферментозаместительной терапии, которая способствует значительному уменьшению степени выраженности болевого синдрома у пациентов, однако имеет отсроченный эффект. Как правило, уменьшение болевого синдрома отмечается после 4–6 мес непрерывного патогенетического лечения. Симптоматическая терапия болевого синдрома у пациентов с болезнью Фабри включает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, местных анестетиков (пластырей с лидокаином) и антиконвульсантов [1, 22, 38]. С этой целью используют прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин и другие препараты. Наркотических анальгетиков в детской практике рекомендуется избегать.

Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы используют антиаритмические и гипотензивные препараты, имплантацию искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование. При развитии у пациентов с болезнью Фабри почечной недостаточности возникает необходимость в проведении процедур гемодиализа и/или трансплантации почек [55].

В качестве профилактики инсультов и транзиторных ишемических атак могут применяться антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты [56].

Из фармакологических препаратов в коррекции гастроинтестинальных симптомов при болезни Фабри наиболее часто используют метоклопрамид и панкреатин [57, 58].

Для коррекции нарушений слуха находят применение слуховые аппараты, проводят мероприятия по ограничению так называемой шумовой травмы.

В лечении ангиокератом используют жидкий азот, электрокоагуляцию, хирургическое удаление, а также различные варианты лазеротерапии [59].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Л., 15 лет, наблюдается в Научном центре здоровья детей (Москва) в течение 1,5 лет с момента постановки диагноза «Болезнь Фабри».

У матери пациента беременность и роды данным ребенком протекали физиологически; развитие мальчика до дебюта болезни соответствовало возрасту, он отлично учился в школе, занимался спортом.

Заболевание дебютировало в возрасте 10 лет (2009 г.), когда после физической нагрузки (занятия теннисом) у ребенка впервые появились боль и жжение в области стоп. После отдыха болевой синдром купировался, тем не менее мальчик был проконсультирован ортопедом с целью исключения травмы. Ортопедическая патология была исключена. В дальнейшем после возобновления занятий теннисом и/или при иной физической нагрузке боль в нижних конечностях возникала вновь, причем на фоне подъемов температуры тела до фебрильных значений. Боль носила жгучий характер, варьировала по интенсивности от средней до выраженной, иногда сопровождалась парестезиями, локализовалась на тыльной поверхности стоп, а впоследствии — при переходе на верхние конечности — на тыльной поверхности кистей рук. Описываемые симптомы обычно купировались после сна и отдыха.

Ребенок был проконсультирован рядом специалистов (ревматологом, педиатром, неврологом) различных профильных медицинских учреждений г. Москвы. Ревматологическая патология была исключена, пациент наблюдался с диагнозами «Рецидивирующая вирусная инфекция» и «Термоневроз». Лечение седативными и сосудистыми средствами не давало должного эффекта.

В течение последующих 2 лет боль в конечностях стала прогрессировать по частоте и интенсивности, купировалась только после приема нестероидных противовоспалительных средств. Кратковременное облегчение приносило также погружение ног и рук

в холодную воду. С октября 2012 г. ребенок находился на ежедневном трехкратном приеме нимесулида, что снижало интенсивность боли и облегчало состояние больного. После отмены препарата боль беспокоила мальчика постоянно, ее выраженность была интенсивной, периодически больной описывал боль как «невыносимую». В связи с хроническим болевым синдромом ребенок прекратил занятия теннисом, перестал посещать школу, отмечались снижение фона настроения, повышенная тревожность, депрессивные проявления. Родители мальчика повторно обратились к неврологу в Научно-практический центр детской психоневрологии (Москва), где описанный болевой синдром был интерпретирован как акропарестезии, вследствие чего была заподозрена болезнь Фабри. На основании снижения активности  $\alpha$ -галактозидазы А в крови диагноз был подтвержден в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва).

Таким образом, после появления у мальчика боли в кистях и стопах длительность диагностического поиска составила более 3 лет; диагноз болезни Фабри установлен лишь в возрасте 13 лет 10 мес.

Молекулярно-генетическое обследование пациента и его родственников осуществлено в лаборатории молекулярно-генетической диагностики Научного центра здоровья детей. У ребенка и его матери обнаружена мутация с. 1163 T>A в экзоне 7 гена GLA.

Мальчику было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. В ходе физикального осмотра обнаружена единственная ангиокератома (размером 1×1 мм) на левом плече; при офтальмоскопии установлены дистрофические изменения роговицы; в биохимическом анализе мочи однократно зарегистрирована микропротеинурия.

При проведении других лабораторно-инструментальных исследований (клинический анализ крови и мочи, магнитно-резонансная томография головного мозга, эхокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости и почек, стимуляционная электронейромиография верхних и нижних конечностей) патологических изменений со стороны органов и систем у пациента не выявлено.

Больному была инициирована патогенетическая терапия ферментозаместительным препаратом агалсидазы  $\alpha$ . Препарат вводили внутривенно, медленно, в дозе 0,2 мг/кг в сут 1 раз/2 нед. В качестве средств симптоматической терапии на начальном этапе патогенетического лечения агалсидазой  $\alpha$  с целью купирования нейропатической боли использовали прегабалин и нестероидные противовоспалительные средства.

На фоне терапии агалсидазой  $\alpha$  на протяжении 2 лет у мальчика зарегистрировано значительное уменьшение степени выраженности болевого и гипертермического синдрома, что позволило существенно снизить дозировку нимесулида, а затем полностью от него отказаться. Кроме того, у пациента отмечено значительное повышение фона настроения и снижение уровня тревожности. Мальчик возобновил обучение в школе, что является важным фактором его социальной адаптации.

При офтальмоскопии дистрофические изменения роговицы сохранялись, однако отрицательной динамики не наблюдали. Протеинурию более не регистрировали.

Переносимость препарата была удовлетворительной, а нежелательных явлений, ассоциированных с его использованием, зарегистрировано не было. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, мальчик продолжает получать ферментозаместительную терапию препаратом агалсидазы  $\alpha$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Фабри относится к редким заболеваниям из группы болезней накопления, характеризуется поли-

морфной клинической картиной, дебютирует в разных возрастных периодах, характеризуется неспецифичностью ранних клинических проявлений, неуклонным прогрессированием болезни и, при отсутствии специфического лечения, значительным сокращением продолжительности жизни. Своевременная диагностика болезни Фабри у пациентов детского возраста имеет ряд трудностей и усугубляется малой информированностью врачей-педиатров о данном заболевании. Это требует обновления знаний по редким нозологиям и поможет в дальнейшем многим больным в ранней постановке правильного диагноза и своевременном начале лечения.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vedder A. C., Strijland A., vd Bergh Weerman M. A., Florquin S., Aerts J. M., Hollak C. E. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006; 29: 106–111. Doi: 10.1007/s10545-006-0196-0.
2. Germain D. P. Fabry disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 30.
3. Poorthuis B. J., Wevers R. A., Kleijer W. J., Groener J. E., de Jong J. G., van Weely S., Niezen-Koning K. E., van Diggelen O. P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum. Genet.* 1999; 105: 151–156.
4. Meikle P. J., Hopwood J. J., Clague A. E., Carrey W. F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281: 249–254. Doi: 10.1001/jama.281.3.249.
5. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., Tukul T., Thiagarajan G., Sakuraba H., Ponzoni A., Desnick R. J. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 31–40. Doi: 10.1086/504601.
6. Lyon M. F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961; 190: 372–373.
7. Eng C. M., Desnick R. J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum. Mutat.* 1994; 3 (2): 103–111.
8. Ashton-Prolla P., Tong B., Shabbeer J., Astrin K. H., Eng C. M., Desnick R. J. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J. Invest. Med.* 2000; 48 (4): 227–235.
9. Knol I. E., Ausems M. G., Lindhout D., van Diggelen O. P., Verwey H., Davies J., Ploos van Amstel J. K., Poll-The B. T. Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 82 (5): 436–449.
10. Elleder M., Bradova V., Smid F., Budesinsky M., Harzer K., Kustermann-Kuhn B., Ledvinova J., Belohlavek X., Kral V., Dorazilova V. Cardiac storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1990; 417: 449–455. Doi: 10.1007/BF01606034.
11. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., Kodama C., Tanaka A., Tahara M., Yoshida A., Kuriyama M., Hayashibe H., Sakuraba H., Tanaka H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 288–293. Doi: 10.1056/NEJM199508033330504.
12. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., Tanaka A., Yasumoto Y., Yoshida A., Kanzaki T., Enriquez A. L., Eng C. M., Tanaka H., Tei C., Desnick R. J. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int.* 2003; 64: 801–807. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x.
13. Wilcox W. R., Oliveira J. P., Hopkin R. J., Ortiz A., Banikazemi M., Feldt-Rasmussen U., Sims K., Waldek S., Pastores G. M., Lee P., Eng C. M., Marodi L., Stanford K. E., Breunig F., Wanner C., Warnock D. G., Lemay R. M., Germain D. P. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 93: 112–128. Doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
14. Maier E. M., Osterrieder S., Whybra C., Ries M., Gal A., Beck M., Roscher A. A., Muntau A. C. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr. (Suppl.)* 2006; 95: 30–38. Doi: 10.1080/08035320600618809.
15. Migeon B. R. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 2052–2059. Doi: 10.1681/ASN.2008020198.
16. Hopkin R. J., Bissler J., Banikazemi M., Clarke L., Eng C. M., Germain D. P., Lemay R., Tytki-Szymanska A., Wilcox W. R. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr. Res.* 2008; 64: 550–555. Doi: 10.1203/PDR.0b013e318183f132.
17. Hoffmann B., Beck M., Sunder-Plassmann G., Borsini W., Ricci R., Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy — a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin. J. Pain.* 2007; 23: 535–542. Doi: 10.1097/AJP.0b013e318074c986.
18. Hilz M. J., Stemper B., Kolodny E. H. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain.* 2000; 84: 361–365. Doi: 10.1016/S0304-3959(99)00236-5.
19. Brokalaki E. I., Hentschke M., Grabbe S., Jansen T. Fabry disease in a female patient due to a de novo point mutation at position 691 of exon 5. *Eur. J. Med. Res.* 2006; 11: 306–308.
20. Suzuki K., Miura N., Kitagawa W., Suzuki S., Komatsuda A., Nishikawa K., Watanabe D., Imai H. Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new  $\alpha$ -galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R). *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15: 916–920.
21. Banerjee T. K. Fabry disease with special reference to neurological manifestations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004; 8: 275–281.
22. Sestito S., Ceravolo F., Concolino D. Anderson-Fabry disease in children. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 6037–6045.

23. Ramaswami U., Whybra C., Parini R., Pintos-Morell G., Mehta A., Sunder-Plassmann G., Widmer U., Beck M., FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 86–92.
24. Tuttolomondo A., Duro G., Miceli S., Di Raimondo D., Pecoraro R., Serio A., Albeggiani G., Nuzzo D., Iemolo F., Pizzo F., Sciarrino S., Licata G., Pinto A. Novel alpha-galactosidase A mutation in a female with recurrent strokes. *Clin. Biochem.* 2012; 45: 1525–1530.
25. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., Dichgans M., Martus P., Holzhausen M., Bottcher T., Heuschmann P.U., Tatlisumak T., Tanislav C., Jungehulsing G.J., Giese A.K., Putaala J., Huber R., Bodechtel U., Lichy C., Enzinger C., Schmidt R., Hennerici M.G., Kaps M., Kessler C., Lackner K., Paschke E., Meyer W., Mascher H., Riess O., Kolodny E., Norrving B. Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* 2013; 44: 34–349.
26. Warnock D.G., West M.L. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2006; 13: 138–147.
27. Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V. Renal Complications of Fabry Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 6046–6050.
28. Kampmann C., Wiethoff C.M., Perrot A., Beck M., Dietz R., Osterziel K.J. The heart in Anderson Fabry disease. *Z. Kardiol.* 2002; 91: 786–795.
29. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J.L., Sunder-Plassmann G., Beck M., Mehta A., Elliott P.M. European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1228–1235.
30. Pitz S., Grube-Einwald K., Renieri G., Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30: 165–171.
31. Hoffmann B., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr. (Suppl.)* 2007; 96: 84–86.
32. Linthorst G.E., Vedder A.C., Aerts J.M., Hollak C.E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 353: 201–203. Doi: 10.1016/j.cccn.2004.10.019.
33. Kleijer W.J., Hussaarts-Odijk L.M., Sachs E.S., Jahoda M.G., Niermeijer M.F. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat. Diagn.* 1987; 7 (4): 283–287.
34. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1447–1453. Doi: 10.1016/j.cgh.2007.08.012.
35. Anastasakis A., Papatheodorou E., Steriotis A.K. Fabry disease and cardiovascular involvement. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 5997–6008.
36. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A., Hughes D.A., Kampmann C., Beck M. European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 347–352.
37. Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M., Lemay R., Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 2009; 11: 790–796.
38. Ramaswami U., Stull D.E., Parini R., Pintos-Morell G., Whybra C., Kalkum G., Rohrbach M., Raluy-Callado M., Beck M., Chen W.H., Wiklund I. FOS Investigators. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health Qual. Life Outcomes.* 2012; 10: 116.
39. Palla A., Hegemann S., Widmer U., Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J. Neurol.* 2007; 254: 1433–1442.
40. Thofehrn S., Netto C., Cecchin C., Burin M., Matte U., Brustolin S., Nunes A.C., Coelho J., Tsao M., Jardim L., Giugliani R., Barros E.J. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren. Fail.* 2009; 31: 773–778.
41. Tondel C., Bostad L., Larsen K.K., Hirth A., Vikse B.E., Houge G., Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 137–148.
42. Caballero L., Climent V., Hernandez-Romero D., Quintanilla M.A., de la Morena G., Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 1679–1689.
43. Rozenfeld P.A., Fritz M., Blanco P., Gonzalez P., Rinaldi G.J. Myocardial alterations in the murine model of Fabry disease can be reversed by enzyme replacement therapy. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 339–345.
44. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1447–1453.
45. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R., Germain D.P., Lee P., Waldeck S., Caplan L., Linthorst G.E., Desnick R.J. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A — replacement therapy in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 9–16. Doi: 10.1056/NEJM200107053450102.
46. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A., Sabnis S., Moore D.F., Weibel T., Balow J.E., Brady R.O. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2743–2749. Doi: 10.1001/jama.285.21.2743.
47. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R., Whitley C.B., McDonald M., Finkel R., Packman S., Bichet D.G., Warnock D.G., Desnick R.J. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 77–86.
48. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J., Zuckerman J., Coghlan G., Brookes J., Mehta A.B. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008; 94: 153–158. Doi: 10.1136/hrt.2006.104026.
49. Mehta A., Beck M., Kampmann C., Frustaci A., Germain D.P., Pasores G.M., Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 95: 114–115.
50. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet. Med.* 2012; 14: 779–786.
51. Pisani A., Spinelli L., Visciano B., Capuano I., Sabbatini M., Riccio E., Messalli G., Imbriaco M. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep.* 2013; 9: 41–48.
52. Vedder A.C., Linthorst G.E., Houge G., Groener J.E., Ormel E.E., Bouma B.J., Aerts J.M., Hirth A., Hollak C.E. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007; 2: 598.
53. Eng C.M., Germain D.P., Banikazemi M., Warnock D.G., Wanner C., Hopkin R.J., Bultas J., Lee P., Sims K., Brodie S.E., Pastores G.M., Strotmann J.M., Wilcox W.R. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet. Med.* 2006; 8: 539–548. Doi: 10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6.
54. Ramaswami U., Parini R., Kampmann C., Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr.* 2011; 100: 605–611.
55. Cybulla M., Walter K.N., Schwarting A., Divito R., Feriozzi S., Sunder-Plassmann G. European FOS Investigators Group. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl. Int.* 2009; 22: 475–481.
56. Hughes D.A., Mehta A.B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Paediatr. Suppl.* 2005; 94 (447): 28–33; discussion 9–10.
57. Argoff C.E., Barton N.W., Brady R.O., Ziessman H.A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl. Med. Commun.* 1998; 19 (9): 887–891.
58. Ries M., Ramaswami U., Parini R., Lindblad B., Whybra C., Willers I., Gal A., Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (11): 767–72.
59. Jansen T., Bechara F.G., Altmeier P. Angiokeratomas: symptoms, diagnosis and therapy. *Danderyd Swede: TKT Europe 5S AB.* 2004.

П.Ф. Литвицкий

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

## Нарушения ионного обмена

### Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 20.04.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

*В лекции характеризуются виды, причины, ключевые звенья патогенеза расстройств обмена ионов натрия, калия, кальция, магния, фосфора и хлора, их основные клинические проявления и методы устранения.*

**Ключевые слова:** дисония, гипер- и гипогидратация, гипер- и гипоосмоляльность, мышечная гипер- и гипотония, артериальная гипер- и гипотензия.

**(Для цитирования):** Литвицкий П.Ф. Нарушения ионного обмена. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 349–357. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1370)

Нарушения ионного обмена часто служат причиной различных расстройств жизнедеятельности организма вплоть до жизненно опасных. Это обусловлено участием ионов в реализации следующих важных процессов:

- поддержания констант организма в определенном диапазоне (например, осмотического давления, рН, рО<sub>2</sub>);
- электрогенеза (например, формирование потенциалов покоя и действия);
- распределения жидкости во внутри- и внеклеточных секторах (табл.);
- реализации эффектов биологически активных веществ;
- реакции обмена белков, жиров, углеводов, их сложных соединений, энергоемких веществ (например, аденозинтрифосфата, АТФ; креатинфосфата);
- регуляции физико-химического состояния клеточных мембран (например, их проницаемости, возбудимости, «жесткости»), а также биологических жидкостей (крови, лимфы и др.).

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НАТРИЯ

Натрий является основным осмотическим фактором и электролитом внеклеточной жидкости. Внеклеточная жидкость содержит около 3000 экв натрия. На него приходится 90% всех ионов межклеточного пространства.

Ионы натрия определяют объем внеклеточной жидкости, включая циркулирующую и депонированную кровь, лимфу, ликвор, желудочный и кишечный сок, жидкости серозных полостей. Изменение экскреции Na<sup>+</sup> в пределах 1% от его содержания может привести к значительным сдвигам объема внеклеточной жидкости. Помимо этого, около 30% всего натрия организма находится в костях скелета.

Расстройства обмена натрия проявляются в двух формах — гипернатриемии или гипонатриемии.

### Гипернатриемия

Гипернатриемия — увеличение общего содержания натрия в сыворотке крови выше нормы (более 145 ммоль/л).

### Наиболее частые причины гипернатриемии

- Избыточное (более 12 г/сут) поступление натрия в организм в результате чрезмерного потребления с пищей и жидкостями (например, при пересаливании пищи, питье минеральных вод); парентерального введения с лечебной целью (например, растворов NaCl, других жидкостей и веществ, содержащих Na<sup>+</sup>).
- Сниженное выведение натрия из организма при почечной недостаточности (например, при гломерулонефрите, нефронекрозе), гиперсекреции ренина,

P.F. Litvitsky

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Ion Exchange Disorders

*The lecture characterizes types, cause and key aspects of the pathogenesis of poor exchange of ions of sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus and chlorine, their basic manifestations and methods of treatment.*

**Key words:** dystonia, hyper- and hypohydration, hyper- and hypoosmolality, muscular hyper- and hypotony, arterial hyper- and hypotension.

**(For citation):** Litvitsky P.F. Ion Exchange Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 349–357. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1370)

Таблица. Электролитный состав жидкостей организма в норме

Жидкость	Содержание электролитов, мэкв/л						
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup> *	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Плазма крови	142	4,5	-	100	25	2	1
Желудочный сок:	45	30	70	120	25	-	-
	с высокой кислотностью	100	45	0,015	115	30	-
Кишечный сок	120	20	-	110	30	-	-
Желчь	140	5	-	-	40	-	-
Панкреатический сок	130	15	-	-	80	-	-
Внутриклеточная жидкость	10	150	-	5	10	100	20

Примечание. \* — значения широко варьируют для жидкостей желудка и кишечника.

повышенном образовании ангиотензина, альдостеронизме.

- Гипогидратация организма, сочетающаяся с гиповолемией вследствие недостаточного поступления воды в организм (например, при ограничении приема жидкости и/или пищи); избыточного выведения жидкости из организма (например, при рвоте, поносах, полиурии, повышенном и длительном потоотделении).
- Гемоконцентрация в результате перераспределения жидкости из сосудов в ткани (например, при гипопроteinемии у пациентов с печеночной недостаточностью или при увеличении онкотического давления в тканях в связи с протеолизом при длительном голодании).

#### Проявления гипернатриемии (рис. 1)

К числу основных проявлений относят:

- гиперосмоляльность крови и других биологических жидкостей (в связи с высокой осмотической способностью ионов натрия);
- гипогидратацию клеток, их сморщивание и нередко деструкцию (в результате транспорта воды из клеток в интерстиций по нарастающему градиенту осмотического давления);
- отек (увеличение объема жидкости в интерстициальном пространстве в результате повышения в нем осмотического давления);
- повышение возбудимости нервной и мышечной ткани (вследствие увеличения внутриклеточного Na<sup>+</sup> и снижения порога возбудимости);
- артериальную гипертензию (в связи с накоплением избытка Na<sup>+</sup> в эндотелии, гладкомышечных и других клетках сосудистой стенки, особенно артериол);
- алкалоз (экзогенный, например при увеличенном приеме Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>; почечный — в условиях гиперальдостеронизма);

- расстройства высшей нервной деятельности (у пациентов нередко развиваются чувство страха, панический синдром, депрессия).

#### Механизмы компенсации гипернатриемии

Устранение или снижение выраженности гипернатриемии в организме достигается, как правило, за счет активации двух механизмов — стимуляции секреции антидиуретического гормона (АДГ; как результат активации осморорецепторов и нейронов центра жажды; в этой связи задержка жидкости в организме может снизить степень или устранить гипернатриемию) и увеличения продукции натрийуретических факторов (атриопептина, почечных простагландинов).

**Специализированная помощь при гипернатриемии** направлена на ликвидацию причины, вызвавшей повышение уровня натрия в крови; стимуляцию выведения натрия из крови диуретиками (например, калийсберегающими и петлевыми типа фуросемида; антагонистом альдостерона — спиронолактоном); введение жидкостей в организм (например, 5% раствора глюкозы), которые снижают уровень натрия в крови.

#### Гипонатриемия

Гипонатриемия — уменьшение общего содержания натрия в сыворотке крови ниже нормы (менее 13 ммоль/л).

#### Основные причины гипонатриемии

- Недостаточное (менее 8–6 г/сут) поступление натрия в организм вследствие полного голодания (при вынужденном или осознанном отказе от пищи, например с целью похудения или во время военных действий); частичного (натриевого) голодания (например, при бессолевой диете).
- Избыточное выведение натрия из организма в результате повышенной экскреции почками с мочой (напри-

Рис. 1. Проявления гипернатриемии



мер, при гипоальдостеронизме, сахарном диабете, хронических нефритах, почечной недостаточности, применении диуретиков, гиперпродукции предсердного натрийуретического фактора и/или простагландина E); длительного обильного потоотделения (например, в условиях повышенной температуры воздуха); хронических поносов, повторной рвоты (при рвоте и поносах организм может терять до 10–15% натрия).

- Гемодилюция — увеличение содержания жидкой части крови в связи с повышенным употреблением жидкости (например, при сахарном диабете); парентеральным введением растворов, не содержащих натрия (например, при проведении дезинтоксикации организма); недостаточностью экскреторной функции почек (например, в результате олигурии или анурии при почечной недостаточности, либо при избыточной секреции АДГ); током жидкости из интерстиция в сосуды (например, при устранении гипопроотеинемии).

### Проявления гипонатриемии (рис. 2)

Главными среди них являются:

- гипоосмоляльность крови и других жидкостей организма (как результат дефицита осмотически активного натрия);
- гипергидратация клеток и их набухание (в результате тока жидкости из интерстиция в клетки по возрастающему градиенту осмотического давления);
- снижение тургора, эластичности кожи и слизистых оболочек, их сухость (как следствие уменьшения жидкости в интерстициальном пространстве — внеклеточная гипогидратация);
- снижение возбудимости нервной и мышечной ткани (в результате повышения порога возбудимости клеток в условиях низкого внеклеточного уровня натрия);
- мышечная гипотония (вследствие понижения возбудимости миоцитов);
- артериальная гипотензия (в результате снижения тонуса гладкомышечных стенок сосудов, а также за счет уменьшения сократительной функции миокарда и сердечного выброса);
- нарушение высшей нервной деятельности вплоть до психастении и расстройств сознания (вследствие ионного дисбаланса, гипергидратации нейронов, гипоксии мозговой ткани);
- диспептические расстройства — снижение аппетита, тошнота, рвота (как результат нарушения функции гипергидратированных клеток, особенно нервных центров; нарушения метаболизма в них).

### Механизмы компенсации гипонатриемии в организме

Активация синтеза и инкреции альдостерона, стимулирующего реабсорбцию натрия в почках; торможение продукции атриопептина и простагландинов в почках, подавляющих канальцевую реабсорбцию ионов натрия; стимуляция выброса АДГ при развитии гиповолемии.

**Устранение гипонатриемии** достигается путем ликвидации причины гипонатриемии; внутривенного введения расчетного объема 1–2% раствора хлорида натрия; парентерального вливания плазмы крови, плазмозаместителей, белоксодержащих растворов.

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХЛОРА

Нарушения обмена хлора, как правило, сопутствуют расстройствам метаболизма натрия, а также калия. Вместе с тем при расстройствах кислотно-основного статуса эта зависимость существенно снижается: при метаболических ацидозах и газовых алкалозах увеличивается соотношение  $[Cl^-]/[Na^+]$ , а при негазовых алкалозах оно уменьшается. Транспорт  $Cl^-$  через клеточную мембрану осуществляется в обмен на  $HCO_3^-$  (этот механизм обозначается как  $Cl^-/HCO_3^-$  — антипорт), а из тканей в кровь — при участии углекислоты.

### Гиперхлоремия и гипохлоремия

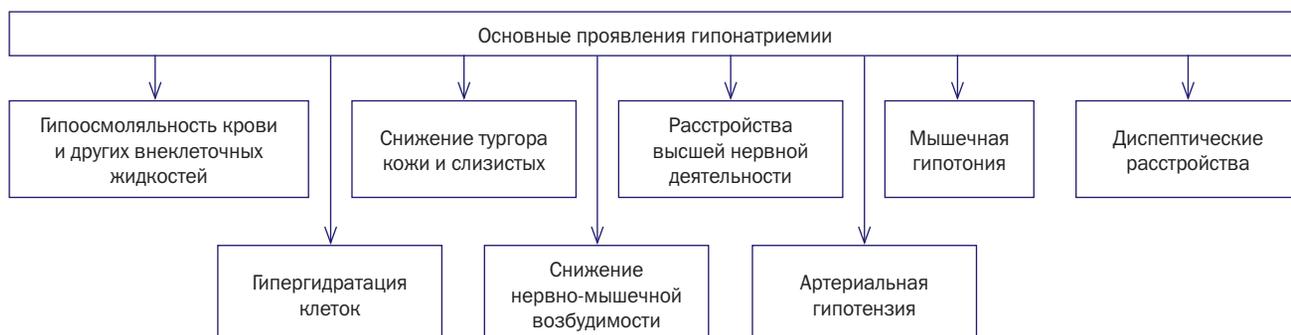
Гиперхлоремия характеризуется увеличением общего содержания хлора в сыворотке крови выше нормы (как правило, более 108 ммоль/л).

Гипохлоремия — снижение содержания хлора в сыворотке крови ниже нормы (как правило, ниже 96 ммоль/л).

### Наиболее частые причины гиперхлоремии

- Повышенное потребление хлора с пищей и питьем, в основном в составе поваренной соли.
- Сниженное выведение хлоридов из организма (например, вследствие почечной недостаточности при диффузном гломерулонефрите).
- Гемоконцентрация (например, в условиях гипертермии).
- Перераспределение хлора из тканей в кровь (например, при почечной недостаточности, сопровождающейся снижением способности нефронов к выведению ионов  $H^+$  нелетучих кислот или реабсорбции в них гидрокарбоната; при экзогенном ацидозе в связи с поступлением в организм нелетучих кислот; потере организмом гидрокарбоната с кишечным содержимым при диарее).

Рис. 2. Проявления гипонатриемии



### Основные причины гипохлоремии

- Увеличение выведения хлора из организма при повторной и обильной рвоте желудочным содержимым (например, при инфекционных заболеваниях, стенозе привратника, кишечной непроходимости); хронических поносах (например, у пациентов с энтероколитами, синдромом мальабсорбции).
- Перераспределение хлора из крови в ткани (например, в условиях ацидоза, избытка жидкости в интерстициальном пространстве, обширного асцита).
- Снижение поступления хлоридов в организм (например, при полном голодании или исключении из рациона поваренной соли).

**Проявления гипо- и гиперхлоремии** не имеют выраженной специфики. Они значительно перекрываются признаками основной патологии, а также признаками гипо- или гипернатриемии, гипо- или гиперкалиемии, с которыми гипо- или гиперхлоремия, как правило, сочетается.

**Методы устранения (снижения степени) гипо- и гиперхлоремии** принципиально те же, что и при гипо- и гипернатриемии и гипо- и гиперкалиемии, соответственно.

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛИЯ

Калий является основным катионом внутриклеточной жидкости. В ней находится около 3000 мэкв калия, т.е. приблизительно 90% всех этих катионов организма. Значительная часть  $K^+$  связана с белками, углеводами, фосфатами, креатинином. Во внеклеточной жидкости содержится около 65 мэкв  $K^+$ , а в сыворотке крови — 3,4–5,3 ммоль/л. Соотношение внутри- и внеклеточного содержания  $K^+$  является основным фактором состояния электрической активности возбудимых структур.

В сутки в организм человека должно поступать 40–60 мэкв (2–4 г) калия. Примерно такое же количество его выводится из организма, в основном почками.

Расстройства метаболизма калия проявляются *гиперкалиемией* или *гипокалиемией*.

### Гиперкалиемия

Гиперкалиемия — увеличение общего содержания калия в сыворотке крови выше нормального уровня (более 5,5 ммоль/л).

### Главные причины гиперкалиемии

- Уменьшение экскреции почками ионов калия в результате почечной недостаточности. Почки способны выводить до 1000 мэкв/сут калия, т.е. значительно больше, чем его поступает в норму в организм. Повреждение почечной ткани может привести к гиперкалиемии при нормальном или даже несколько сниженном (по сравнению со статистической нормой) потреблении; гипоальдостеронизму (например,

при надпочечниковой недостаточности или снижении чувствительности эпителия канальцев к альдостерону у пациентов с нефропатиями, системной красной волчанкой, амилоидозом, поражением интерстиция почек).

- Перераспределение калия из клеток в кровь вследствие повреждения и разрушения клеток (например, при гемолизе форменных элементов крови; гипоксии, ишемии и некрозе тканей; синдроме длительного раздавливания тканей, их ожоге или размозжении); гипoinsулинизма (в основном в связи с повышенным гликогенолизом и протеолизом, сопровождающимся высвобождением большого количества калия); внутриклеточного ацидоза. Это определяется избытком  $H^+$  в клетках, что стимулирует выход  $K^+$  из них при одновременном транспорте  $Cl^-$  в клетки.
- Введение избытка калия в организм.

### Проявления гиперкалиемии (рис. 3)

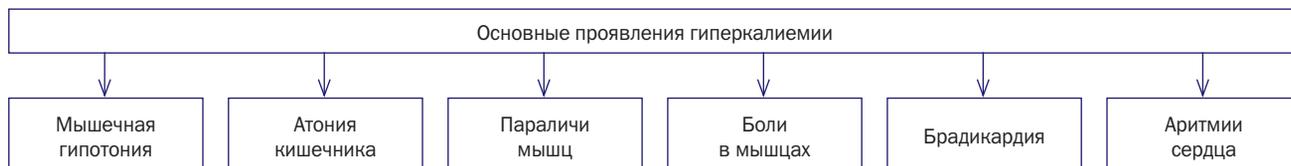
К ним относятся:

- мышечная гипотония, мышечная слабость;
- параличи мышц и гипорефлексия;
- атония кишечника и боли в мышцах (указанные выше изменения являются результатом нарушения механизмов формирования потенциалов покоя, потенциалов действия, а также нервно-мышечной передачи возбуждения);
- брадикардия и аритмии сердца;
- атриовентрикулярная и/или внутрижелудочковая блокада проведения импульса возбуждения (при концентрации  $K^+$  8–10 ммоль/л возможна блокада проведения импульса возбуждения, а при 13 ммоль/л — остановка сердца в диастоле; это объясняется значительным повышением в условиях гиперкалиемии холинореактивных свойств сердца и прогрессирующим падением возбудимости кардиомиоцитов).

### Эффективные методы устранения гиперкалиемии

- Ликвидация причин гиперкалиемии.
- Активация транспорта  $K^+$  из межклеточной жидкости в клетки путем внутривенного введения раствора хлорида кальция, а также раствора глюкозы в комбинации с инсулином (транспорт глюкозы в клетки под влиянием инсулина стимулирует переход в них и  $K^+$ , что сравнительно быстро уменьшает степень гиперкалиемии и ее кардиотоксические эффекты) и внутривенной инфузии бикарбоната натрия (что потенцирует транспорт  $K^+$  в клетки).
- Стимуляция механизмов выведения избытка  $K^+$  из организма посредством проведения диализа (гемодиализ позволяет снизить содержание  $K^+$  в сыворотке крови наполовину уже через 3–4 ч от начала процедуры); применения диуретиков (например, фуросемида), препаратов альдостерона

Рис. 3. Проявления гиперкалиемии



(например, в виде дезоксикортикостерона ацетата или триметилацетата), катионообменных смол (например, полистиролсульфоната натрия; попадая в кишечник, смолы удаляют до 60–100 ммоль  $K^+$  в течение первых 4–6 ч: это связано с тем, что в кишечном соке содержание калия в 2–4 раза выше, чем в сыворотке крови).

### Гипокалиемия

Гипокалиемия — уменьшение общего содержания калия в сыворотке крови ниже нормы (менее 3,4 ммоль/л).

Учитывая, что значительная часть  $K^+$  (около 155 ммоль/л) содержится в клетках, то даже значительная потеря калия клетками может сочетаться с небольшими изменениями его содержания в сыворотке крови.

### Наиболее клинически значимые причины гипокалиемии

- Недостаточное (менее 10 мэкв/сут) поступление калия в организм с пищей (например, при голодании или ограничении приема продуктов, содержащих соединения калия, — овощей и молочных продуктов).
- Избыточное выведение калия из организма в результате хронических профузных поносов (кишечные секреты содержат большое количество калия); повторной рвоты. Содержание калия в желудочном соке невысокое, однако гиповолемия вызывает вторичный гиперальдостеронизм и увеличение экскреции ионов  $K^+$  почками; повышенное выведение калия почками.
- Перераспределение  $K^+$  из крови и/или межклеточной жидкости в клетки в условиях увеличения уровня инсулина в крови (при передозировке инсулина или инсуломе); гиперкатехоламинемии (в результате избыточного введения в организм препаратов адреналина, норадреналина, дофамина или при феохромоцитоме); передозировки фолиевой кислоты или витамина  $B_{12}$  (например, при лечении пациентов с мегалобластной анемией. Указанные вещества стимулируют пролиферацию клеток и избыточное потребление ими калия).

### Проявления гипокалиемии (рис. 4)

Наиболее патогномичными из них считают:

- ухудшение нервно-мышечной возбудимости, что приводит к развитию мышечной слабости вплоть до паралича, снижению моторики (гипокинезии) желудка и кишечника, уменьшению тонуса артериол с развитием артериальной гипотензии;
- аритмии сердца и его остановка в диастоле;

- изменения электрокардиограммы: удлинение интервалов  $P-Q$  и  $Q-T$ ; расширение и снижение амплитуды зубца  $T$ , нередко отрицательный зубец  $T$ ;
- сонливость, апатию, снижение работоспособности, психастению;
- внутриклеточный ацидоз, в основе развития которого — снижение  $[K^+]$  в клетках и накопление в них избытка  $H^+$ ;
- дистрофические изменения в органах и тканях (наиболее выражены в сердце, почках, печени, кишечнике).

**Устранение/уменьшение степени гипокалиемии** достигается путем ликвидации причины гипокалиемии; введения в организм солей калия. Соли калия могут содержать любые анионы, но предпочтение должно отдаваться хлориду калия, поскольку, как правило, у пациентов выявляется и гипохлоремия (при этом необходимо периодически контролировать уровень калия в крови).

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

В организме кальций содержится в основном в костях и зубах (в виде оксапата), а также в сыворотке крови и других жидкостях.

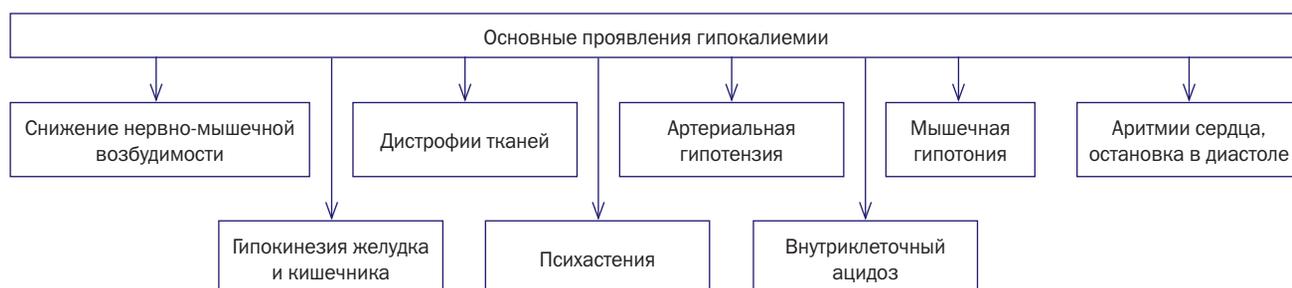
### Гиперкальциемия

Гиперкальциемия — повышение общего содержания кальция в сыворотке крови более нормы (выше 2,57 ммоль/л, или 10,3 мг%).

### Причины гиперкальциемии

- Избыточное поступление солей кальция в организм в связи с их парентеральным введением в организм (например, раствора  $CaCl_2$ ); увеличением уровня и/или эффектов кальцитриола (стимулирующего транспорт кальция в кровь из тонкого кишечника).
- Уменьшение экскреции  $Ca^{2+}$  почками в результате увеличения содержания и/или эффектов паратиреоидного гормона (при гиперпаратиреозе вследствие гиперплазии или аденомы паращитовидных желез); гипервитаминоза D; снижения содержания в крови и/или эффектов тиреокальцитонина.
- Перераспределение  $Ca^{2+}$  из тканей в кровь вследствие ацидоза, при котором  $Ca^{2+}$  выводятся из костной ткани в обмен на  $H^+$  (такая картина наблюдается, например, при сахарном диабете, почечной недостаточности, некоторых опухолях); длительного ограничения двигательной активности и/или действия фактора невесомости (например, при полетах в космос).
- Усиление ионизации кальция (например, в условиях ацидоза, при котором увеличивается доля  $Ca^{2+}$

Рис. 4. Проявления гипокалиемии



в сыворотке крови при нормальном общем его содержании).

- Рост злокачественных опухолей — одна из наиболее частых причин гиперкальциемии.

#### Проявления гиперкальциемии (рис. 5)

Патологические симптомы появляются при гиперкальциемии более 11–12 мг%.

**Эффективными методами устранения гиперкальциемии** являются ликвидация причины гиперкальциемии (путем выявления и лечения болезни или патологического процесса, приведших к гиперкальциемии); стимуляция выведения избытка кальция из организма форсированием диуреза посредством внутривенного введения изотонического раствора хлорида натрия в объеме ~3–4 л/сут в сочетании с диуретиками; торможение процесса резорбции костей остеокластами (путем применения препаратов тиреокальцитонина, эстрогенов, бисфосфонатов, нитрата галлия, которые одновременно способствуют рекальцификации костной ткани).

#### Гипокальциемия

Гипокальциемия — снижение общего содержания кальция в сыворотке крови ниже нормы (менее 2,23 ммоль/л, или 8,5 мг%).

#### Причины гипокальциемии

- Гипопаратиреоз (в этих условиях тормозится высвобождение кальция из костей и стимулируется его выведение почками).
- Гиповитаминоз D (при этом существенно снижается всасывание кальция в кишечнике).
- Гиперсекреция тиреокальцитонина, являющегося антагонистом паратиреотропного гормона.
- Патология кишечника (хронические энтериты, резекция фрагментов тонкой кишки, синдромы мальабсорбции).
- Ахолия — отсутствие в кишечнике желчи (желчь необходима для обеспечения метаболизма жирорастворимого витамина D, а также для протекания процессов полостного и мембранного пищеварения).
- Хронический некомпенсированный алкалоз.
- Гипомагниемия (снижение содержания  $Mg^{2+}$  в крови тормозит секрецию паратиреотропного гормона,

а также эффекты этого гормона и витамина D в костной ткани).

- Гипоальбуминемия (сопровождается снижением уровня общего кальция сыворотки крови за счет его фракции, связанной с альбуминами).

#### Характерные проявления гипокальциемии —

рис. 6

**Эффективными методами устранения гипокальциемии** являются ликвидация причины гипокальциемии (наиболее частая причина — гипопаратиреоз; для устранения этого состояния проводят заместительную терапию паратиреотропным гормоном); устранение острой гипокальциемии и связанных с ней приступов тетании (это достигается с помощью внутривенных инъекций препаратов кальция, например раствора глюконата кальция); ликвидация хронической гипокальциемии (обеспечивается введением в организм препаратов кальция: например, карбоната или глюконата кальция, и витамина D: например, эргокальциферола или кальцитриола); коррекция кислотно-основного состояния (проводят при наличии алкалоза).

#### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОСФОРА

Метаболизм фосфора тесно связан с обменом кальция. Фосфор является одним из основных минеральных компонентов костной ткани — до 85% общего содержания в организме.

#### Гиперфосфатемия

Гиперфосфатемия — увеличение общего содержания фосфатов в сыворотке крови выше нормы (более 1,45 ммоль/л, или 4,5 мг%).

#### Наиболее частые причины гиперфосфатемии

- Введение в организм избытка фосфатов (при внутривенных инъекциях препаратов фосфатов, *per os* или в кишечник, например в клизме).
- Уменьшение выведения фосфатов из организма (в условиях почечной недостаточности; гипопаратиреоза: снижение содержания паратиреотропного гормона сопровождается активацией процесса реабсорбции фосфатов в канальцах почек; гипертиреоза и избытка эффектов соматотропного гормона. В этих

Рис. 5. Проявления гиперкальциемии



Рис. 6. Проявления гипокальциемии

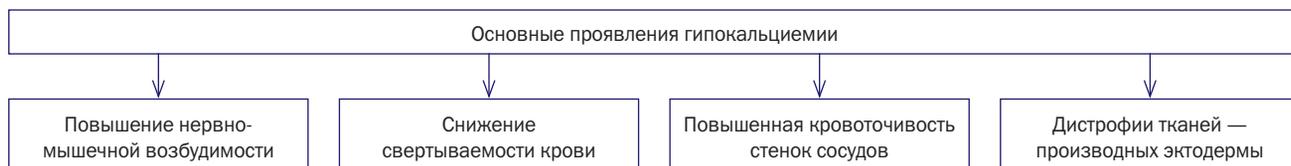


Рис. 7. Проявления гиперфосфатемии



случаях гиперфосфатемия развивается вследствие избыточной реабсорбции фосфатов в почках).

- Увеличение высвобождения фосфатов из тканей (вследствие острой деструкции мышечной ткани, например при обширных механических травмах, синдроме длительного раздавливания — краш-синдроме, длительной ишемии тканей; распада новообразований, например при химио- или радиотерапии).

**Основные проявления гиперфосфатемии** — рис. 7

**Методы устранения гиперфосфатемии:** ликвидация причины гиперфосфатемии; лечение состояний острой гиперфосфатемии (путем парентерального введения изотонических растворов, плазмы крови или плазмозаместителей; при острой обширной деструкции тканей проводится гемодиализ); устранение хронических состояний, сочетающихся с гиперфосфатемией, требует помимо ликвидации ее причины длительного применения фосфатсвязывающих гелей.

**Гипофосфатемия**

Гипофосфатемия — уменьшение общего содержания фосфатов в сыворотке крови ниже нормы (менее 0,8 ммоль/л, или 2,5 мг%).

**Причины гипофосфатемии**

- Недостаточное поступление фосфатов с пищей.
- Чрезмерное выведение фосфатов из организма почками (при гиперпаратиреозе; первичных дефектах почечных канальцев, что наблюдается при отравлении солями тяжелых металлов и цистинозе; специфическом дефекте трансмембранного переноса фосфатов в условиях витамин D-резистентной формы рахита).
- Избыточная потеря фосфатов через желудочно-кишечный тракт (наблюдается при передозировке антацидов — средств щелочного характера, снижающих кислотность желудка, например гидрокарбоната натрия, окиси магния, карбоната кальция, гидроокиси алюминия).
- Перераспределение фосфатов из крови и межклеточной жидкости в клетки (может развиваться при активации гликолиза: в этих условиях в клетке нарастает образование фосфорилированных углеводных групп, что приводит к снижению клеточного пула органического фосфата, диффузии последнего из межклеточ-

ной жидкости и крови с развитием гипофосфатемии; при алкалозе, который характеризуется увеличением рН, что стимулирует гликолиз и потребление клеткой фосфатов).

**Типичные проявления гипофосфатемии** — рис. 8

**Методы устранения гипофосфатемии:** лечение основного заболевания (путем коррекции гиперпаратиреоза, дефектов процесса реабсорбции фосфатов в канальцах почек; состояний, сопровождающихся активацией гликолиза или развитием алкалоза, что обеспечивает снижение степени гипофосфатемии или нормализацию уровня фосфатов в крови; введения в организм препаратов фосфата (до 1500–2000 мг/сут) под контролем содержания фосфатов в сыворотке крови.

**НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ**

В организме содержится до 25–30 г магния. Около 67% его входит в состав костной ткани, примерно 31% — в состав внутриклеточного пространства (в основном в мышечных клетках, где магний находится в комплексе с АТФ). В сыворотке крови в норме 0,65–1,1 ммоль/л (1,3–2,2 мэкв/л) магния (25%  $Mg^{2+}$  связано с альбуминами и около 8% с глобулинами). Лишь около 1% магния содержится во внеклеточной жидкости (70% находится в ионизированном состоянии, около 30% связано с молекулами белка). Магний является кофактором почти 300 различных клеточных ферментов.

**Гипермагниемия**

Гипермагниемия — повышение общей концентрации магния в сыворотке крови более нормы (выше 1,1 ммоль/л, или 2,2 мэкв/л).

**Наиболее частые причины гипермагниемии**

- Снижение выведения магния из организма почками (наблюдается при нарушении экскреторной функции почек, например при хроническом диффузном гломерулонефрите, нефрозах, пиелонефрите, почечной недостаточности).
- Избыточное поступление магния в организм (вследствие приема высоких доз лекарственных препаратов, содержащих магний, например антацида — окиси магния, слабительных, а также внутривенного введения растворов солей магния женщинам с токсикозом беременности).

Рис. 8. Проявления гипофосфатемии



Рис. 9. Проявления гипермагниемии

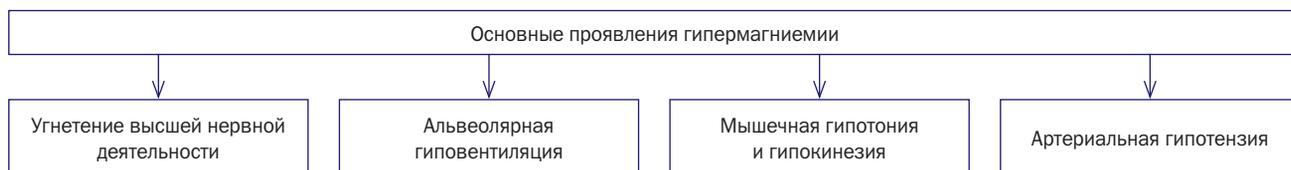
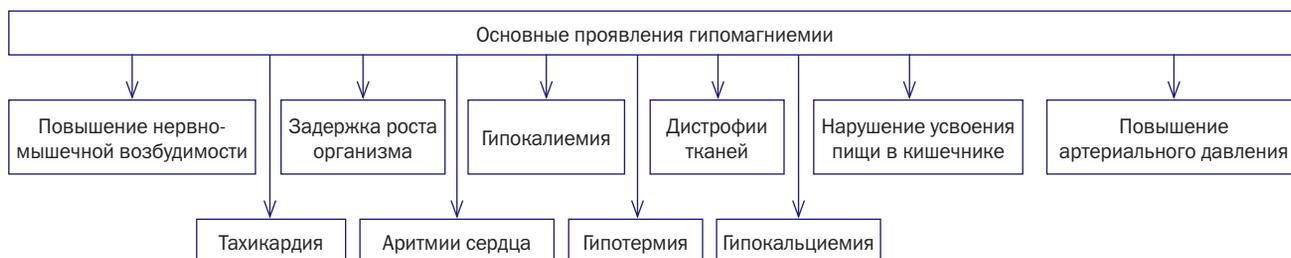


Рис. 10. Проявления гипомагниемии



- Перераспределение магния из клеток в межклеточную жидкость и кровь (например, при хроническом ацидозе у пациентов с сахарным диабетом или гипотиреозом).

**Проявления гипермагниемии — рис. 9**

**Методы устранения гипермагниемии:** лечение основного заболевания или ликвидация причины, приводящей к повышению уровня магния в крови (например, почечной недостаточности, гипотиреоза, ацидоза; прекращение или ограничение приема лекарственных средств, содержащих магний); внутривенное введение изотонических растворов солей натрия и кальция (последний является функциональным антагонистом магния); гемодиализ (при тяжелом состоянии пациента).

**Гипомагниемия**

Гипомагниемия — уменьшение общего содержания магния в сыворотке крови ниже нормы (менее 0,6 ммоль/л).

**Причины гипомагниемии**

- Недостаточное поступление магния в организм (вследствие дефицита магния в пище или нарушения всасывания соединений магния в кишечнике: наблю-

дается при длительных поносах, злоупотреблении слабительными, при синдромах мальабсорбции и ахолии, при хронических энтеритах, поскольку ионы магния абсорбируются в основном в тонком кишечнике).

- Повышенное выведение магния из организма (развивается в результате первичных дефектов канальцев почек или вторичного подавления процесса реабсорбции  $Mg^{2+}$  в канальцах почек, например при гиперальдостеронизме, гипопаратиреозе, избыточном приеме диуретиков типа фуросемида или этикриновой кислоты, при гиперкальциемии, гипофосфатемии).
- Перераспределение магния из крови в клетки (например, при респираторном алкалозе, гиперинсулинемии, алкогольной абстиненции, состояниях после устранения гиперпаратиреозидизма).

**Характерные проявления гипомагниемии — рис. 10**

**Методы устранения гипомагниемии:** ликвидация патологического состояния, вызвавшего снижение уровня магния в крови; введение в организм препаратов магния (например, окиси магния, раствора сульфата магния); увеличение в меню пациентов продуктов питания, богатых магнием (например, фасоли, гороха, пшена).

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Литвицкий П. Ф. Клиническая патофизиология. М.: Практическая медицина. 2015. С. 292–305.  
2. Silbernagl S., Lang H. Color atlas of Pathophysiology. Thieme. 2 edn. Stuttgart, New York. 2010. P. 100–145.  
3. Copstead L., Banasic J. Pathophysiology. 4 edn. Saunders. 2010. P. 603–614.

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ

### ЗАДАЧА 1

Юноша М., возраст 14 лет: поставлен диагноз «Миокардиодистрофия в стадии декомпенсации». М. нормального телосложения, подкожная клетчатка развита слабо. При росте 155 см масса тела — 65 кг. При осмотре: вынужденное полусидячее положение, одышка, акроцианоз, пастозность нижних конечностей, застойные хрипы в легких, признаки скопления жидкости в брюшной полости, увеличение печени. Ударный и минутный объемы сердца снижены, гематокрит 38%. Диурез снижен. В крови обнаружено увеличение уровней ренина и натрия.

### ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии имеются у М.?
2. Что привело к задержке в организме М. избытка ионов натрия и жидкости?
3. Каков патогенез отека у пациента М.?

### ЗАДАЧА 2

Юноша Л., возраст 16 лет. Доставлен в приемное отделение больницы в связи с резким ухудшением состояния: внезапно развилась слабость, обильный пот, боли в мышцах и животе; появились тошнота и рвота, понос; похолодели руки и ноги. При осмотре: АД 80/40 мм рт. ст., ЧСС 110, аритмия; лицо бледное; акроцианоз, кожные покровы на ладонных складках и на теле гиперпигментированы. Л. вял, говорит с трудом, голос тихий, невнятный. Родители Л. сказали, что такое состояние у мальчика развилось уже в третий раз, и связывают его с лечением имеющегося у Л. туберкулеза высокими дозами противотуберкулезных лекарственных препаратов. Анализ крови: гемоглобин 168 г/л, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, глюкоза плазмы крови 0,8 ммоль/л, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, уровень креатинина повышен. Анализ мочи: олигурия, протеинурия. Содержание кортизола и альдостерона в крови и моче снижены.

### ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии развились у Л.? Есть ли между ними патогенетическая связь?
2. Если такая связь существует, то в чем она выражается? Если нет, то почему?
3. Какие лечебные мероприятия необходимо провести у Л.?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (2) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

#### 1. В клетках ишемизированных тканей обычно наблюдается: (2)

- 1) увеличение содержания  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$ ;
- 2) снижение содержания  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$ ;
- 3) уменьшение содержания  $\text{K}^+$ ;
- 4) увеличение содержания  $\text{K}^+$ .

#### 2. Ключевыми звеньями патогенеза сердечных аритмий являются: (4)

- 1) внутриклеточный ацидоз;
- 2) потеря  $\text{K}^+$  кардиомиоцитами;
- 3) накопление в кардиомиоцитах избытка  $\text{K}^+$ ;
- 4) дефицит АТФ в клетках миокарда;
- 5) избыток АТФ в клетках миокарда;
- 6) накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме и митохондриях кардиомиоцитов.

#### 3. Следствием гиперкалиемии могут быть: (4)

- 1) атриовентрикулярная блокада;
- 2) формирование высокого зубца Т на электрокардиограмме;
- 3) артериальная гипертензия;
- 4) артериальная гипотензия;
- 5) тахикардия;
- 6) брадикардия.

## ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

### К ЗАДАЧЕ 1

1. У М. сердечная недостаточность, отеочный синдром (его признаки: увеличение массы тела, скопление жидкости в подкожной клетчатке и брюшной полости, застойные хрипы в легких), гепатомегалия.
2. К задержке в организме М. избытка ионов натрия и жидкости привело снижение сердечного выброса и нарушение почечного кровотока. Это активировало ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что повысило реабсорбцию ионов натрия и жидкости в канальцах почек.
3. Патогенез отека у пациента М. включает следующие основные звенья: снижение сердечного выброса (в связи с левожелудочковой недостаточностью) + венозный застой в почках (вследствие правожелудочковой недостаточности) → увеличение выделения почками в кровь ренина → образование ангиотензина I и II → увеличение в крови уровня альдостерона → задержка  $\text{Na}^+$  → гиперосмия крови → усиление выделения АДГ → задержка жидкости → гипертонемия. Гипертонемия (связанное отчасти с этим снижение концентрации белка и осмотически активных веществ в плазме крови — гемодилюция) вызывает перемещение жидкости во внеклеточное пространство. Этому способствует также повышение венозного давления в посткапиллярах и капиллярах.

### К ЗАДАЧЕ 2

1. У Л. признаки острой надпочечниковой недостаточности (аддисонов криз), острой сердечно-сосудистой недостаточности; нарушение функции желудочно-кишечного тракта, нервно-психические расстройства.
2. Между названными в ответе 1 формами патологии у Л. существует тесная патогенетическая связь: туберкулез (и туберкулезная интоксикация) послужили причиной поражения надпочечников и развития их недостаточности (проявились аддисоновым кризом с характерными для него признаками). Остро развившиеся гипонатриемия и гиперкалиемия вызвали снижение объема циркулирующей крови, результатом чего стали гемоконцентрация (олигурия, увеличение уровня гемоглобина, лейкоцитоз, повышение содержания креатинина), изменения деятельности сердца. Гипогликемия и дисония, в свою очередь, привели к нарушению высшей нервной деятельности.
3. Лечебные мероприятия у Л. должны базироваться на реализации следующих принципов: этиотропного (эрадикация причины туберкулеза: бациллы Коха); патогенетического (устранение/уменьшение степени надпочечниковой недостаточности путем заместительной терапии глюкокортикоидами; ликвидация гипогидратации, ионного дисбаланса, сдвигов кислотно-основного состояния, гипогликемии); симптоматического (ликвидация тягостных, неприятных ощущений, усугубляющих течение основного заболевания — нервно-психических, нарушений сна и др.).

### ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ

1 — 1, 3      2 — 1, 2, 4, 6      3 — 1, 2, 4, 6

В.А. Аксёнова<sup>1</sup>, Л.А. Барышникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>2</sup> Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова, Российская Федерация

# Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети

## Контактная информация:

Аксёнова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель детско-подросткового отдела НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 103030, Москва, ул. Достоевского, д. 4, тел.: +7 (495) 631-11-12, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Статья поступила: 29.05.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

В России много детей с туберкулезом в фазе обратного развития, что обусловлено низким качеством туберкулинодиагностики. В настоящее время новая внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) получает все более широкое распространение в практике специалистов противотуберкулезной службы. **Цель исследования:** изучить эффективность применения АТР при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков. **Методы:** проведено многоцентровое ретроспективное исследование, в ходе которого изучали результаты 4 этапов применения АТР на протяжении 2008–2014 гг. На первом этапе препарат использовали в условиях противотуберкулезного диспансера, на втором и третьем этапах проводили скрининг на туберкулез в условиях общей лечебной сети у детей с острыми и хроническими неспецифическими заболеваниями, а также у здоровых учащихся школ. Четвертый этап исследования включал эпидемиологическую оценку результатов применения АТР на всей территории Российской Федерации. **Результаты:** в процессе исследования 763 пациентов фтизиатром были определены категории детей и подростков с наиболее высоким риском развития заболевания (39,5%); выявление туберкулеза у 176 пациентов общесоматических стационаров составило 2,3%; среди 1238 учащихся школ — 0,6%. По результатам применения АТР у детей и подростков в 79 субъектах Российской Федерации разработаны методики скринингового обследования детского населения на туберкулез, согласно которым все дети после первичной вакцинации БЦЖ-М ежегодно обследуются методом иммунодиагностики с использованием туберкулина. С восьмилетнего возраста всем детям и подросткам каждый год проводят иммунодиагностику с использованием АТР. **Заключение:** применение АТР в условиях общей лечебной сети позволяет выделить группу наиболее высокого риска и больных на ранней стадии туберкулеза. Предложена методика обнаружения туберкулеза и наблюдения за группами риска (приказы МЗ РФ № 855, 2009; № 951, 2014.).

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, аллерген туберкулезный рекомбинантный, группа риска, скрининг.

**(Для цитирования):** Аксёнова В.А., Барышникова Л.А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14 (3): 358–362. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1371

## ОБОСНОВАНИЕ

В России массовая туберкулинодиагностика многие десятилетия оставалась единственным методом скринингового обследования детей с целью раннего выявления туберкулезной инфекции. Измененный характер чувствительности к туберкулину вследствие инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) был основанием для наблюдения и химиопротифилактики туберкулеза у детей и подростков на участке фтизиатра в группах риска развития заболевания [1, 2].

Однако остается нерешенным ряд вопросов. В частности, развитие поствакцинальной аллергии к туберкулину вследствие иммунизации против туберкулеза нередко затрудняет интерпретацию характера чувствительности к туберкулину. В результате детей либо ставят на учет к фтизиатру с назначением им необоснованного профилактического лечения, либо при наличии показаний они выпадают из поля зрения фтизиатра и не получают необходимого комплекса профилактических противотуберкулезных мероприятий.

В отечественной литературе имеются работы, посвященные проблеме гипо- и гипердиагностики пер-

вичного инфицирования МБТ. Так, результаты когортных исследований, основанных на массовой туберкулинодиагностике, показывают ежегодное недовыявление лиц с поствакцинальной аллергией, в результате чего уровень инфицированности детей МБТ к 6-летнему возрасту оказывается завышенным в 2,8 раза [3]. В 14-летнем возрасте 72,4% детей положительно реагируют на туберкулин при проведении пробы Манту. Объективным фактором, затрудняющим своевременное обнаружение первичного инфицирования МБТ, является также и монотонная чувствительность к туберкулину в результате наложения инфекционной аллергии на поствакцинальную [4].

Эффективность массовой туберкулинодиагностики как метода раннего выявления туберкулеза у детей и подростков недостаточно высока: в детском возрасте она позволяет установить только половину (53,7%), в подростковом — лишь 14,2% заболевших [5].

Таким образом, в условиях существующего скринингового обследования детского населения при помощи пробы Манту проблема гипердиагностики инфицирования МБТ и гиподиагностики поствакцинальной аллергии не может быть решена.

В настоящее время в распоряжении специалистов противотуберкулезной службы имеется новая внутрикожная проба с препаратом Диаскинтест (ЗАО «Генериум», Россия) — аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), которая получает все более широкое распространение. Доказана более высокая в сравнении с пробой Манту чувствительность и специфичность данного теста, а также преимущества перед пробой Манту при определении активности локальных специфических изменений [6, 7]. В связи с этим Приказом Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 внесены изменения в приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В частности, регламентировано обследование населения с помощью АТР в стандартном разведении в группах риска по заболеванию туберкулезом (как первый этап внедрения препарата) в условиях противотуберкулезных медицинских организаций. Дальнейшее внедрение АТР в практическое здравоохранение России осуществлялось с 2008 г. и проводилось в 4 последовательных этапа.

Целью нашего исследования было изучить эффективность применения АТР для раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование.

### Условия проведения

Под руководством специалистов НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова выполнено исследование с изучением результатов последовательного (четырёхэтапного) применения АТР на территории Москвы, Самарской и Рязанской обл., а в последующем — в 72 регионах Российской Федерации.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период 2008–2014 гг.

## Этапы исследования

**На первом этапе** препарат АТР применяли на участке фтизиатра непосредственно после выполнения пробы Манту у детей и подростков из групп риска заболевания туберкулезом. Это пациенты VI и O группы диспансерного учета (ГДУ). Этап проведен на базе Самарского и Рязанского областных противотуберкулезных диспансеров. В эту группу вошли пациенты, направленные к фтизиатру вследствие измененной чувствительности к туберкулину по результатам пробы Манту, проведенной во время массовой туберкулинодиагностики в условиях общей лечебной сети перед направлением в районный противотуберкулезный диспансер. Группы исследования сформированы в зависимости от ГДУ у фтизиатра: 1-я группа — пациенты VI A (вираж туберкулиновых проб — впервые выявленные положительные пробы или нарастание проб на 12 мм и более); 2-я группа — пациенты VI Б (инфицированные МБТ с гиперергическими туберкулиновыми пробами); 3-я группа — пациенты VI В (инфицированные МБТ с нарастанием туберкулиновой реакции). В 4-ю группу исследования вошли пациенты O группы учета (диагностической), у которых характер туберкулиновых проб не позволял исключить наличие поствакцинальной аллергии на туберкулин вследствие иммунизации против туберкулеза. У всех пациентов этой группы в течение 2009–2011 гг. случаев заболевания локальными формами туберкулеза выявлено не было.

**На втором этапе** исследования были изучены результаты пробы с препаратом АТР (проводилась независимо от давности постановки пробы Манту) у детей и подростков из групп высокого риска заболевания туберкулезом на участке педиатра, не подлежащих учету в противотуберкулезном диспансере по месту жительства. Обследованы пациенты с острыми и хроническими неспецифическими заболеваниями. Все пациенты находились в отделениях общесоматических стационаров (пульмонологическом, нефрологическом, гнойном торакальном) Москвы и Самары. Острая и хроническая бронхолегочная патология диагностирована у 69, заболевания мочевыводящей

V.A. Aksenova<sup>1</sup>, L.A. Baryshnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Phthiisopulmonology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary n.a. N.V. Postnikov, Russian Federation

## Efficacy of the Recombinant Tuberculosis Allergen for Early Identification of Latent Tuberculosis in Children and Adolescents in General Healthcare Settings

**Background:** In Russia there are a lot of children with tuberculosis in an involution phase that is caused by poor quality of the tuberculinodiagnosis. Currently, the new intradermal test with the recombinant tuberculosis allergen (RTA) is becoming more widespread in practice of TB service specialists. **Objective:** To study the efficacy of the RTA in early identification of latent tuberculosis signs in children and adolescents. **Methods:** We conducted a multicenter retrospective study, during which we studied the results of 4 stages of the RTA application in 2008–2014. Stage 1 involved the medication use in tuberculosis dispensary settings. Following stages included TB screening in general healthcare settings. Patients were children with acute and chronic non-specific diseases as well as healthy pupils. The 4th study stage included the epidemiologic analysis of recombinant tuberculosis allergen application results all over the Russian Federation. **Results:** During the study a phthiisopulmonologist identified 763 patients in categories of children and adolescents with the highest disease risk (39.5%); TB identification in 176 patients of a general hospital made 2.3%; among 1238 pupils — 0.6%. In accordance with the results of RTA application in children and adolescents 79 RF entities comprise the methods of the child population screening for tuberculosis, according to which all children after primary BCG-M vaccination should undergo immunodiagnostic work-up with tuberculin application annually. Since 8 years of age all children and adolescents undergo the annual immunodiagnostic work-up with RTA application. **Conclusion:** RTA application in general healthcare settings enables identification of the top risk groups for acquiring tuberculosis infections and patients with early disease stages. The method of the tuberculosis detection and monitoring of risk groups was suggested (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 855, 2009; № 951, 2014).

**Key words:** children, tuberculosis, recombinant tuberculosis allergen, risk group, screening.

(For citation: Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. Efficacy of the Recombinant Tuberculosis Allergen for Early Identification of Latent Tuberculosis in Children and Adolescents in General Healthcare Settings. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 358–362. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1371)

**Таблица 1.** Результаты реакции на пробу с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) у детей и подростков, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра в группах риска заболевания туберкулезом

Результаты пробы с АТР	Группы исследования, абс. (%)				p
	1-я группа (VI А ГДУ), n = 333	2-я группа (VI Б ГДУ), n = 93	3-я группа (VI В ГДУ), n = 133	4-я группа (0 ГДУ), n = 204	
Положительная реакция	46 (13,8)	34 (36,5)*	16 (12,0)	7 (3,4)*	0,001
Сомнительная реакция	111 (33,3)*	17 (18,3)	38 (28,6)	32 (15,7)*	< 0,05
Отрицательная реакция	176 (52,9)	42 (45,2)	79 (59,4)	165 (80,9)*	< 0,05

Примечание. ГДУ — группа диспансерного учета. \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

системы — у 39 больных, остальные 68 человек находились в стационарах по поводу других заболеваний (системные болезни соединительной ткани, патология желудочно-кишечного тракта и др.).

**Третий этап** исследования включал изучение результатов пробы с препаратом АТР при массовом одномоментном обследовании здоровых детей и подростков, не подлежащих учету у фтизиатра — учащихся средних общеобразовательных школ и профессиональных училищ Самары и Рязани (одномоментное сплошное исследование в 2010 г.).

Профилактическое лечение проводилось только у тех детей из групп ГДУ (по результатам трех перечисленных выше этапов), которые имели сомнительные и положительные реакции на пробу с препаратом АТР. Все остальные дети, независимо от результатов пробы Манту, продолжали наблюдаться в противотуберкулезном диспансере в соответствующей группе ГДУ без лечения.

**Четвертый этап** исследования заключался в проведении эпидемиологического анализа результатов использования АТР на всей территории России. Согласно запросу Минздрава России от 13.03.2014 г. № 17-7/10/2-1605, нами проанализированы результаты обследования 1 830 432 детей и подростков в 2012–2013 гг.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия  $\chi^2$  для качественных данных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Первый этап исследования

В исследование были включены 763 пациента в возрасте от 1 до 17 лет с положительными результатами реакции на пробу Манту. Положительный и сомнительный результат на пробу с препаратом АТР зафиксирован у 301 (39,5%) пациента (табл. 1). Положительные реакции на пробу с препаратом АТР существенно чаще выявляли во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $p < 0,001$ ), 3-й ( $p < 0,001$ ) и 4-й ( $p < 0,001$ ). В 4-й группе положительные реакции на пробу с препаратом АТР встречались реже по сравнению с 1, 2 и 3-й группой (во всех случаях  $p < 0,001$ ).

**Таблица 2.** Результаты пробы Манту и пробы с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) у детей и подростков ( $n = 176$ ) — пациентов общесоматических стационаров

Результаты пробы с АТР	Результаты, абс. (%)		p
	Проба Манту	Проба с АТР	
Положительная реакция	101 (57,0)	15 (8,5)	0,001
Сомнительная реакция	40 (22,7)	20 (11,4)	0,006
Отрицательная реакция	35 (19,9)	141 (80,1)	0,001

Отрицательная реакция на пробу с препаратом АТР чаще обнаруживалась у детей 4-й группы, чем у детей 1, 2 и 3-й групп ( $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,02$ , соответственно).

У пациентов с положительной реакцией на АТР проводилось профилактическое лечение. Все остальные дети, независимо от результатов пробы Манту, продолжали наблюдаться в противотуберкулезном диспансере в VI ГДУ без лечения. Случаев заболевания туберкулезом из числа пациентов групп риска на участке фтизиатра в течение последующих 2 лет выявлено не было.

##### Второй этап исследования

В исследование были включены 176 детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет, находящиеся в общесоматических стационарах по поводу различных острых и хронических заболеваний. Результаты пробы Манту и пробы с препаратом АТР у этих детей имели существенные различия (табл. 2). Так, положительные и сомнительные реакции на пробу Манту наблюдали у 141 (80,1%) больного, на пробу с препаратом АТР — у 35 (19,9%) пациентов ( $p < 0,001$ ). Результаты пробы с АТР по сравнению с пробой Манту реже были положительными ( $p < 0,001$ ) и сомнительными ( $p = 0,006$ ), чаще — отрицательными ( $p < 0,001$ ).

Углубленное обследование больных с положительными реакциями на пробу с препаратом АТР (проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, бактериологических тестов) и дальнейшее наблюдение за течением основного заболевания позволило в 4 из 15 случаев (т.е. у 2,3% обследованных, или у 27% пациентов с положительными реакциями на пробу с АТР) установить диагноз туберкулеза.

##### Третий этап исследования

Изучение результатов туберкулинодиагностики у 1238 учащихся средних образовательных учреждений в возрасте от 7 до 17 лет [мальчиков было 663 (53,6%), девочек — 575 (46,4%) человек; из них детей школьного возраста — 595 (48,1%), подростков — 643 (51,9%)] показало, что положительные или сомнительные реакции на пробу Манту имелись у большинства детей — 1118 (90,3%). Положительные и сомнительные реакции на пробу с пре-

**Таблица 3.** Результаты пробы Манту и пробы с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) у детей и подростков ( $n = 1238$ ) — учащихся средних общеобразовательных школ и профессиональных училищ

Результаты пробы с АТР	Результаты, абс. (%)		p
	Проба Манту	Проба с АТР	
Положительная реакция	521 (42,1)	33 (2,7)	0,001
Сомнительная реакция	597 (48,2)	68 (5,5)	0,001
Отрицательная реакция	120 (9,7)	1137 (91,8)	0,001

**Таблица 4.** Число детей и подростков, обследованных при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (2012–2013 гг.)

Обследованные	Год	
	2012	2013
I ГДУ дети	5150	4574
I ГДУ подростки	1715	1684
III А ГДУ дети	2741	3040
III А ГДУ подростки	426	586
VI А ГДУ	202 573	276 424
VI Б ГДУ	41 951	50 573
VI В ГДУ	63 976	75 663
IV ГДУ	142 385	146 864
Всего ГДУ	460 917	559 408
Общая лечебная сеть	145 390	664 717
<b>Итого</b>	<b>606 307</b>	<b>1 224 125</b>

Примечание. ГДУ — группа диспансерного учета.

паратом АТР были зафиксированы значительно реже — у 101 (8,2%) человека ( $p < 0,001$ ). Соответственно, отрицательные реакции на пробу с препаратом АТР наблюдали существенно чаще, чем на пробу Манту (табл. 3).

Детям и подросткам с положительными реакциями на пробу с препаратом АТР было проведено рентгенологическое исследование легких для исключения туберкулеза. Локальный туберкулез диагностировали у 7 человек, что составило 0,6% от общего числа обследованных, или 21% от числа обследованных с положительной реакцией на пробу с препаратом АТР.

#### Четвертый этап исследования

На этом этапе были изучены результаты применения кожного теста с препаратом АТР у детей и подростков в 79 субъектах Российской Федерации. Всего в группах диспансерного учета в противотуберкулезных учреждениях, согласно государственным отчетным формам (№ 33), в 2012 г. состояло 602 292, в 2013 г. — 580 975 детей и подростков. Из них обследовано с применением препарата АТР: в 2012 г. — 460 917 (76,5%), в 2013 г. — 559 408 (96,3%) человек (табл. 4).

Помимо применения у детей и подростков, состоящих на учете у фтизиатров, АТР в ряде регионов уже используют и в условиях общей лечебной сети. Так, в 2012 г. в этой сети было обследовано 145 390, в 2013 г. — 664 717 человек.

По данным, полученным из регионов, можно заключить, что АТР широко используется в практике врачей-фтизиатров. В настоящее время достигнут практически

100% охват таким видом обследования детей и подростков, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях. Кроме этого, к 2013 г. АТР использовали в условиях общей лечебной сети более чем в 1/3 субъектов Российской Федерации. Результаты применения АТР в этих условиях представлены в табл. 5. Всего за 2 года в условиях общей лечебной сети обследовано 810 107 человек, положительные реакции зарегистрированы в 2,2% случаев. Туберкулез обнаружен у 402 человек (данные пациенты по существующим нормативным документам не подлежали обследованию на туберкулез), что составило 0,05% от числа обследованных.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно в стране на диспансерный учет у фтизиатра по VI группе ставят до полумиллиона детей. Им всем назначают профилактическое лечение. Эффективность химиопрофилактики определяется отсутствием развития локальной формы туберкулеза в течение 2 последующих лет при условии наблюдения в противотуберкулезном диспансере [1, 2, 8]. В соответствии с условиями первого этапа нашего исследования профилактическое лечение проводилось только у тех детей, которые имели сомнительные и положительные реакции на пробу с препаратом АТР. Все остальные, независимо от результатов пробы Манту, продолжали наблюдаться в противотуберкулезном диспансере в VI ГДУ без лечения. При этом за период наблюдения случаев заболевания туберкулезом зарегистрировано не было.

На основании полученных в исследовании данных можно сделать вывод, что каждый второй ребенок, наблюдаемый в противотуберкулезном диспансере по поводу инфицирования МБТ по результатам пробы Манту, получает химиопрофилактику необоснованно. Результаты, полученные на первом этапе нашего исследования, обуславливали необходимость дальнейшего внедрения пробы с препаратом АТР в общеклиническую практику.

Результаты, полученные в ходе второго этапа исследования, подтвердили значимость пробы с препаратом АТР для широкого использования в условиях общей лечебной сети. Согласно полученным данным, высокая (80,1%) частота положительных реакций на пробу Манту у больных общесоматических стационаров, а также отсутствие классических проявлений виража туберкулиновых проб [1, 3–5, 8, 9] не позволяют однозначно выделить лиц группы риска по заболеванию туберкулезом. В нашем исследовании на основании результатов туберкулинодиагностики пациенты также не подлежали дальнейшему обследованию у фтизиатра. Однако использование нового метода — внутрикожной пробы с препаратом АТР — позволило установить (с применением компьютерной томографии органов грудной клетки, бактериологических тестов) локальный туберкулезный процесс у каждого четвертого пациента общесоматического стационара с положительной реакцией на тест.

**Таблица 5.** Результаты использования аллергена туберкулезного рекомбинантного для массового обследования детей и подростков (2012–2013 гг.)

Показатель	Год		Всего
	2012	2013	
Число субъектов Российской Федерации	18	29	47
Обследовано, абс.	145 390	664 717	810 107
Положительные реакции, абс. (%)	1932 (1,3)	16 190 (2,4)	18 122 (2,2)
Обнаружен туберкулез, абс. (%)	68 (0,04)	334 (0,05)	402 (0,05)

Таким образом, применение пробы с препаратом АТР дает возможность значительно повысить эффективность диагностики туберкулеза среди пациентов, находящихся в общесоматических стационарах, и выделить группы риска по туберкулезу среди лиц, не подлежащих учету в противотуберкулезном диспансере (сахарный диабет, пневмония, хронический бронхит, хронический пиелонефрит; лица, получающие гормональную терапию и т.д.).

На третьем этапе была исследована группа детей и подростков — учащихся средних учебных заведений. Все дети и подростки считались практически здоровыми, не подлежали учету у фтизиатра и ежегодно обследовались с применением пробы Манту, причем результаты обследования не вызывали опасений у медицинских работников. Проведение пробы с препаратом АТР в данной группе позволило определить круг лиц, нуждающихся в консультации фтизиатра. В ходе обследования зафиксировано 0,6% случаев заболевания детей локальными формами туберкулеза, что составило 21,2% от числа положительно реагирующих на АТР.

Таким образом, при использовании нового метода обследования с препаратом АТР у каждого пятого школьника с положительной реакцией диагностировали локальный туберкулез. Этот этап исследования доказывает целесообразность скринингового обследования всех детей школьного возраста, включая подростков, при помощи пробы с препаратом АТР.

Четвертый этап исследования, заключающийся в подведении итогов внедрения АТР в регионы России, показал, что в настоящее время в РФ на диспансерном учете в противотуберкулезных учреждениях состоят более полумиллиона детей и подростков, что составляет 2% детского населения. Использование АТР как метода дообследования в условиях противотуберкулезного учреждения позволяет почти в 100% случаев подтвердить диагноз туберкулеза. Применение АТР в условиях общей лечебной сети способствует определению наиболее угрожаемых групп риска по заболеванию и выявлению больных на ранней стадии. Выявляемость заболевания в общей лечебной сети составила 0,5 на 1000 обследованных, что значительно выше, чем при скрининге с использованием пробы Манту с 2ТЕ.

Минздравом Российской Федерации пересмотрен подход к проведению массовых обследований на туберкулез с целью внедрения современных диагностических технологий. В частности, изменения коснулись скрининговых

обследований детского и подросткового населения. Для детей старшего возраста и подростков рекомендовано использование АТР в стандартном разведении, в то время как для детей до 7 лет включительно сохраняется рекомендация к применению диагностического теста с аллергеном туберкулезным очищенным (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л).

Таким образом, очевидна необходимость изменения методики профилактики и ранней диагностики различных признаков туберкулеза, что отражено в методических рекомендациях «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденных в приказе № 951 от 29.12.2014г. [10]. Согласно этим рекомендациям, все дети после первичной вакцинации БЦЖ-М в родильном доме с годовалого возраста ежегодно обследуются методом иммунодиагностики с использованием туберкулина (проба Манту с 2ТЕ) до 7 лет включительно. Далее, если не наступит инфицирование МБТ, проводят ревакцинацию БЦЖ. С восьмилетнего возраста всем детям и подросткам ежегодно проводят иммунодиагностику с применением АТР.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение результатов применения пробы с препаратом АТР в качестве диагностического и скринингового метода обследования в различных группах детско-подросткового населения в условиях противотуберкулезной и общей лечебной сети способствует выявлению лиц с высоким риском заболевания туберкулезом. Внедрение современного скринингового метода диагностики туберкулеза с использованием отечественного инновационного препарата аллергена туберкулезного рекомбинантного в совокупности с проведением компьютерной томографии и выполнением бактериологических тестов позволяет повысить эффективность работы педиатров по раннему выявлению, а фтизиатров — по лечению пациентов с различными признаками туберкулезной инфекции. С учетом этого все усилия могут быть сосредоточены на профилактике заболевания среди лиц с наибольшим риском развития туберкулеза, в т.ч. в очагах инфекции. Это в конечном итоге ведет к сокращению материальных затрат государства на борьбу с туберкулезом.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках научного исследования НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «Генериум».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксёнова В.А. Туберкулез у детей и подростков. Уч. пос. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 269 с.
2. Приказ Минздрава России № 109 от 21.03.03 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М. 2003.
3. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 7: 23–26.
4. Барышникова Л.А. Чувствительность к туберкулину у детей и подростков, больных туберкулезом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2003. 24 с.
5. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 6: 29–32.
6. Киселёв В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А., Рудых И.В., Перельман М.И., Пальцев М.А. Новый кожный тест для диагно-

стики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6. *Молекулярная медицина*. 2008; 4: 4–6.

7. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 1: 10–15.

8. Лукашова Е.Н., Смердин С.В., Копылова И.Ф. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях. *Педиатрия*. 2007; 5: 125–127.

9. Лебедева Л.В., Грачёва С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей. *Проблемы туберкулеза*. 2007; 1: 5–9.

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». М. 2014.

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1372

Е.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1,2</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>1</sup>, А.В. Пахомов<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 15.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

**Цель исследования:** изучить распространенность и особенности клинической картины аутовоспалительных синдромов среди больных системным ювенильным идиопатическим артритом. **Методы:** проведено проспективное нерандомизированное исследование. У всех его участников методом секвенирования изучали наличие мутаций в генах TNFRSF1A и NLRP3. **Результаты:** обследованы 90 детей (27 мальчиков, 63 девочки) в возрасте от 1 до 17 (медиана 8,2) лет с направляющим диагнозом: «Системный ювенильный идиопатический артрит». В результате у 10 (14%) пациентов обнаружены мутации в гене TNFRSF1A, приводящие к развитию TRAPS-синдрома (у 8 — наиболее распространенная мутация R92Q; у 3 — не описанные ранее мутации в гене NLRP3). У 2 пациентов был диагностирован синдром CINCA/NOMID, у 1 — синдром Макла–Уэллса. В 3 случаях у родственников первой линии родства были идентифицированы мутации, приводящие к развитию TRAPS-синдрома. Рассмотрены классические примеры аутовоспалительных синдромов, таких как криопиринассоциированный периодический синдром (CAPS) и периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS). Представлены данные об их патогенезе, клинических признаках, диагностике и лечении. **Заключение:** показано, что своевременное выявление и адекватное лечение пациентов с аутовоспалительными синдромами, характеризующимися тяжелым течением и серьезным прогнозом, затруднено по причинам недостаточной осведомленности врачей-педиатров и недоступности генетической диагностики этих синдромов. Обоснована необходимость разработки универсальной модели диагностического алгоритма выявления аутовоспалительных синдромов с применением технологии секвенирования нового поколения.

**Ключевые слова:** дети, аутовоспалительные синдромы, ювенильный идиопатический артрит, молекулярно-генетическая диагностика, секвенирование нового поколения, CAPS, TRAPS.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В., Пушков А.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Денисова Р.В., Никитин А.Г., Пахомов А.В. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 363–373. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372)

363

E.I. Alexeeva<sup>1,2</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1,2</sup>, A.M. Chomakhidze<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, A.G. Nikitin<sup>1</sup>, A.V. Pakhomov<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Clinical and Molecular Genetic Features of Autoinflammatory Syndromes in Children

**Objective:** Our aim was to study the prevalence and clinical features of autoinflammatory syndromes among patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. **Methods:** A prospective nonrandomized study was conducted. All its members have been studied for mutations in TNFRSF1A and NLRP3 genes by the sequencing method. **Results:** 90 children (27 boys, 63 girls) aged from 1 to 17 (average age 8.2) years, with a guide diagnosis: «Systemic juvenile idiopathic arthritis», were examined. As a result, 10 (14%) patients showed mutations in TNFRSF1A gene, leading to the development of TRAPS-syndrome (8 had the most common mutation of R92Q; 3 — not previously described mutations in NLRP3 gene). 2 patients had the diagnosis of CINCA/NOMID Syndrome, 1 — Muckle–Wells Syndrome. In three cases, mutations leading to the development of TRAPS-syndrome were identified in the first line of descent. Classical examples of autoinflammatory syndromes such as cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), and tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). The data about their pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment is presented. **Conclusion:** It is shown that early detection and adequate treatment of patients with autoinflammatory syndromes, characterized by severe disease and serious prognosis, is difficult due to lack of awareness of pediatricians and unavailability of genetic diagnosis of these syndromes. The necessity of the development of a universal model of the diagnostic algorithm for identification of autoinflammatory syndromes using next-generation sequencing technologies is grounded.

**Key words:** children, autoinflammatory syndromes, juvenile idiopathic arthritis, molecular genetic diagnosis, next-generation sequencing, CAPS, TRAPS.

(For citation: Alexeeva E. I., Savostyanov K. V., Sleptsova T. V., Pushkov A. A., Valieva S. I., Bzarova T. M., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Denisova R. V., Nikitin A. G., Pakhomov A. V. Clinical and Molecular Genetic Features of Autoinflammatory Syndromes in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 363–373. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1372)

## ОБОСНОВАНИЕ

Аутовоспалительные заболевания (синдромы) человека (human autoinflammatory diseases, HAIDS) — это гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми спонтанными приступами воспаления, проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Аутовоспалительные синдромы дебютируют чаще всего в детском возрасте, иногда на первом году жизни. Большинство аутовоспалительных синдромов — это моногенные болезни, обусловленные мутацией одного гена, наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

По данным регистра EUROFEVER, полученным из 32 стран мира, зарегистрировано более 3 тыс. пациентов с аутовоспалительными синдромами, из них 152 человека с CAPS. В России к настоящему моменту отсутствуют систематизированные данные о частоте встречаемости аутовоспалительных синдромов. Однако известно, что в Российской Федерации зарегистрированы 23 пациента с такой формой патологии [2]. Вместе с тем сходство клинической картины аутовоспалительных синдромов и ревматических болезней позволяет предположить наличие таких пациентов среди детей, поступающих в лечебные учреждения с диагнозом: «Системный ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА).

Согласно данным литературы, а также базе данных по мутациям HGMD [3], большинство патогенных мутаций, являющихся причиной развития аутовоспалительных синдромов, расположены в определенных областях (так называемых горячих точках) генов *TNFRSF1A* и *NLRP3* [4]. Так, например, наибольшее число описанных к настоящему времени мутаций в гене *TNFRSF1A* расположено в экзоне 04 данного гена, при этом наиболее распространенной является мутация с.362G>A (R92Q) [5].

Целью нашего исследования было изучить распространенность и особенности клинической картины аутовоспалительных синдромов среди больных системным ЮИА.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз системного ЮИА, возраст пациентов младше 18 лет, согласие родителей на проведение молекулярно-генетического анализа.

### Условия проведения

Молекулярно-генетический анализ образцов крови детей, госпитализированных в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва), проводили в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НЦЗД.

### Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 1 год 3 мес (с декабря 2013 по февраль 2015 г.).

### Описание медицинского вмешательства

Для проведения молекулярно-генетического анализа всем пациентам производилось взятие цельной венозной крови.

## Исходы исследования

Основным исходом исследования служила идентификация мутаций в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3*, являющихся причиной развития аутовоспалительных синдромов CAPS и TRAPS.

## Методы регистрации исходов

Геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови методом экстракции фенол-хлороформом. Фрагменты генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*, содержащие все кодирующие участки с прилегающими интронными областями, были получены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров (таблица с последовательностями). Участки исследуемых генов амплифицировали с использованием метода ПЦР на термциклере Bio-Rad T100 (США) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ буфер Трис-НСI (рН = 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нмоль каждого dNTP, 500 нмоль праймеров (Евроген, Россия), 1,5 ед. Таq ДНК-полимеразы (Евроген, Россия), 20–50 нг геномной ДНК.

Условия ПЦР: 95°C/2 мин — 1-й цикл; 94°C, 10 с, 54–66°C, 60 с — 40 циклов. Идентификацию продуктов реакции проводили в агарозном геле.

После этого все фрагменты были проанализированы методом прямого автоматического секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems, США).

Полученные последовательности были наложены на референсные последовательности RefSeqGene NM\_001065.3 (*TNFRSF1A*) и NM\_004895.4 (*NLRP3*) из базы данных Национального центра биотехнологической информации [6].

## Этическая экспертиза

От родителей всех детей было получено информированное согласие на проведение молекулярно-генетического анализа.

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го; 75-го перцентилей [Me (25; 75)]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование были включены 90 детей (27 мальчиков и 63 девочки) в возрасте от 1 до 17 лет, медиана 8,2 года (4,7; 11,5), которые были госпитализированы в ревматологическое отделение НЦЗД с направляющим диагнозом: «Системный ЮИА». Средний возраст дебюта заболевания составил 3 (1,5; 5,1) года, длительность — 4,4 (1,0; 7,6) года (табл. 1). Наиболее частыми симптомами были лихорадка, артрит или артралгии, сыпь, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, головная боль, боль в животе и поражение глаз (см. табл. 1). В период обострений у всех пациентов регистрировалось значительное повышение лабораторных показателей активности болезни: лейко- и тромбоцитоз, анемию, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ; см. табл. 1).

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение (n = 90)
Девочки, абс.	63
Мальчики, абс.	27
Возраст, годы	8,2 (4,7; 11,5)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	4,4 (1; 7,6)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (25; 75)	3 (1,5; 5,1)
Число проявлений на одного больного, Ме (25; 75)	5,8 (4,1; 7,2)
Клинические признаки:	
• лихорадка	90 (100%)
• сыпь	86 (96%)
• артрит/артралгии	90 (100%)
• гепатоспленомегалия	86 (96%)
• лимфаденопатия	85 (94%)
• головная боль	37 (62%)
• боль в животе	35 (58%)
• поражение глаз	19 (21%)
• серозиты	17 (19%)
СОЭ, мм/ч (N до 20), Ме (25; 75)	56 (38; 68)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	17 (13; 23)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	550 (470; 680)
Гемоглобин, г/л, Ме (25; 75)	96 (79; 108)
СРБ, мг/л (N до 5), Ме (25; 75)	87 (52; 146)

**Таблица 2.** Результаты поиска мутаций в генах *TNFRSF1A* и *NLRP3* у пациентов, включенных в исследование

№	Имя	Ген	Мутации		Примечания
			Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	
1	Пациент Г.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
2	Пациент Ж.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
3	Пациент И.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
4	Пациент Д.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
5	Пациент С.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гомозигота
6	Пациент Лщ.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
7	Пациент Лл.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
8	Пациент Мс.	<i>TNFRSF1A</i>	c.362G>A	p.Arg121Gln (R92Q)	Гетерозигота
9	Пациент Кр.	<i>TNFRSF1A</i>	<b>c.792delT</b>	<b>p.Lys265Serfs*87</b>	<b>Не описана</b>
10	Пациент Мр.	<i>TNFRSF1A</i>	c.374G>A	p.Cys125Tyr (C96Y)	Гетерозигота
11	Пациент Кн.	<i>NLRP3</i>	<b>c.2861C&gt;T</b>	<b>p.Thr954Met</b>	<b>Не описана</b>
12	Пациент Кз.	<i>NLRP3</i>	<b>c.796C&gt;T</b>	<b>p.Leu266Phe</b>	<b>Не описана</b>
13	Пациент Т.	<i>NLRP3</i>	<b>c.2173C&gt;A</b>	<b>p.Leu725Ile</b>	Патогенность неизвестна
14	Пациент Кв.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
15	Пациент А.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
16	Пациент Пс.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
17	Пациент Мс.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
18	Пациент Кщ.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
19	Пациент Пд.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*
20	Пациент Рд.	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A	p.Gln705Lys (Q705K)	Полиморфизм*

Примечание. \* — гетерозиготное носительство аллеля *K* ассоциировано с повышенным содержанием интерлейкина 1 в организме человека.

#### Основные результаты исследования

В ходе нашего исследования у 13/90 (14,4%) пациентов был генетически подтвержден диагноз:

«Аутовоспалительный синдром». У 10/90 обнаружен TRAPS, у 3/90 — CAPS, у 7/90 (7,8%) пациентов выявлен полиморфизм гена *NLRP3* (табл. 2).

**Особенности течения TRAPS**

У 8/10 пациентов с синдромом TRAPS были выявлены мутации R92Q в гене *TNFRSF1A*, у 1/10 пациента — описанная ранее «структурная» мутация C96Y, у 1/10 — не описанная ранее нонсенс-мутация с.792delT.

Анализ течения болезни у пациентов с TRAPS показал, что медиана возраста дебюта заболевания составила 5 (3,0; 15) лет (табл. 3), 5 детей заболели в возрасте до 5,1 лет, из них 1 — в возрасте до 1 года. Медиана длительности обострения составила 17 (12; 21) дней, частоты обострений — 5 раз в год (2; 10; см. табл. 3).

На момент обследования длительность заболевания составила 3,3 года: 6 пациентов болели менее 1 года, 4 ребенка — более 2 лет.

У всех 10 пациентов обострение заболевания сопровождалось лихорадкой, артритом и/или артралгиями, лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией; у 8/10

(80%) детей — сыпью и головной болью, у 6/10 (60%) — болью в животе. На фоне лихорадки у всех больных регистрировали лейкоцитоз [ $14,5 (10; 21) \times 10^9/\text{л}$ ], тромбоцитоз [ $465 (300; 625) \times 10^9/\text{л}$ ], анемию, повышение СОЭ [ $56,5 (40; 60)$  мм/ч] и сывороточного уровня СРБ [ $73 (38; 88)$  мг/л; см. табл. 3].

Все пациенты до молекулярно-генетического подтверждения аутовоспалительного синдрома наблюдались с диагнозом «Юношеский артрит с системным началом». Активная противоревматическая терапия проводилась 8/10 (80%) пациентам (табл. 4).

**Особенности течения заболевания у пациентов с мутацией R92Q**

У 8/10 пациентов с TRAPS-синдромом была выявлена наиболее часто встречающаяся мутация R92Q. Заболевание у этих детей манифестировало в возраст

**Таблица 3.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с синдромом TRAPS

Показатель	Значение (n = 10)
Девочки, абс.	7
Мальчики, абс.	3
Возраст, годы, Ме (25; 75)	9,9 (5,5; 15,4)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	3,3 (0,5; 6,3)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (25; 75)	5,1 (3,0; 15)
Длительность обострения, дни, Ме (25; 75)	17 (12; 21)
Частота обострений в год, Ме (25; 75)	5 (2; 10)
Число проявлений на одного больного, Ме (25; 75)	6,5 (4,8; 7,8)
Клинические признаки:	
• лихорадка	10 (100%)
• сыпь	8 (80%)
• артрит/артралгии	10 (100%)
• гепатоспленомегалия	10 (100%)
• лимфаденопатия	10 (100%)
• головная боль	8 (80%)
• боль в животе	6 (60%)
• серозиты	3 (30%)
• поражение глаз	1 (10%)
СОЭ, мм/ч (N до 20), Ме (25; 75)	56,5 (40; 60)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , Ме (25; 75)	14,5 (10; 21)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , Ме (25; 75)	465 (300; 625)
Гемоглобин, г/л, Ме (25; 75)	104 (98; 120)
СРБ, мг/л (N до 5), Ме (25; 75)	73 (38; 88)

**Таблица 4.** Противоревматическая терапия у пациентов с синдромом TRAPS на момент проведения генетического обследования

№	Пациент	Терапия	Активность болезни
1	Пациент Г.	Тоцилизумаб	Ремиссия
2	Пациент Ж.	Метотрексат	Ремиссия
3	Пациент И.	Канакинумаб + метотрексат + глюкокортикоиды	Ремиссия
4	Пациент Д.	Ритуксимаб + метотрексат + циклоспорин	Ремиссия
5	Пациент С.	Этанерцепт + глюкокортикоиды	Низкая активность
6	Пациент Лщ.	Ритуксимаб + метотрексат + глюкокортикоиды	Высокая активность
7	Пациент Лл.	Без терапии	Низкая активность
8	Пациент Мс.	Тоцилизумаб	Ремиссия
9	Пациент Кр.	Инфликсимаб	Ремиссия
10	Пациент Мр.	Без терапии	Высокая активность

те от 8 мес до 10 [3,7 (3; 10) лет; табл. 5]. Наиболее частые симптомы: лихорадка (100%), артрит и/или артралгии (100%), лимфаденопатия (100%), гепато- и спленомегалия (100%), сыпь (100%), головная боль (87,5%), боль в животе (75%). Медиана числа проявлений на одного больного составила 7, длительности обострения — 14 сут, частоты обострений — 6 раз в год (см. табл. 5).

У пациентов с мутацией R92Q отмечен хороший ответ на иммуносупрессивную терапию: у 6/8 больных была зафиксирована ремиссия болезни в соответствии с критериями С. Wallace [7]; у 2/8 — уменьшение частоты и степени тяжести обострений; 3/8 пациентам был назначен преднизолон *per os* в максимальной дозе 1 мг/кг массы тела в сут с последующим снижением дозы до 0,5 мг/кг массы тела в сут.

У 2 детей отмечено тяжелое течение аутовоспалительного синдрома.

У больной С. заболевание дебютировало в возрасте 4 лет (в апреле 2007 г.). Основные клинические проявления включали лихорадку, артрит, головную боль. Через 6 мес от начала болезни девочка впервые поступила в ревматологическое отделение НЦЗД. В течение 3 лет заболевание протекало с активным суставным синдромом. Пациентке назначали метотрексат, блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , глюкокортикоиды *per os* с кратковременным положительным эффектом. Через 3 года манифестировал кишечный синдром, который характеризовался выраженной болью в животе и кишечным кровотечением. В течение последующих 2 лет обострения заболевания сопровождались лихорадкой, кишечным синдромом, полиартритом. Был установлен диагноз: «Неспецифический язвенный колит». Терапия ингибиторами ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) имела положительный первоначальный эффект с развитием вторичной неэффективности.

В возрасте 10 лет при проведении молекулярно-генетического анализа у пациентки идентифицировали мутацию R92Q в гомозиготном состоянии. При анализе наследственного анамнеза установили, что у матери ребенка и у дедушки по линии матери диагностирован кожный псориаз, у брата по линии отца — ЮИА. Проведен поиск мутаций в гене *TNFRSF1A* у родственников. У матери подтверждена та же мутация в гетерозиготном состоянии.

Ребенку был диагностирован TRAPS-синдром и назначена патогенетическая терапия блокатором интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  канакинумабом в дозе 2 мг/кг массы тела подкожно, выполнено 2 инъекции препарата с интервалом 8 нед. После первой инъекции у девочки полностью купировались лихорадка, суставной синдром, боль в животе. Через 1 сут после второй инъекции у пациентки развилось активное кишечное кровотечение, обострение суставного синдрома; препарат был отменен. Ребенку был назначен преднизолон *per os* в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сут, иницирована терапия этанерцептом. На фоне лечения этанерцептом и глюкокортикоидами *per os* удалось уменьшить частоту обострений до 1 раза в год. В настоящее время обострения характеризуются развитием воспаления в толстой кишке (по данным колоноскопии), кишечного кровотечения (лейкоцитозом до  $25 \times 10^9$ /л, тромбоцитозом до  $790 \times 10^9$ /л, анемией (гемоглобин 76 г/л), повышением СОЭ до 67, сывороточной концентрации СРБ до 134 мг/л). Лихорадка и суставной синдром не рецидивируют. Стойкой ремиссии добиться не удается.

У больной Лщ., возраст 2,5 года, заболевание дебютировало в возрасте 8 мес (в декабре 2012 г.), когда без видимых провоцирующих причин манифестировали лихорадка до 39°C, пятнистая сыпь, припухлость коленных суставов; девочка перестала ходить. В анализах крови — лейкоцитоз до  $20 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз до  $620 \times 10^9$ /л, гипохромная анемия (гемоглобин

**Таблица 5.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с мутацией R92Q

Показатель	Значение (n = 8)
Девочки, абс.	6
Мальчики, абс.	2
Возраст, годы, Ме (25; 75)	9,0 (5,0; 13,5)
Длительность заболевания, годы, Ме (25; 75)	4,2 (0,5; 6,0)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (25; 75)	3,7 (3; 10)
Длительность обострения, дни, Ме (25; 75)	14 (8,5; 20,5)
Частота обострений в год, Ме (25; 75)	6 (2; 11)
Число проявлений на одного больного, Ме (25; 75)	7,1 (4,8; 8,2)
Клинические проявления:	
• лихорадка	8 (100%)
• сыпь	8 (100%)
• артрит/артралгии	8 (100%)
• гепатоспленомегалия	8 (100%)
• лимфаденопатия	8 (100%)
• головная боль	7 (87,5%)
• боль в животе	6 (75%)
• серозит	3 (37,5%)
• поражение глаз	1 (11%)
СОЭ, мм/ч (N до 20), Ме (25; 75)	56 (36; 62)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	17 (11,5; 22)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25; 75)	540 (425; 637,5)
Гемоглобин, г/л, Ме (25; 75)	104 (92,5; 119)
СРБ, мг/л (N до 5), Ме (25; 75)	79,5 (43; 100)

85 г/л). По месту жительства девочке были исключены инфекционные процессы и онкогематологические заболевания. Назначен дексаметазон в дозе 16 мг/сут внутримышечно. На фоне лечения состояние улучшилось: купировалась лихорадка, уменьшилась припухлость коленных суставов, исчезла сыпь. Глюкокортикоиды были отменены. Через 3 сут после отмены развились синдром активации макрофагов, перикардит и полиартикулярный суставной синдром с поражением коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп, возобновились подъемы температуры тела. По жизненным показаниям девочке проводили внутривенные инфузии преднизолона в дозе 80 мг в течение 3 сут, затем преднизолон назначили в таблетированной форме в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сут. На фоне лечения лихорадка купировалась, однако сохранялись припухлость и боль в суставах кистей и стоп, девочка отказывалась ходить.

Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД.

В течение последующего года заболевание имело крайне агрессивное течение: у ребенка зарегистрировано 8 обострений продолжительностью от 5 сут до 2 мес. Обострения характеризовались лихорадкой, лимфаденопатией, перикардитом, полиартритом, лейкоцитозом до  $25 \times 10^9$ /л, тромбоцитозом до  $550 \times 10^9$ /л, анемией (гемоглобин 63 г/л), повышением сывороточной концентрации СРБ — до 50 норм.

Девочка последовательно лечилась метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором рецептора ИЛ 6 тоцилизумабом без стойкого положительного эффекта: лихорадка купировалась, однако отмечалось рецидивирование перикардита, суставной синдром прогрессировал, сохранялись высокие лабораторные показатели активности.

В возрасте 1 года 8 мес (декабрь 2013 г.) при проведении молекулярно-генетического анализа у пациентки Лщ. была обнаружена мутация R92Q в гетерозиготном состоянии. При анализе наследственного анамнеза установлено, что у матери девочки с подросткового возраста отмечаются эпизоды нестойкой пятнистой зудящей сыпи без лихорадки, серозита и артрита, купирующейся самостоятельно. При молекулярно-генетическом исследовании у матери девочки подтверждена та же мутация в гетерозиготном состоянии.

После постановки диагноза TRAPS девочке последовательно назначали этанерцепт, адалимумаб, канакинумаб. Все препараты оказались неэффективны. У ребенка сохранялись лихорадка до 39°C, полиартрит, высокие лабораторные показатели активности болезни. Уменьшения частоты, продолжительности и степени тяжести обострений удалось достичь только после назначения глюкокортикоидов *per os* в дозе 1 мг/кг массы тела в сут, однако при попытке снижения дозы преднизолона вновь рецидивировали лихорадка, перикардит и артрит. Воспалительный процесс удавалось купировать лишь при применении метилпреднизолона для внутривенного введения в дозе 10–15 мг/кг массы тела.

Учитывая неэффективность двух ингибиторов ФНО  $\alpha$  и моноклональных антител к рецепторам ИЛ 6 и ИЛ 1 $\beta$ , ребенку было решено назначить препарат моноклональных антител к CD20+ В лимфоцитам ритуксимаб в дозе 365 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед в течение последовательных 4 нед. Уже после первой инфузии ритуксимаба у пациентки полностью купировались лихорадка, перикардит; через 2 мес констатирована ремиссия артрита. Однако по-прежнему сохраняются высокие лабораторные показатели актив-

ности — СОЭ (22 мм/ч) и сывороточная концентрация СРБ (68 мг/л).

#### Клиническая характеристика пациента со «структурной» мутацией С96У в гене TNFRSF1A

Пациентка Мр., возраст 12 лет, заболела в возрасте 10 лет (в сентябре 2012 г.), когда впервые манифестировала лихорадка до 39,5°C продолжительностью до 2 мес, частотой 4 раза в год, а также появилась летучая пятнистая сыпь, лимфаденопатия, артралгии. Клинические признаки болезни сопровождалась повышением лабораторных показателей воспаления: лейкоцитов (до  $12 \times 10^9$ /л), СОЭ (до 56 мм/ч), сывороточной концентрации СРБ (до 3 норм). Все клинические симптомы полностью купировались на фоне внутримышечного введения преднизолона. В возрасте 12 лет (март 2014 г.) пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД.

При проведении молекулярно-генетического анализа у девочки обнаружили «структурную» мутацию С96У гена TNFRSF1A в гетерозиготном состоянии. Из наследственного анамнеза известно, что у отца девочки в детстве отмечались неоднократные эпизоды лихорадки, в настоящее время диагностирована болезнь Крона. Мать пациентки соматически здорова. В семье имеется второй ребенок, возраст 4 года, наблюдается с диагнозом «Бронхиальная астма», дважды болел пневмонией, 4 раза — бронхитом. У бабушки по линии отца с возраста 21 года 2–3 раза в год регистрировали эпизоды лихорадки продолжительностью от 2 до 4 нед, наблюдается с диагнозом «Лихорадка неясного генеза». Случаев почечной недостаточности, АА-амилоидоза в семье не зарегистрировано. Членам семьи пациентки был проведен поиск мутаций в генах TNFRSF1A. У бабушки и сестры девочки подтверждена мутация С96У в гетерозиготном состоянии.

#### Клиническая характеристика пациента с ранее не описанной мутацией с.792delT в гене TNFRSF1A

У пациента К. заболевание дебютировало в возрасте 15 лет (в августе 2011 г.), когда без видимых провоцирующих причин манифестировали головная боль, слабость, повышение температуры до 39°C, артралгии в коленных суставах, периферическая лимфаденопатия с преимущественным увеличением паховых лимфоузлов до 2,5 см.

Мальчик госпитализирован по месту жительства. При обследовании: лейкоцитоз ( $25 \times 10^9$ /л), тромбоцитоз ( $620 \times 10^9$ /л), анемия (гемоглобин 88 г/л), повышение СОЭ до 80 мм/ч, сывороточного уровня СРБ 90 мг/л. Ребенку проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, селемицином, ванкомицином. Положительной динамики не наблюдалось.

После исключения инфекционных и онкологических заболеваний по месту жительства был установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 г/сут в течение 3 сут, назначены преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сут *per os*, нестероидные противовоспалительные средства в высоких дозах (нимесулид 200 мг). На фоне приема преднизолона и нестероидных противовоспалительных средств у мальчика купировались лихорадка, артралгии, головная боль, уменьшились размеры лимфатических узлов. При попытке уменьшения дозы нестероидных противовоспалительных средств рецидивировала лихорадка. Купировать обострение удалось только после назначения глюкокортикоидов для перорального приема в дозе 2 мг/кг массы тела в сут, однако при попытке снижения дозы преднизолона вновь рецидивировали лихорадка, сыпь, появились выраженная боль в животе, лимфаденопатия, нарастали слабость и астенизация. На фоне лихорадки

у пациента регистрировали повышение лабораторных показателей активности болезни: лейкоцитоз до  $20 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоз до  $600 \times 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ до 78 мм/ч и сывороточной концентрации СРБ до 92 мг/л. В анализах мочи — микрогематурия и протеинурия до 1,5 г/сут.

Для уточнения диагноза пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого идентифицирована ранее не описанная нонсенс-мутация *c.792delT* в гене *TNFRSF1A*.

После обнаружения мутации пациенту был назначен препарат химерных моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела на введение по схеме 0, 2, 6-я нед и далее каждые 8 нед. После первой инфузии инфликсимаба полностью купировались лихорадка, боль в животе, артралгии, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, СРБ). Ребенок получает инфликсимаб уже на протяжении 3 лет: обострений заболевания не отмечалось, лишь двукратно регистрировали нестойкую сыпь на туловище, что связывали с увеличением интервалов между инфузиями инфликсимаба до 10 нед (в связи с течением острой респираторной инфекции). После возобновления инфузий с частотой каждые 8 нед сыпь купировалась.

#### Особенности течения CAPS

У 3 (3,3%) пациентов с синдромом CAPS были выявлены мутации в гене *NLRP3*, не описанные ранее в базах данных HGMD и INFEVERS (см. табл. 2).

Анализ течения болезни у пациентов с CAPS показал, что 2/3 детей заболели в возрасте до 1 года, в первые месяцы жизни, 1 ребенок — в возрасте 6 лет (см. табл. 3).

На момент обследования длительность заболевания составила 2 года, 1 пациент болел в течение 1 мес.

У всех пациентов обострение заболевания сопровождалось лихорадкой, сыпью, артритом и/или артралгиями, лимфаденопатией, гепато- и спленомегалией, болью в животе; у 1 пациентки — периорбитальным отеком и головной болью; у 1 — увеитом. На фоне лихорадки у всех больных регистрировались лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, повышение СОЭ и сывороточного уровня СРБ (табл. 6). Случаев АА-амилоидоза зарегистрировано не было.

Все пациенты до молекулярно-генетического подтверждения аутовоспалительного синдрома наблюдались с диагнозом: «Юношеский артрит с системным началом». Активная противоревматическая терапия проводилась 1 пациентке (табл. 7).

#### Клиническая характеристика пациента с мутацией *c.796C>T (p.Leu266Phe)* в гене *NLRP3*

Больной Кз. болен с рождения (январь 2012 г.). Мальчик родился от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, кольпита; от срочных родов на 36–37-й нед. Вес ребенка при рождении составил 2630 г, длина тела 49 см; оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. После рождения в течение 3 нед находился на 2-м этапе выхаживания с диагнозом «Недоношенность 1-й ст.». С рождения находился на искусственном вскармливании. С раннего возраста отмечалось отставание в физическом и психомоторном развитии. Вес в возрасте 1 мес составлял 3530 г, в 3 мес — 5530 г, в 6 мес — 7130 г, в 12 мес — 8930 г, в 2 года — 10 кг. Ребенок начал держать голову в 4 мес, сидеть — в 1 год 1 мес. К 2,5 годам мальчик не стоял, не ходил, говорил на уровне лепета.

С первых дней жизни у ребенка обнаружили пятнисто-папулезную и уртикарную зудящую сыпь. Мальчика

Таблица 6. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с синдромом CAPS

Показатель	Пациент Кз.	Пациентка Кн.	Пациент Т.
Возраст, годы	2,2	6,1	12,3
Длительность заболевания, годы	2	0,1	12
Возраст дебюта заболевания, годы	0,1	6	0,3
Клинические проявления:			
• лихорадка	+	+	+
• сыпь	+	+	+
• артрит/артралгии	+	+	+
• гепатоспленомегалия	+	+	+
• лимфаденопатия	-	+	+
• головная боль	+	+	+
• боль в животе	-	+	-
• серозиты	+	+	-
• поражение глаз			
СОЭ, мм/ч (N до 20)	40	65	130
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	35	27	14
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	531	620	592
Гемоглобин, г/л	100	92	112
СРБ, мг/л (N до 5)	30	60	57

Таблица 7. Противоревматическая терапия у пациентов с синдромом CAPS на момент проведения генетического обследования

№	Пациент	Терапия	Активность болезни
1	Пациентка Кн.	Тоцилизумаб + глюкокортикоиды	Ремиссия
2	Пациент Кз.	-	Высокая активность
3	Пациент Т.	-	Высокая активность

наблюдал педиатр, диетолог по месту жительства; состояние расценивалось как аллергическая реакция на смеси. Однако на фоне смены питания и назначения десенсибилизирующей терапии положительной динамики отмечено не было. В возрасте 5 мес в клиническом анализе крови пациента впервые обнаружили лейкоцитоз ( $35 \times 10^9/\text{л}$ ) и анемию (гемоглобин 100 г/л). В возрасте 1 года 4 мес появилась припухлость правого коленного сустава. Был назначен нестероидный противовоспалительный препарат без положительной динамики. В возрасте 1 года 8 мес начались немотивированные подъемы температуры тела до  $38,4^\circ\text{C}$ . Мальчик был госпитализирован по месту жительства. Установлен диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит». При обследовании в клиническом и иммунологическом анализе крови — гипохромная анемия (гемоглобин 106 г/л), лейкоцитоз ( $30 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз ( $531 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение СОЭ до 40 мм/ч и сывороточной концентрации СРБ (до 4 норм). Офтальмологом был диагностирован увеит.

В возрасте 2 лет 2 мес (в марте 2014 г.) пациент впервые был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД для верификации диагноза и коррекции терапии. При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет фебрильной лихорадки, выраженного болевого синдрома в коленных суставах и функциональной недостаточности. Положение ребенка было вынужденным, мальчик самостоятельно не стоял, не ходил. При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры, запавшее переносье. Окружность головы составляла 52 см, пальпировался большой родничок размером  $0,5 \times 0,5$  см. У ребенка отмечены задержка психомоторного и физического развития: при росте 80 см (< 3%, соответствовал норме в 1,5 года) вес был равен 10 кг (< 3%, соответствовал норме в 1 год); речь мальчика была развита на уровне лепета; тонус мышц диффузно снижен. На коже лица, туловища, ягодиц, конечностей локализовалась обильная сливная пятнисто-папулезная и уртикарная зудящая сыпь. Ребенку исключили онкологические и инфекционные процессы, иммунодефицитное состояние. У пациента был выявлен двусторонний увеит, двусторонняя тугоухость. По данным рентгенографии определялось разрастание эпифизов без признаков костно-хрящевой деструкции. По данным магнитно-резонансной томографии определялась МР-картина перивентрикулярной лейкопатии, субатрофии лобно-височных отделов головного мозга, вторичная вентрикуломегалия, киста промежуточного паруса, киста шишковидной железы.

На основании данных анамнеза заболевания, фенотипических особенностей, клинической картины и результатов обследования у ребенка был заподозрен синдром CINCA.

Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*. В экзоне 4 гена *NLRP3* была обнаружена мутация *c.796C>T (p.Leu266Phe)* в гетерозиготном состоянии.

Учитывая достоверный диагноз синдрома CINCA, ребенку назначили патогенетический препарат — моноклональные антитела к ИЛ  $1\beta$  канакинумаб для подкожного введения в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 8 нед. Через 1 нед после первой инъекции препарата у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и болевой синдром, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни: СОЭ 15 мм/ч, СРБ 17 мг/л. Через 8 нед практически полностью восстановились движения в пораженных суставах, мальчик начал самостоятельно стоять, говорить про-

стые слова; нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 12 нед ребенок начал ходить с поддержкой, говорить простые фразы.

В настоящее время ребенок получает канакинумаб для подкожного введения в дозе 4 мг/кг массы тела каждые 8 нед в течение 12 мес. Обострений заболевания не отмечалось. Мальчик самостоятельно ходит, бегаёт, говорит простые фразы. Нежелательных явлений от терапии не отмечено.

#### *Клиническая характеристика пациента с мутацией *c.2861C>T* в гене *NLRP3**

Пациентка Кн. заболела в возрасте 6 лет (в июне 2013 г.), когда манифестировали лихорадка до  $39^\circ\text{C}$ , сыпь по типу крапивницы, артралгии, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет гектической лихорадки, выраженных артралгий. Девочка отказывалась вставать с постели, постоянно плакала, аппетит отсутствовал.

Ребенка госпитализировали в ревматологическое отделение НЦЗД. При обследовании в клиническом и иммунологическом анализе крови зарегистрированы лейкоцитоз ( $65 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение СОЭ до 65 мм/ч и сывороточной концентрации СРБ до 12 норм. Через 2 нед у девочки развились перикардит с признаками тампонады сердца, синдром активации макрофагов. По жизненным показаниям ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг массы тела, назначены глюкокортикоиды *per os* в дозе 1 мг/кг массы тела в сут. Состояние расценено как дебют системного ЮИА. Ребенку назначен ингибитор ИЛ 6 тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг массы тела в сут внутривенно каждые 2 нед. На фоне лечения тоцилизумабом состояние ребенка улучшилось: купировались лихорадка, серозиты, артралгии, нормализовались лабораторные показатели активности болезни.

В декабре 2013 г. при проведении молекулярно-генетического анализа у пациентки Кн. была обнаружена мутация *c.2861C>T*, расположенная в экзоне 10 гена *NLRP3*, в области, кодирующей LRR-домен *NLRP3*-инфлам-масомы. Несмотря на обнаружение мутации, коррекция терапии пациентке не проводилась. В течение 12 мес лечения обострений заболевания не зарегистрировано, доза глюкокортикоидов для перорального приема постепенно снижена до 0,2 мг/кг массы тела в сут.

#### *Клиническая характеристика пациента с ранее не описанной мутацией *c.2173C>A* в гене *NLRP3**

Ребенок Т. болен с возраста 3 мес (с сентября 2001 г.), когда появилась пятнисто-папулезная сыпь на теле. С 10 мес манифестировала субфебрильная лихорадка, с 2 лет — фебрильная. Мальчик наблюдался по месту жительства с диагнозом «Рецидивирующая крапивница». При лабораторном обследовании — повышение СОЭ до 130 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 12 норм. В возрасте 4 лет мальчик перенес менингоэнцефалит, после чего отмечались эпилептические приступы с частотой 1 раз в 2 мес. В возрасте 11 лет после травмы коленного сустава у пациента развился двусторонний гонит. В этом же возрасте у ребенка впервые было отмечено снижение слуха, сурдологом по месту жительства диагностирована нейросенсорная тугоухость.

В возрасте 12 лет (в сентябре 2014 г.) пациент госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД. При первом поступлении обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры. У ребенка отмечалась задержка психомоторного развития. При лабора-

торном обследовании: гипохромная анемия (гемоглобин 112 г/л), лейкоцитоз ( $14 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ (40 мм/ч) и сывороточного уровня СРБ (30 мг/л).

Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, артрит, поражение центральной нервной системы, нейросенсорная тугоухость), у пациента заподозрен синдром CINCA.

Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области генов *TNFRSF1A* и *NLRP3*. Выявлена не описанная ранее нуклеотидная замена с.2173C>A, расположенная в экзоне 5 гена *NLRP3*.

На основании клинических и молекулярно-генетических данных ребенку поставлен диагноз: «Синдром CINCA». Назначен ингибитор ИЛ 1 $\beta$  канакинумаб в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед подкожно. Через 1 нед после первой инъекции канакинумаба у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и суставной синдром, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни — СОЭ (17 мм/ч) и СРБ (12 мг/л). Через 24 нед полностью восстановились движения в пораженных суставах, сурдологом отмечено улучшение слуха. Эпилептических приступов за время терапии канакинумабом зафиксировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы объединяют в себе группу болезней, характеризующихся повторяющимися эпизодами спонтанно возникающего неинфекционного воспаления с известной генетической природой [1]. Общими признаками этой группы заболеваний являются периодически повторяющиеся эпизоды лихорадки, полисистемность и повышение острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ и др.). Для большинства аутовоспалительных синдромов характерен дебют в детском возрасте, для многих — на первом году и даже в первые недели жизни [8]. Аутовоспалительные синдромы имеют наследственную моногенную природу, т.е. вызваны патологической мутацией в одном конкретном гене, которая к настоящему времени расшифрована. Для каждого из аутовоспалительных синдромов характерно преобладание и сочетание тех или иных признаков, варьирующих по степени выраженности, частоте и характеру течения [9, 10]. Патогномичным является присутствие во время атак повышенного уровня маркеров острой фазы.

Как показывает накопленный клинический опыт, большинство аутовоспалительных синдромов имеют тяжелое течение и серьезный прогноз. Выявление и лечение таких пациентов представляет большие трудности. Принципиально новым подходом к лечению в последнее десятилетие и на современном этапе стало использование генно-инженерных биологических агентов. По данным ряда исследователей, с высоким уровнем доказательности можно практически полностью устранить проявления этих синдромов, ранее считавшихся некурабельными, ведущих к полной инвалидности и смерти пациента [11–13].

Классическими примерами аутовоспалительных синдромов могут служить криопиринассоциированный периодический синдром (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) и периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена-рецептора ФНО (TNF-receptor associated periodic syndrome, TRAPS).

Общими в клинической картине CAPS, кроме лихорадки, являются кожные, неврологические, офтальмологические и суставные признаки, которые характеризуются ранним началом (как правило, на первом году

жизни) [8]. Лихорадка эпизодическая, рецидивирующая или персистирующая. Кожный синдром при CAPS представляет собой уртикарные высыпания, локализующиеся на различных участках туловища и конечностях. Неврологическая симптоматика обусловлена поражением центральной и периферической нервной системы, разнообразна по проявлениям и степени тяжести в зависимости от варианта CAPS, варьирует от головной боли, нарушения слуха, повышения внутричерепного давления до развития менингита [9]. Офтальмологические признаки включают конъюнктивит, увеит, иногда отек диска зрительного нерва и его атрофию. Кроме того, отмечается широкий спектр поражения суставов: от артралгий до тяжелой артропатии с вовлечением крупных суставов, чаще коленных, приводящих к гипертрофии с деформацией сустава и функциональным нарушениям.

При TRAPS-синдроме возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет (в среднем 3 года), случаи начала заболевания во взрослом возрасте нередки, что отличает TRAPS от других аутовоспалительных синдромов. Атаки лихорадки характеризуются значительной продолжительностью (от 1–3 до 5–6 нед), фебрильной лихорадкой, сопровождающейся сыпью (эритематозной, макуло-папулезной, кольцевидной, уртикарной), конъюнктивитом, периорбитальной эритемой с отеком (часто односторонней), иногда увеитом, миалгиями, артралгиями, болью в животе. В редких случаях может отмечаться неэрозивный артрит, затрагивающий, как правило, крупные суставы.

TRAPS-синдром (семейная периодическая лихорадка) — аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызываемое мутациями в гене *TNFRSF1A*, расположенном в хромосомной области 12p13. Ген *TNFRSF1A* кодирует один из рецепторов провоспалительного цитокина ФНО  $\alpha$ . Согласно международной базе INFEVERS, к настоящему времени описано более 60 патогенных мутаций, ответственных за развитие TRAPS-синдрома. Большинство из них являются миссенс-мутациями, расположенными в области гена *TNFRSF1A*, кодирующей цистеинсодержащие внеклеточные домены CRD1 и CRD2 рецептора TNFR1. Данные мутации, называемые также цистеинсвязывающими, оказывают влияние на белковую структуру рецептора, приводя к ряду конформационных изменений [4].

Среди известных мутаций были описаны миссенс-мутации *P46L* и *R92Q*, которые не затрагивают остаток цистеина в молекуле рецептора. При этом было отмечено, что наиболее часто данные мутации встречались у пациентов с асимптоматичным течением заболевания и зачастую возникали спорадически. Большое число работ за последние годы посвящено определению роли таких «нефункциональных» мутаций в патогенезе TRAPS-синдрома. На основе клинико-анамнестического анализа, а также с использованием экспериментов *in vitro* на клеточных моделях были сделаны выводы о том, что наиболее частая мутация *R92Q* вносит свой вклад в развитие TRAPS-синдрома не напрямую, а в сочетании с другими генетическими факторами, а также факторами внешней среды [4, 5].

В нашем исследовании у 10 (14,4%) пациентов с диагнозом ЮИА были обнаружены мутации в гене *TNFRSF1A*, приводящие к развитию TRAPS-синдрома. Мутация *R92Q* выявлена у 80% пациентов с TRAPS-синдромом. Данные по относительной частоте встречаемости мутации *R92Q*, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными европейских исследований, проведенных в группе больных TRAPS-синдромом, согласно которым она встречается с частотой от 40 до 70% [4, 5, 14].

К настоящему времени не существует систематизированной информации о корреляции генотип–фенотип у больных TRAPS-синдромом, однако существует несколько характерных особенностей. Так, например, отмечено, что мутации, затрагивающие цистеиновые остатки в молекуле рецептора TNFR1, гораздо чаще приводят к развитию системного амилоидоза [15], тогда как мутации с низкой пенетрантностью (*R92Q*) обычно вовлечены в развитие хронических воспалительных процессов, а их носители имеют более мягкое течение TRAPS-синдрома.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с мутацией *R92Q* отмечался ранний дебют, частые обострения, большое число клинических проявлений на одного больного и хороший ответ на разнообразную иммуносупрессивную и генно-инженерную биологическую терапию.

Наиболее тяжело протекал TRAPS-синдром у пациентки с мутацией *R92Q* в гомозиготном состоянии и у ребенка с дебютом заболевания в возрасте 8 мес. Частичного контроля над заболеванием удалось достичь только при применении ритуксимаба и глюкокортикоидов в высоких дозах.

У ребенка со «структурной» мутацией *C96Y* заболевание характеризовалось средней степенью тяжести, поздним дебютом (в 12 лет), протекало без серозитов и требовало лишь эпизодического применения глюкокортикоидов.

У пациента с вновь выявленной нонсенс-мутацией *c.792delT* заболевание дебютировало позже и протекало тяжелее, чем у детей с мутацией *R92Q*. Клиническая картина характеризовалась длительной гектической лихорадкой, выраженным абдоминальным синдромом, лимфаденопатией, высокой эффективностью ингибитора ФНО  $\alpha$ .

Криопиринассоциированные периодические синдромы — группа аутовоспалительных синдромов, вызываемых мутациями в гене *NLRP3* (*CIAS1*), кодирующем белок криопирин/*NLRP3*/*PYPAF1*, являющийся основным компонентом *NLRP3*-инфламماسомы.

Ген *NLRP3* расположен в хромосомной области 1q44 и кодирует один из доменов макромолекулярного комплекса *NLRP3*-инфламماسомы [16]. Известно, что большинство описанных мутаций, приводящих к развитию криопиринассоциированных периодических синдромов, расположены внутри или в непосредственной близости от области, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламماسомы, который отвечает за процессы ее активации. Данные мутации оказывают влияние на конформационную структуру элементов *NLRP3*-инфламماسомы, что в свою очередь приводит к ее неконтролируемой самоактивации и запуску каскада воспаления с высвобождением свободного ИЛ 1. Большинство мутаций являются миссенс-мутациями и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако в случае синдрома CINCA/NOMID обнаруживается большой процент спорадических мутаций в гене *NLRP3* [17], а также встречаются случаи соматического мозаицизма [18, 19]. Кроме того, в ряде работ показано, что пациенты с клинической картиной CINCA/NOMID могут иметь мутации вне области гена *NLRP3*, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламماسомы, или вообще в другом гене (*NLRP12*) [20].

Постановка диагноза CAPS основывается прежде всего на данных клинической картины, в то время как выявление мутаций, которые приводят к развитию той или иной формы CAPS, а также наиболее полная информация о цитокиновом профиле, полученная в ходе биохимических исследований, позволяют проводить анализ фенотипических корреляций у таких больных. Кроме того, следует подчеркнуть, что наиболее важным этапом при анализе функциональной значимости не описанных

ранее мутаций являются эксперименты на клеточных моделях [21]. Вместе с тем данные ряда исследований показывают, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [22].

В ходе нашего исследования у 3 пациентов (3,3%) были идентифицированы мутации в гене *NLRP3* (см. табл. 2), ранее не описанные в базах данных HGMD и INFEVERS.

У всех пациентов присутствовала лихорадка, сыпь, артралгии, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, боль в животе, манифестировавшие в возрасте 1, 3 мес и 6 лет, соответственно. У пациентки Кз. отмечался перiorбитальный отек и головная боль. Случаев АА-амилоидоза зарегистрировано не было.

По данным *silico*-анализа, проведенного с помощью компьютерной программы Alamut Visual со встроенным модулем mutation taster (Interactive Biosoftware, Франция), мутации *c.2861C>T* и *c.796C>T*, установленные у пациентов Кн. и Кз. являются патогенными, тогда как патогенность мутации *c.2173C>A* неизвестна. При этом известные патогенные варианты в гене *NLRP3* ни у одного пациента обнаружены не были.

Мутация не была выявлена ни у отца, ни у матери пациента Кз., что говорит о ее возникновении *de novo*. Мутация ранее не описана в базах данных по мутациям (HGMD, SwissProt и др.), по данным компьютерного анализа Alamut Visual является патогенной. В настоящее время проводится исследование клинической значимости данной мутации в исследованиях *in vitro*.

У пациентки Кн. обнаружена мутация *c.2861C>T*, расположенная в экзоне 10 гена *NLRP3*, в области, кодирующей LRR-домен *NLRP3*-инфламماسомы. Роль LRR-домена в процессе самоактивации *NLRP3*-инфламماسомы остается не до конца изученной [23]. Предположительно мутации в области гена *NLRP3*, кодирующей LRR-домен, вызывают изменение конформации последнего, что, в свою очередь, приводит к ухудшению или полной невозможности его связывания с NOD-доменом внутри макрокомплекса *NLRP3*-инфламماسомы и инициирует самоактивацию и запуск каскада воспаления с высвобождением свободного ИЛ 1. По данным *silico*-анализа, мутация *c.2861C>T* может приводить к развитию одного из криопиринассоциированных периодических синдромов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических признаков аутовоспалительных синдромов, отсутствие в ряде случаев генетически подтвержденного диагноза у пациентов с ярко выраженной клинико-анамнестической картиной заболевания говорит о необходимости разработки модели диагностического алгоритма аутовоспалительных синдромов с учетом всех имеющихся клинико-анамнестических характеристик. Применение технологии секвенирования нового поколения, направленной на поиск мутаций в целевых генах у пациентов с клинической картиной аутовоспалительных синдромов, а также проведение полноэкзомного секвенирования позволит нам глубже изучить молекулярные механизмы патогенеза аутовоспалительных синдромов и получить наиболее полную картину о возможных фенотипических корреляциях в исследуемой выборке больных.

Несмотря на то, что заболевания из указанной группы относятся к редкой патологии (частота встречаемости 1:1000–1:100 000), реальный шанс встретить пациента с подобной болезнью имеется у каждого практикующего педиатра, в т.ч. в России.

Значительное число диагностических ошибок и позднего распознавания указанных заболеваний обусловле-

но многими объективными и субъективными причинами, в т.ч. недостаточной осведомленностью врачей-педиатров об этой патологии и недоступностью генетической диагностики синдромов.

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении генетической основы и патогенеза аутово-

спалительных синдромов и усовершенствованы подходы к их лечению.

Очень важно распознавать таких больных как можно раньше — на первом году жизни, еще до развития необратимых изменений центральной нервной системы, и максимально рано начинать лечение.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

**К. В. Савостьянов** — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

**Т. В. Слепцова** — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

**А. А. Пушков** — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Novartis.

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

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

**К. Б. Исаева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

**С. И. Валиева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

**А. Г. Никитин, А. В. Пахомов** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 55–64.
2. URL: [https://www.printo.it/eurofever/eurofever\\_results.asp](https://www.printo.it/eurofever/eurofever_results.asp). (available: 05.04.2014).
3. Human Gene Mutation Database. 2014. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=TNFRSF1A> (available: 05.04.2014).
4. Shinar Y., Obici L., Aksentijevich I., Bennetts B., Austrup F., Ceccherini I. et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (10): 1599–1605.
5. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., Obici L., Touitou I., Cantarini L. et al. The phenotype of TNF receptor-associated auto-inflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 2160–2167. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184368.
6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. (available: 05.04.2014).
7. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936.
8. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th edn. J.T. Cassidy et al. (eds.). Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. P. 642–660.
9. Kitley J.L., Lachmann H.J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–1270.
10. Ahmadi N., Brewer C.C., Zaleski C., King K.A., Butman J.A., Plass N. et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 145: 295–302.
11. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 581–592.
12. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B., Leslie K.S., Hachulla E., Quartier P. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2416–2425.
13. Kone-Paut I., Lachmann H.J., Kuemmerle-Deschner J.B., Hachulla E., Leslie K.S., Mouy R. et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 202.

14. Aksentijevich I., Galon J., Soares M., Mansfield E., Hull K., Oh H.H. et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 301–314.
15. Lobito A.A., Kimberley F.C., Muppidi J.R., Komarow H., Jackson A.J., Hull K.M. et al. Abnormal disulfidelinked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in the TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood*. 2006; 108: 1320–1327.
16. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet.* 2001; 29: 301–305.
17. Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M., Chae J.J., Watford W.T., Hofmann S.R. et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3340–3348.
18. Tanaka N., Izawa K., Saito M.K., Sakuma M., Oshima K., Ohara O. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3625–3632.
19. Matsubayashi T., Sugiura H., Arai T., Oh-Ishi T., Inamo Y. Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIAS1 gene. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 246249.
20. Jeru I., Duquesnoy P., Fernandes-Alnemri T., Cochet E., Yu J.W., Lackmy-Port-Lis M. et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 1614–1619.
21. Saito M., Fujisawa A., Nishikomori R., Kambe N., Nakata-Hizume M., Yoshimoto M. et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3579–3585.
22. Arostegui J.I., Lopez Saldana M.D., Pascal M., Clemente D., Aymerich M., Balaguer F. et al. A somatic NLRP3 mutation as a cause of sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (4): 1158–1166.
23. Hoffman H.M., Brydges S.D. The genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (13): 10889–10896.

Т.С. Тумаева<sup>1</sup>, Л.А. Балыкова<sup>2</sup><sup>1</sup> Мордовский республиканский клинический перинатальный центр, Саранск, Российская Федерация<sup>2</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

# Особенности метаболических процессов у детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации: роль церебральной ишемии

## Контактная информация:

Тумаева Татьяна Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра

Адрес: 430013, Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, д. 18, тел.: +7 (8342) 76-27-29, e-mail: tstumaeva@mail.ru

Статья поступила: 21.11.2014 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Постнатальная адаптация включает в себя перестройку метаболических процессов новорожденного, нарушение которых может привести к дисфункции, а в последующем — к развитию болезней. **Цель исследования:** изучить связь церебральной ишемии у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, с течением метаболических процессов в раннем неонатальном периоде. **Методы:** проведено ретроспективное сравнительное исследование. Обследовали детей, рожденных путем кесарева сечения, перенесших церебральную ишемию ( $n = 120$ ) и без таковой ( $n = 150$ ). Комплексное обследование включало оценку ряда показателей: клинического, биохимического анализа крови, кислотно-основного состояния, концентрации некоторых гормонов. **Результаты:** у детей после кесарева сечения с церебральной ишемией в раннем периоде адаптации отмечены нарушения кислотно-основного состояния ( $BE 0,3 \pm 1,9$  ммоль/л;  $p = 0,038$ ), оксигенации крови ( $SaO_2 79,7 \pm 2,8\%$ ;  $p = 0,001$ ), выраженная лактатаемия ( $4,3 \pm 1,8$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ), признаки катаболической направленности метаболизма (гипопротеинемия, повышение уровня продуктов обмена белка, выраженная первичная потеря массы тела). Значительные изменения активности ферментов крови, нарушение обмена глюкозы указывали на недостаточность энергозависимых процессов. На этом фоне чаще формировалась гипербилирубинемия, а также гормональный дисбаланс. **Заключение:** церебральная ишемия, перенесенная детьми, рожденными путем кесарева сечения, способствует развитию метаболической дезадаптации. Выявление нарушений метаболических процессов в раннем неонатальном периоде необходимо для своевременного начала коррекционной терапии с целью предотвращения развития заболеваний в более отдаленные периоды жизни ребенка.

**Ключевые слова:** новорожденные, кесарево сечение, церебральная ишемия, метаболизм.

(Для цитирования: Тумаева Т.С., Балыкова Л.А. Особенности метаболических процессов у детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации: роль церебральной ишемии. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 374–379. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1373)

T.S. Tumaeva<sup>1</sup>, L.A. Balykova<sup>2</sup><sup>1</sup> Mordovian Republican Clinical Perinatal Center, Saransk, Russian Federation<sup>2</sup> N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

## Features of Metabolic Processes in Children Born by Caesarean Section in the Early Adaptation Period: the Role of Cerebral Ischemia

**Background:** The postnatal adaptation comprises alteration of metabolic processes of a newborn, the disturbance of which can lead to dysfunction, and later — to the development of diseases. **Objective:** Our aim was to study the bond of cerebral ischemia in full-term children born by Caesarean section with the course of metabolic processes in the early neonatal period. **Methods:** A retrospective comparative study was conducted. Children born by Caesarean section, who had cerebral ischemia ( $n = 120$ ) and who didn't have it, ( $n = 150$ ) were examined. Complex examination included an assessment of a number of factors: clinical, biochemical blood tests, acid-base balance, concentration of some hormones. **Results:** In children after Caesarean section with cerebral ischemia in the early period of adaptation we noted disturbances of the acid-base balance ( $BE 0.3 \pm 1.9$  mmol/l;  $p = 0.038$ ), blood oxygenation ( $SaO_2 79.7 \pm 2.8\%$ ;  $p = 0.001$ ), frank lactataemia ( $4.3 \pm 1.8$  mmol/l;  $p = 0.002$ ), signs of a catabolic orientation of metabolism (hypoproteinemia, increased protein metabolism products, frank primary loss of body weight). The considerable changes of activity of the blood enzymes, disturbance of glucose metabolism indicated the lack of energy-dependent processes. Due to this, the hyperbilirubinemia and a hormonal imbalance were more often formed. **Conclusion:** Cerebral ischemia in children born by Caesarean section is a reason for the development of a metabolic disadaptation. The detection of disturbances of metabolic processes in the early neonatal period is necessary for a timely start of the correctional therapy in order to prevent the development of diseases in more distant periods of a child's life.

**Key words:** newborn children, caesarean section, cerebral ischemia, metabolism.

(For citation: Tumaeva T.S., Balykova L.A. Features of Metabolic Processes in Children Born by Caesarean Section in the Early Adaptation Period: the Role of Cerebral Ischemia. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 374–379. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1373)

## ОБОСНОВАНИЕ

Охрана здоровья детей как неотъемлемая составляющая государственной системы материнства и детства является приоритетной задачей современного здравоохранения. Сложившаяся в России демографическая ситуация, связанная с низкой рождаемостью и высокой смертностью населения, обусловлена, помимо социально-экономических причин, значительным ухудшением состояния здоровья женщин репродуктивного возраста [1]. Следствием этого стало повышение риска развития осложнений во время беременности и родов, рост пороков развития у новорожденных, высокая частота внутриутробного инфицирования, церебральных повреждений, рождение больных и недоношенных детей, повышение показателей младенческой смертности [2].

Комплексный подход к ведению родов с целью уменьшения перинатальных потерь предусматривает расширение показаний к проведению кесарева сечения не только в интересах матери, но и будущего ребенка [3]. Несмотря на широкое распространение, кесарево сечение относят к разряду сложных операций с высокой частотой осложнений [4]. При этом применяемые современные акушерские оперативные технологии не могут полностью нивелировать последствия воздействий патологических факторов ante- и интранатального периода на новорожденных [5]. Возросший интерес неонатологов, педиатров, врачей смежных специальностей к проблемам детей, рожденных оперативным путем, связан прежде всего с исключением естественного биомеханизма родов и, следовательно, онтогенетически запрограммированных процессов адаптации к внеутробному существованию. В связи с этим следует учитывать, что постнатальная адаптация включает в себя перестройку метаболических процессов новорожденного, нарушение которых может вначале привести к дисфункции органов и систем, а в последующем — к развитию заболеваний [6, 7].

Целью настоящего исследования было изучить связь церебральной ишемии у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, с течением метаболических процессов в раннем неонатальном периоде.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование. Источник данных — стационарные карты новорожденных.

### Критерии соответствия

Критерии включения: доношенные дети, рожденные путем кесарева сечения.

Критерии исключения: родовая травма, синдромальная патология, пороки развития органов и систем, инфекционные болезни, гемолитическая болезнь новорожденных.

### Условия проведения

В исследование включали данные детей, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии, детское отделение Мордовского республиканского клинического перинатального центра (Саранск).

### Продолжительность исследования

Анализируемый период — с ноября 2011 по декабрь 2014 г.

### Исходы исследования

Изучали динамику значений ряда показателей крови, отражающих течение метаболических процессов

у детей (клинических, биохимических, кислотно-основного состояния, оксигенации и содержания гормонов). Дополнительно анализировали нарушение процесса первоначальной убыли массы тела и замедленные темпы ее восстановления у детей после кесарева сечения.

## Методы регистрации исходов

Диагностику и оценку степени тяжести перинатального поражения центральной нервной системы осуществляли в соответствии с Классификацией перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных, согласно которой неврологические нарушения периода новорожденности подразделяют на 4 основные группы в зависимости от ведущего механизма повреждения: гипоксические, травматические, токсико-метаболические и инфекционные. Среди гипоксически-ишемических повреждений мозга выделяют церебральную ишемию и внутримозговые кровоизлияния [8]. Неврологический статус оценивали синдромологически.

Исследование крови выполняли в клинико-диагностической лаборатории Мордовского республиканского клинического перинатального центра: клинический анализ крови — на гематологическом анализаторе ABX PENTRA 60 (Франция); биохимический — на автоматическом анализаторе FURUNO CA-400 (Япония); содержание гормонов определяли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре ZENYTH 340 RT (Великобритания); анализ кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови — на анализаторе Rapid Lab 1200 (США).

## Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при Мордовском государственном университете им. Н.П. Огарёва (протокол № 53 от 30.06.2011 г.).

## Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической и стандартного отклонения. Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа в выборке в целом или в соответствующей группе; для сравнения качественных переменных использован критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для установления зависимости между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Проанализированы результаты обследования 270 доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, из которых 120 перенесли церебральную ишемию и 150 — без таковой. Сравнение групп показало, что дети были сопоставимы по полу и весу при рождении (табл. 1). Вместе с тем оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин была ниже у детей, перенесших церебральную ишемию, что коррелировало с выраженностью синдрома угнетения ( $r = 0,938$  и  $0,842$ , соответственно;  $p = 0,001/0,005$ ). Степень тяжести церебральной ишемии была оценена как легкая в 47 (39%), средняя — в 50 (42%), тяжелая —

**Таблица 1.** Клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
Девочки, абс. (%)	61 (51)	63 (42)	0,956
Вес при рождении, г	3376,3 ± 523,5	3398,6 ± 402,7	0,634
Апгар на 1-й мин, баллы	7,1 ± 2,3	7,9 ± 0,2	<b>0,002</b>
Апгар на 5-й мин, баллы	7,7 ± 1,5	8,6 ± 0,5	<b>0,003</b>

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: ЦИ — церебральная ишемия; полужирным шрифтом выделены значения  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Показатели кислотно-основного состояния крови у детей, рожденных посредством кесарева сечения

Показатели	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
pH	7,43 ± 0,09	7,38 ± 0,04	0,882
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	34,9 ± 4,8	39,4 ± 4,2	<b>0,046</b>
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	37,1 ± 4,9	44,3 ± 5,7	0,052
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	23,5 ± 3,4	24,1 ± 2,7	0,637
BE, ммоль/л	-0,3 ± 1,9	-0,2 ± 1,1	<b>0,038</b>
SaO <sub>2</sub> , %	79,7 ± 2,8	86,2 ± 3,2	<b>0,001</b>

**Таблица 3.** Биохимические показатели крови у детей, рожденных посредством кесарева сечения

Показатели	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
Гемоглобин, г/л	180,5 ± 15,3	190,2 ± 14,4	0,382
Общий белок, г/л	57,2 ± 5,8	58,9 ± 6,3	0,546
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	17,4 ± 4,1	21,8 ± 4,9	0,269
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	65,1 ± 18,6	66,3 ± 24,1	0,644
Мочевина, ммоль/л	4,1 ± 2,5	2,9 ± 0,6	0,238
Креатинин, ммоль/л	86,2 ± 31,4	61,1 ± 5,1	<b>0,027</b>
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1284,4 ± 436,2	587,3 ± 28,0	<b>0,001</b>
Креатинфосфокиназа, Ед/л	629,9 ± 269,3	285 ± 63,4	<b>0,001</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/л	386,9 ± 171,5	246,5 ± 27,3	<b>0,035</b>
Лактат, ммоль/л	4,3 ± 1,8	2,1 ± 0,3	<b>0,002</b>

в 23 (19%) случаях. При этом 38 (31,6%) новорожденных с церебральной ишемией нуждалась в проведении интенсивной терапии и специальном уходе в условиях реанимации.

### Основные результаты исследования

#### Оценка метаболических процессов

Анализ кислотно-основного состояния позволил выявить более частое формирование метаболического ацидоза у новорожденных после оперативных родов с перенесенной церебральной ишемией. Для этой группы детей также была характерна более низкая оксигенация крови (табл. 2).

Средние значения концентрации гемоглобина у детей в сравниваемых группах существенно не различались, оставаясь в рамках допустимых пределов (табл. 3). При этом полицитемия была зарегистрирована у 12–15% детей. При сопоставимом среднем уровне общего белка в группах развитие гипопроteinемии (снижение концентрации до 33–43 г/л при норме 45–70 г/л) зафиксировано у 11% детей, перенесших церебральную ишемию, в то время как у новорожденных в группе сравнения данное нарушение установлено не было.

Обращало на себя внимание повышение содержания продуктов обмена белков и аминокислот (мочевины

и креатинина) у детей с перенесенной церебральной ишемией. При этом концентрация креатинина коррелировала с величиной первоначальной убыли массы тела ( $r = -0,714$ ;  $p = 0,003$ ). Также у этих детей зарегистрирована высокая ферментативная активность крови, оцененная по уровням лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы и печеночного фермента аспаратаминотрансферазы (см. табл. 3). Следует отметить, что лактатацидоз развился у 28 (23%) детей с церебральной ишемией, а нейротоксический уровень метаболита зарегистрирован в 5 (4%) случаях.

На фоне установленных нарушений важно было оценить уровень глюкозы в сыворотке крови — основного энергетического субстрата для клеток организма человека. Оценка средних значений концентрации глюкозы в сыворотке крови существенных различий в группах не продемонстрировала. Гипогликемия (снижение концентрации до 1,4–2,2 ммоль/л при безопасном уровне глюкозы в сыворотке крови у новорожденных детей более 2,6 ммоль/л) была обнаружена у 27 (23%) и 33 (22%) детей обеих групп, соответственно, гипергликемия (повышение до 7,1–7,6 ммоль/л при значимом уровне более 6,5 ммоль/л натощак) — только у новорожденных с перенесенной церебральной ишемией (табл. 4).

При оценке некоторых показателей гормонального статуса у детей, извлеченных оперативным путем и перенесших церебральную ишемию, обнаружено снижение концентрации кортизола, тогда как уровень тиреотропного гормона и Т4 был сопоставим с таковым у детей в группе сравнения (табл. 5).

У новорожденных с церебральной ишемией после оперативного родоразрешения зарегистрированы более высокие значения базовой концентрации билирубина ( $p = 0,058$ ; табл. 6). Гипербилирубинемия у детей с церебральной ишемией формировалась значительно чаще и характеризовалась высокими значениями концентрации непрямого билирубина (в пределах 114,8–397,4 мкмоль/л). Более того, у некоторых новорожденных уровень билирубина достигал нейротоксических значений. У детей, рожденных путем кесарева сечения, но без церебральной ишемии, данный показатель не превышал 300 мкмоль/л. Необходимо отметить, что развитие патологически выраженной гипербилирубинемии часто происходило у детей, поздно приложенных

к груди, с недостаточным гормональным фоном, при полицитемии, а также при «стерильном» кишечнике.

#### Дополнительные результаты исследования

Динамический контроль изменения массы тела продемонстрировал более длительный период потери первоначальной массы тела, а также затяжной процесс ее восстановления у новорожденных с церебральной ишемией (табл. 7). При этом у 6(5%) детей этой группы зарегистрирована наибольшая потеря первоначальной массы тела, составившая 11–16,5%.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных путем кесарева сечения и перенесших церебральную ишемию, метаболические процессы протекают с большим напряжением, часто выходя за рамки физиологических пограничных состояний периода новорожденности. Исключение естественного процесса родов в сочетании

**Таблица 4.** Содержание глюкозы в сыворотке крови у детей, рожденных посредством кесарева сечения

Показатели	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
Глюкоза, ммоль/л	3,6 ± 0,2	3,2 ± 0,3	0,635
Гипогликемия:			
• < 2,6 ммоль/л, абс. (%)	27 (23)	33 (22)	0,998
• средний уровень, ммоль/л	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,3	0,894
Гипергликемия:			
• 6,5 ммоль/л, абс. (%)	5 (4)	-	<b>0,047</b>
• средний уровень, ммоль/л	7,3 ± 0,3	-	

**Таблица 5.** Концентрация некоторых гормонов у детей, рожденных посредством кесарева сечения

Показатели	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	3,6 ± 0,7	4,3 ± 1,9	0,486
Т4, пмоль/мл	17,1 ± 6,7	15,1 ± 4,1	0,528
Кортизол, моль/л	93,9 ± 83,1	279,6 ± 96,3	<b>0,001</b>

**Таблица 6.** Содержание билирубина у детей, рожденных посредством кесарева сечения

Содержание билирубина	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
1-е сут, мкмоль/л:			
• общий	104,8 ± 62,4	77,9 ± 64,0	0,058
• прямой	5,3 ± 2,3	6,0 ± 2,6	0,096
• непрямой	103,6 ± 61,8	73,6 ± 55,4	0,063
3–5-е сут: общий > 107 ммоль/л, абс. (%)	80 (67)	57 (38)	<b>0,001</b>
Максимальная концентрация, мкмоль/л:			
• общий	213,6 ± 48,2	205,5 ± 56,6	0,634
• прямой	6,5 ± 1,9	6,5 ± 2,4	0,958
• непрямой	207,4 ± 47,9	195,1 ± 78,6	0,645

**Таблица 7.** Динамика изменения первоначальной массы тела у детей, рожденных посредством кесарева сечения

Показатель	Дети с ЦИ (n = 120)	Дети без ЦИ (n = 150)	p
<b>Максимальная убыль массы тела</b>			
Сутки	4,7 ± 5,2	3,8 ± 3,4	<b>0,037</b>
Убыль массы, %	6,4 ± 2,1	5,9 ± 1,6	0,058
<b>Восстановление массы тела</b>			
Сутки	9,8 ± 3,8	7,4 ± 1,4	<b>0,025</b>

с проблемами ante- и интранатального периода значительно искажают течение обменных процессов, затрудняя процесс адаптации к внеутробному существованию, что, в свою очередь, может способствовать развитию различных заболеваний в более отдаленные периоды жизни.

### Обсуждение основного результата исследования

Постнатальная адаптация новорожденных проходит через формирование ряда транзиторных состояний, имеющих четко определенные физиологические параметры, не отражающиеся на состоянии здоровья детей. Одним из важнейших аспектов адаптации является адекватное течение метаболических процессов. Направленность и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, процессы расщепления и синтеза белка, гликолиз и окисление углеводов и жиров, активность ферментов и т.д. в значительной мере зависят от физико-химических параметров внутренней среды организма, которые индексируются уровнем кислотно-щелочного равновесия [9]. Осложненный перинатальный период, особенно перенесенная гипоксия-ишемия, может способствовать срыву резервных возможностей незрелого организма новорожденного, стать основой нарушений кислотно-основного состояния и привести к возникновению ацидоза или алкалоза. Одним из маркеров тканевой гипоксии является содержание лактата в крови [10]. В норме практически все клетки способны вырабатывать лактат, особенно ткани с высоким уровнем метаболизма (кишечник, мозг, скелетные мышцы и др.), формируя его нормальный (0,5–2,2 ммоль/л) уровень в крови. При гипоксии нарушается метаболизм лактата с формированием лактатемии за счет увеличения аэробной или анаэробной продукции лактата и снижения его клиренса. При стойком превышении концентрации лактата 5 ммоль/л в сочетании со снижением pH крови, гипогликемией развивается лактацидоз, а при лактатемии более 9 ммоль/л реализуется его нейротоксическое действие [10].

Под влиянием перенесенной гипоксии происходит активация эритропоэза с формированием транзиторной полицитемии [11]. Диагностически значимым является концентрация гемоглобина 220 г/л и выше. Неонатальная полицитемия в совокупности с рядом других причин усугубляет и сердечную недостаточность, и респираторные расстройства в связи со снижением эластичности легких, и гипербилирубинемия за счет повышенного распада эритроцитов, и судорожный синдром вследствие недостаточной перфузии головного мозга при гипервязкости крови, и олигурию за счет нарушения почечной гемодинамики [12].

Транзиторная (физиологическая) гипербилирубинемия развивается у всех новорожденных в первые дни жизни и имеет определенные критерии: концентрация билирубина в сыворотке пуповинной крови составляет 26–34 мкмоль/л; прирост достигает максимума (до 103–107 мкмоль/л) на 3–5-е сут; увеличение содержания билирубина идет за счет непрямого фракции [13]. Неблагоприятное течение перинатального периода с последующим формированием катаболической направленности обменных процессов является одной из причин формирования патологической гипербилирубинемии [14].

Трофологическая недостаточность, выражающаяся несостоятельностью различных метаболических процессов, находится в тесной связи с эффективностью энергозависимых процессов [15]. Основным энергетическим субстратом у нерожденного ребенка и новорожденного является глюкоза. Одна из важнейших констант метаболизма новорожденных — обеспечение нормогликемии. Критерием гипогликемии у новорожденных считается

уровень глюкозы в сыворотке крови менее 2,6 ммоль/л в любые сутки жизни, гипергликемии — концентрация более 6,5 ммоль/л натощак и более 8,9 ммоль/л в любое время. В исследованиях, посвященных обмену глюкозы у новорожденных, установлены последствия гипогликемии в виде дефицита энергообеспечения мозга, клеток крови, мозгового вещества почек с последующим нарушением их функциональной активности [16].

Ферментный статус является объективным отражением изменений, происходящих во всем организме, в т.ч. при хроническом стрессе [17], к которому относятся и плацентарные нарушения. По современным представлениям, лактатдегидрогеназа служит индикатором любого повреждения клеток, в которых локализован фермент, указывает на сдвиг процессов энергообразования в сторону анаэробного гликолиза, а изменения ее активности свидетельствуют о высокой катаболической активности метаболизма [18]. Доказана высокая кардиоспецифичность креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и их диагностическая значимость при гипоксически-ишемических поражениях миокарда. Индукция щелочной фосфатазы происходит при хроническом стрессе, указывает на стимуляцию системы гипофиз–кора надпочечников.

Большая роль в механизмах регуляции ранней постнатальной метаболической адаптации принадлежит гормонам. В первые часы жизни, когда происходят наиболее значимые процессы в организме новорожденного, основная роль отводится гормонам матери и гормонам фетоплацентарного комплекса (кортизол, кортизон, кортикостерон, эстрогены), и их высокий уровень отражает совокупную онтогенетически запрограммированную стрессорную реакцию на роды как матери, так и нерожденного ребенка [12]. При адекватной послеродовой адаптации у ребенка уже к 3–6-му к жизни ведущее значение приобретают активно продуцируемые собственные гормоны, что является физиологической транзиторной гиперфункцией желез внутренней секреции. Кортизол ускоряет процесс глюконеогенеза и накопления гликогена в печени [19]. Тиреоидные гормоны обеспечивают последовательность процессов формирования, созревания и функционирования головного мозга. Негативные факторы ante- и интранатального периода могут приводить к срыву гормональной взаимосвязи мать–нерожденный ребенок–новоорожденный с развитием патологических состояний, связанных с нарушением функции желез внутренней секреции [20].

Интегральным показателем адекватно протекающих метаболических процессов раннего периода адаптации является потеря первоначальной массы тела, возникающая вследствие физиологического голодания (дефицит молока и воды) в первые дни жизни [6, 15]. Максимальная убыль массы обычно наблюдается на 3–5-е сут и при оптимальных условиях вскармливания и выхаживания у здоровых новорожденных не превышает 6–10%; восстановление первоначальной массы наступает к 6–10-м сут. Потеря массы тела более 10% свидетельствует о преобладании катаболических процессов. Выраженность катаболических процессов, кроме прогрессирующей потери массы тела, индексируется уровнем общего белка крови, развитием гипопроteinемии, накоплением продуктов обмена белков и аминокислот (мочевина, креатинина). Данные нарушения у новорожденных связывают с реализацией глюконеогенеза в условиях постгипоксического энергодефицита с целью обеспечения питательными веществами и энергией развивающийся организм в условиях напряженного течения периода адаптации к новым условиям существования [16].

При всем многообразии научных исследований, посвященных проблемам перинатального периода,

остаётся недостаточно изученным статус новорожденных, извлеченных оперативным путем. Результаты нашего исследования позволили установить ряд нарушений метаболических процессов у детей после кесарева сечения, особенно у перенесших церебральную ишемию. Нарушения включали изменения кислотно-основного состояния крови, уровень ее оксигенации. На этом фоне обнаружены изменения биохимических показателей крови, отражающие интенсивность различных видов обмена в организме ребенка. Измененным оказался ферментный и гормональный статус новорожденных. Кроме того, у детей, рожденных посредством кесарева сечения, особенно после перенесенной церебральной ишемии, чаще формировалась лактаемия. Трофологический статус таких детей характеризовался значительной катаболической направленностью обменных процессов, о чем свидетельствовала выраженность и продолжительность потери первоначальной массы тела, частота гипопроотеинемии, высокий уровень продуктов обмена белка. Несколько чаще формировалась гипербилирубинемия. Высокая ферментная активность крови (лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), частота и степень выраженности гипогликемии подтверждали более значительное нарушение энергезависимых митохондриальных процессов со сдвигом в сторону анаэробного окисления. Недостаточность гормонального звена регуляции, одной из причин которой является выключение естественного биомеханизма родов, подтверждена значительным снижением концентрации кортизола, тиреотропного гормона.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года». М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 592 с.
2. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения. *Педиатрия*. 2004; 5: 18–23.
3. Gholitabar M., Ullman R., James D., Griffiths M. On behalf of the Guideline Development Group. Caesarean section: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2011; 343: 7108.
4. Гребёнкин Б.Е., Заплата В.С., Беда Ю.В. Кесарево сечение в современных условиях. *Практическая медицина*. 2009; 2 (34): 72–76.
5. Hansen A.K., Wisborg K., Uldbjerg N., Henriksen T.B. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008; 336: 85–87.
6. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Рябова О.В. Транзиторная убыль массы тела у новорожденных при осложненном течении неонатального периода. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010; 5: 21–24.
7. Попова А.С., Горностаева А.Б., Крупницкая Л.И., Соломатова Т.В., Сеницкий А.И. Относительные риски развития пограничных состояний у новорожденных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9 (3): 77–78.
8. Классификация перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных: методические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина, А.С. Петрухина. М.: ВУНМЦ МЗ РФ. 1999. 40 с.
9. Литвицкий П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (2).
10. Торшин В.А. Уровень лактата крови как показатель STAT-анализа. *Лаборатория*. 2001; 4: 17.
11. Ehrenkranz R.A., Bizzarro M.J., Gallagher P.G. Partial Exchange Transfusion for Polycythemia Hyperviscosity Syndrome. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28 (7): 557–564.
12. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. Пер. с англ. М.: Бином. 2013.
13. Kuzniewicz M.W., Wickremasinghe A.C., Wu Y.W., McCulloch C.E., Walsh E.M., Wi S., Newman T.B. Incidence, Etiology and Outcomes of Hazardous Hyperbilirubinemia in Newborns. *Pediatrics*. 2014; 134 (3): 504–509.
14. Gamaleldin R., Iskander I., Seoud I., Aboraya H., Aravkin A., Sampson P.D., Wennberg R.P. Risk Factors for Neurotoxicity in Newborns With Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2011; 128 (4): 925–931.
15. Лялюкова Е.А., Дмитриенко О.С., Друк И.В., Логинова Е.Н. Особенности белкового, углеводного и жирового обменов у пациентов с низкой массой тела. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (3–2): 22–26.
16. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. СПб.: Научная литература. 2011. 100 с.
17. Papp Y., Horvath I.F., Barath S., Sipka S., Szodoray P., Zehner M. Altered N-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40 (3): 205–210.
18. Неудахин Е.В., Морено И.Г., Гурьева Е.Н., Иванова С.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 4 (2): 112–118.
19. Шейбак Л.Н. Особенности гомеостаза глюкозы в ранний неонатальный период. *Журнал ГГМУ*. 2003; 4: 80–82.
20. Osborn D.A. Thyroid hormone for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD001070. Doi: 10.1002/14651858.

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, Н.Г. Сугян<sup>1,2</sup>, И.Д. Майкова<sup>3</sup>, И.В. Бережная<sup>1</sup>, И.М. Колобашкина<sup>1</sup><sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Амбулаторно-поликлинический центр № 133 г. Москвы, Российская Федерация<sup>3</sup> Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Российская Федерация

## Запоры у детей: в помощь педиатру

### Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, главный педиатр Центрального федерального округа России, заслуженный врач Российской Федерации

Адрес: 123480, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, тел.: +7 (495) 495-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 16.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

В статье обсуждается понятие функционального запора в соответствии с Римскими критериями III, Парижским консенсусом и предложениями Североамериканского общества детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов (NASPGHAN). Представлены данные о распространенности функциональных запоров у детей, которые существенно различаются у отдельных авторов (от 0,7 до 29,6% при среднем показателе 8,9%). Функциональный запор регистрируют у детей всех возрастных групп — от новорожденных до подростков. Тяжесть его может варьировать от легких до тяжелых форм. Только в 1,6% случаев причиной запора оказывается органическая патология, в остальных случаях нарушения дефекации носят функциональный характер. В статье обсуждаются факторы риска развития запоров у детей, описан алгоритм дифференциальной диагностики хронического запора и болезни Гиршпрунга. Основная цель лечения запоров у детей — восстановление консистенции кишечного содержимого и скорости транзита его по толстой кишке. Алгоритм ведения ребенка раннего возраста с функциональными запорами предусматривает, в первую очередь, коррекцию питания ребенка и проведение режимных мероприятий, включающих выработку рефлекса на дефекацию. Медикаментозная терапия подразумевает назначение пероральных слабительных, применение средств, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта. В педиатрии предпочтение отдают пероральным слабительным препаратам с осмотическим механизмом действия, в частности полиэтиленгликолю — высокомолекулярному полимеру, который увеличивает объем, размягчает кишечное содержимое за счет образования дополнительных водородных связей с молекулами воды и опосредованно оказывает стимулирующее действие на перистальтику кишечника.

**Ключевые слова:** акт дефекации, дети, функциональные запоры, распространенность, лечение, осмотическое слабительное.

(Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Майкова И.Д., Бережная И.В., Колобашкина И.М. Запоры у детей: в помощь педиатру. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 380–386. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1374)

### ВВЕДЕНИЕ

В реализации различных функций толстой кишки наибольшее значение играет ее моторная деятельность, которая регулируется сложными нейрогуморальными механизмами. Согласно определению W.G. Thompson, для запора (от лат. *constipatio*) характерно увеличение интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой, а также

болезненные дефекации, требующие натуживания, сопровождаемые чувством неполного опорожнения кишечника [1].

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Согласно Римским критериям II, для функциональных запоров у детей должно быть характерно наличие по крайней мере жесткого, плотного стула 2 или менее

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, N.G. Sugyan<sup>1,2</sup>, I.D. Maykova<sup>3</sup>, I.V. Berezhnaya<sup>1</sup>, I.M. Kolobashkina<sup>1</sup><sup>1</sup> Russian Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Outpatient Centre No. 133 of Moscow City, Russian Federation<sup>3</sup> Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## Constipation in Children: Assisting Paediatricians

The article focuses on the definition of functional constipation in accordance with the Rome III diagnostic criteria, the Prague consensus and suggestions offered by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). It presents data on functional constipation occurrence in children, which differ greatly between some authors (ranging from 0.7 to 29.6%, average occurrence being 8.9%). Functional constipation is detected in children of all age groups — from infants through teenagers. Severity varies from light to nasty. Only 1.6% of all cases occur due to organic disorders, while the rest are purely functional. The article describes risk factors for juvenile constipation and an algorithm for differential diagnosis of chronic constipation and Hirschsprung's disease. The main goal of treatment is to re-establish the normal density of the content of the intestines and speed up colonic transit. The algorithm of recording infants suffering functional constipation requires, first and foremost, correct nutrition and regular activities aimed at stimulating the excretion reflex. Drug therapy includes administering peroral laxatives and other medicines to stimulate bowel movement. Pediatrics inclines toward using osmotic peroral drugs, particularly polyethylenglicol — a high-molecular polymer, which increases the volume of and softens the content of the bowels through building extra hydrogen bonds with the molecules of water and indirectly stimulates bowel movement.

**Key words:** bowel movement, children, functional constipations, occurrence, treatment, osmotic laxative.

(For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G., Maykova I.D., Berezhnaya I.V., Kolobashkina I.M. Constipation in Children: Assisting Paediatricians. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 380–386. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1374)

раз в нед в течение 2 нед при отсутствии свидетельств эндокринной, органической патологии или метаболического заболевания [2, 3]. Североамериканское общество детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов (NASPGHAN) характеризует запор как задержку стула или затруднение дефекации в течение последних 2 нед и более [4]. В соответствии с Римскими критериями III, разделившими детей с функциональными запорами на 2 группы в зависимости от возраста, у детей до четырехлетнего возраста должны присутствовать по крайней мере 2 критерия продолжительностью до 1 мес, в то время как у пациентов старше 4 лет необходимо наличие 2 критериев продолжительностью по крайней мере 2 мес [5]. Среди них:

- менее 2 дефекаций в нед;
- 1 эпизод недержания кала в нед после приобретения туалетных навыков (для детей младше 4 лет);
- периоды длительной задержки стула в анамнезе (для детей до 4 лет) и случаи сдерживания процесса дефекации (для детей старше 4 лет);
- болезненные дефекации и/или наличие твердых, плотных фекалий;
- наличие большого количества фекальных масс в прямой кишке;
- указания на присутствие в анамнезе стула большого диаметра.

Возможно наличие у пациента сопутствующих симптомов, таких как раздражительность, снижение аппетита и/или раннее насыщение, способных купироваться сразу после опорожнения кишечника. Для детей старше 4 лет при постановке диагноза функционального запора необходимо исключить синдром раздраженного кишечника [6]. В Римских критериях III пересмотра описана младенческая дисхезия как проявление функциональных расстройств дефекации у младенцев. Дисхезия характерна для детей младше 6 мес и проявляется эпизодами напряжения, крика и плача перед отхождением мягких каловых масс продолжительностью не менее 10 мин [5].

Парижский консенсус по запорам у детей предлагает включить в критерии запора 2 или более симптомов на протяжении 8 нед [7]:

- дефекация реже 3 раз/нед;
- неконтролируемая дефекация чаще 1 раза/нед;
- большой объем каловых масс, требующий неоднократного опорожнения смывного бачка;
- пальпируемые каловые массы в толстой или прямой кишке;
- стремление ребенка к задержке стула;
- болезненная дефекация.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности функциональных запоров у детей существенно разнятся у отдельных авторов: от 0,7 до 29,6% при среднем показателе 8,9% [6]. Большой разброс может быть связан с тем, что врачи зачастую не интересуются частотой стула у пациентов, если они не предъявляют жалоб. Родители долго не обращаются к врачу по поводу запоров, а приходят тогда, когда у ребенка уже имеются осложнения (копростаз, энкопрез, трещина, выпадение прямой кишки и т.д.). Опрос

педиатров и детских гастроэнтерологов, обучающихся на курсах повышения на кафедре педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования (Москва), показал, что от 5 до 25–70% обращений к ним связаны с запором. В Нидерландах около 45% направлений к гастроэнтерологу связаны с нарушениями дефекации [8].

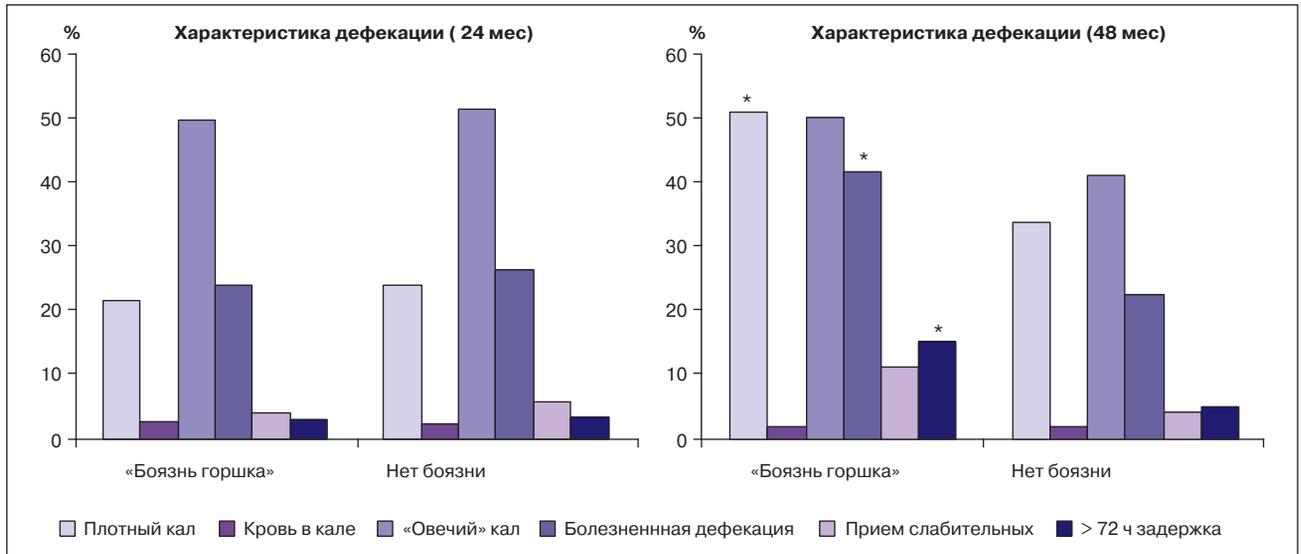
Функциональные запоры регистрируют у детей всех возрастных групп — от новорожденных до подростков, степень их тяжести может варьировать от легких до тяжелых форм. По данным V. Loening-Baucke, распространенность запоров в первый год жизни составляет 2,9%, а в течение второго года жизни — 10,1%. Только в 1,6% случаев причиной запора является органическая патология, в остальных нарушения дефекации носят функциональный характер. Мальчики и девочки страдают запорами с одинаковой частотой [9]. В работе G. Iacono и соавт. показано, что средний возраст на момент постановки диагноза запора у младенцев составил  $33 \pm 27$  сут [10]. Запоры регистрировали у детей в течение первого года жизни с частотой от 46,9 до 50,2% случаев [11, 12]. В другом исследовании средний возраст возникновения расстройств дефекации определен как  $2,1 \pm 1,8$  года [13]. Наибольшая распространенность запоров (до 35,4%) была зарегистрирована в возрасте 5–6 лет, а у 3–5-летних детей она составила 29,6 [14]. Противоречивые данные получены о соотношении полов у детей, страдающих запором. Некоторые исследования сообщили о большем числе страдающих запорами мальчиков по сравнению с девочками [15], но в возрасте до 4 лет соотношение мальчиков и девочек составляет, как правило, 1:1. По данным исследования, проведенного в Азии, значительно выше распространенность запора у девочек в возрасте 3–5 и 7–12 лет по сравнению с мальчиками [16]. Существуют работы, где указано на связь функциональных запоров и недержания мочи [17, 18]. В другом исследовании не установлено существенных различий в частоте недержания мочи у детей, страдающих запорами, по сравнению с детьми с регулярным опорожнением кишечника (19 против 14%) [19].

### ФАКТОРЫ РИСКА

Причиной запоров у детей являются различные факторы. При опросе 72 родителей обнаружено, что 44% из них считали причиной неправильное питание или замену смеси у детей раннего возраста. Имел значение страх перед дефекацией («боязнь горшка») у 30% детей. Каждый пятый родитель считал, что нарушения дефекации возникали во время болезни ребенка или были связаны с его госпитализацией, а 14% — с процессом приучения ребенка к горшку [20].

В исследовании D.M. Mota и соавт. продемонстрировано увеличение частоты нарушения опорожнения кишечника с возрастом ребенка (27,3% в возрасте 24 и 31% — 48 мес;  $p < 0,001$ ) [21]. Авторы связывали нарушения опорожнения кишечника с неправильным питанием ребенка и нарушениями формирования туалетных навыков. Раннее обучение туалетным навыкам, выполняемое до 24 мес, а также введение смесей на основе коровьего молока в возрасте до 1 года было прямо про-

**Рис. 1.** Характеристика стула у детей в возрасте 24 и 48 мес с проблемой «боязни горшка» и без нарушений опорожнения кишечника



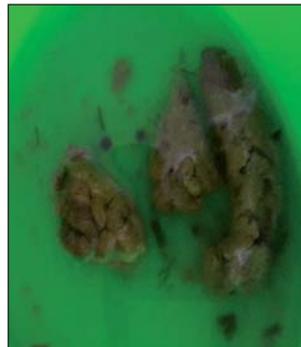
Примечание. \* —  $p < 0,05$  у детей с плотным стулом, болезненной дефекацией и задержкой стула более 3 сут по сравнению с детьми с «боязнью горшка» и без нее в возрасте 48 мес.

**Рис. 2.** Внешний вид фекалий у ребенка 3 лет с хроническим запором, наблюдаемым в течение нескольких месяцев на фоне синдрома «боязни горшка»



Примечание. Первая часть кала очень плотная, вторая — мягкая. Ребенок самостоятельно задерживает дефекацию в течение 3–4 сут.

**Рис. 3.** Плотный фрагментированный кал у ребенка 4 лет



Примечание. Изменения характера стула наблюдаются в течение 2 лет; появились при поступлении в детский сад в связи с повышенной эмоциональной лабильностью ребенка. Стул — 1 раз в 3–5 сут или ежедневный, очень плотный, состоящий из множества мелких фрагментов.

порционально нарушениям дефекации у детей в возрасте 2 лет и увеличению доли этих детей к 4 годам. Отмечено, что только увеличение интервалов между дефекациями недостаточно для постановки диагноза «Запор». Проведена оценка нарушений опорожнения кишечника у детей в возрасте 24 и 48 мес, имеющих и не имеющих «боязни горшка». В обеих группах детей наблюдали фрагментированный стул (49,9 и 51,6%, соответственно;  $p = 0,498$ ) и болезненную дефекацию (24 и 26,4%, соответственно;  $p = 0,267$ ). В возрасте 4 лет в группе наблюдаемых с «боязнью горшка» по сравнению с груп-

пой с регулярным опорожнением кишечника достоверно большее число детей имели плотный стул (50,9 и 33,6%, соответственно;  $p < 0,001$ ), болезненную дефекацию (41,5 против 22,5%;  $p < 0,001$ ) и задержку стула более 3 сут (15,1 против 5,1%;  $p < 0,001$ ) [21] (рис. 1).

При изучении 338 пар близнецов было показано, что запор почти в 4 раза чаще встречался у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными (70 против 18%) [22].

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Внешний вид кала у пациентов с хроническим запором имеет большое значение. Необходимо обращать внимание на форму кала (большой диаметр калового цилиндра), наличие плотных мелких фрагментов («овечий», фрагментированный), цвет кала (пестрый, светловатый свидетельствует о синдроме холестаза, недостаточности желчевыделения), блеск (появляется при повышенной экскреции мыл; рис. 2–5).

Помимо функциональных, причиной развития запоров у детей могут быть аномалии развития толстой кишки — болезнь Гиршпрунга, а также синдромы, схожие с ней — гипоганглиоз толстой кишки, нейронная кишечная дисплазия, спазм внутреннего анального сфинктера. Различные формы аномалий аноректальной зоны (свищевые формы атрезии прямой кишки, врожденные стриктуры ануса и прямой кишки) тоже могут служить причиной органических запоров.

Болезнь Гиршпрунга представляет собой аномалию развития толстой кишки, сопровождаемую хроническим запором, обусловленным суженным неперистальтирующим участком дистального отдела толстой кишки и вторично расширенным и гипертрофированным проксимальным сегментом (рис. 6).

Морфологические изменения мышечного, слизистого и подслизистого слоя толстой кишки связаны с отсутствием или дефицитом интрамуральных нервных ганглиев и нарушений прохождения нервных импульсов по кишечной стенке. Этот дефект возникает после нарушения

краниокаудальной миграции клеток нервного гребня при формировании нервной системы кишечника между 5-й и 12-й нед эмбриогенеза. В 80% случаев этот участок аганглиоза не простирается далее сигмовидной кишки, и лишь в 20% случаев распространяется проксимальнее. Тяжесть клинических проявлений болезни Гиршпрунга и время манифестации заболевания зависят от протяженности аганглионарной зоны. Примерно в 80–90% случаев наблюдают типичные клинические симптомы болезни, что облегчает дифференциальную диагностику (табл.), а диагноз может быть установлен в неонатальном периоде.

Ранними признаками болезни Гиршпрунга считают:

- отсутствие самостоятельного стула с рождения;
- рвота с примесью желчи или застойного отделяемого;
- увеличение объема живота.

Задержка отхождения мекония является одним из главных симптомов у новорожденных с болезнью Гиршпрунга. Более чем у 90% пациентов отхождение мекония происходит позже 24 ч после рождения [23].

У 95% здоровых доношенных новорожденных выделение мекония происходит в течение 24 ч, а в течение 48 ч после рождения — у 99% детей. Эти частотные характеристики резко меняются у недоношенных новорожденных и у детей с низкой массой тела при рождении (до 66% у недоношенных детей, родившихся ранее 32-й нед гестации, и у детей с низкой массой тела при рождении) [24].

## ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью лечения запоров у детей является восстановление консистенции кишечного содержимого и скорости его транзита по толстой кишке. Успешное лечение запоров может быть достигнуто не только с помощью лекарств, но и с изменением образа жизни. Немаловажное значение имеет организация правильного питания. Несмотря на то, что недостаточное потребление жидкости и пищевых волокон является одной из наиболее частых причин хронических запоров, в настоящее время не рекомендуется использование только диетических мероприятий в качестве лечения идиопатического запора. М. М. Tabbers и соавт. проанализировали 9 публикаций, посвященных диетической коррекции запоров у детей. Из них в 3 исследованиях ( $n = 184$ ) изучали эффективность диетической коррекции пищевыми волокнами. Рекомендации по использованию про- и пребиотиков обсуждали в других 3 исследованиях ( $n = 167$ ). Еще 1 исследование было посвящено изучению эффективности рекомендаций по достаточному потреблению жидкости ( $n = 108$ ). Только 1 исследование из 3, в которых изучали эффективность обогащения рациона питания детей с запорами пищевыми волокнами, показало достаточную эффективность и достоверные различия диеты в сравнении с плацебо (запоры после лечения имели 19% пациентов основной и 52% детей контрольной группы;  $p < 0,05$ ) [25]. Согласно рекомендациям NASPGHAN, лечение функционального запора осуществляется согласно специальному алгоритму.

**Первый этап** терапии предусматривает освобождение прямой кишки от каловых масс (очистительные клизмы с прохладной водой, маслом, ректальными слабитель-

ными). **Второй этап** лечения предполагает [26]:

- обучение ребенка и родителей;
- диетическую коррекцию, соблюдение питьевого режима;
- медикаментозную терапию для устранения копростазы.

## Диетическая коррекция

Детям без склонности к аллергическим реакциям рекомендуется употребление киви, которые богаты клетчаткой (2–3 г клетчатки на 100 г продукта). Протеазы, содержащиеся в киви, стимулируют моторику кишечника. В исследованиях показано существенное влияние на частоту дефекации, объем кала, консистенцию стула при употреблении киви [27]. Достаточное содержание пищевых волокон и в черносливе (6,1 г на 100 г продукта), который содержит фруктозу и сорбит. Ввиду присутствия большого количества фенольных соединений (хлорогеновой кислоты) употребление чернослива оказывает слабительное действие. Сливовый сок содержит меньше сорбита и клетчатки, нежели чернослив [28]. Незрелые бананы содержат дубильные вещества (100–250 мг на 100 г продукта), а также крахмал, высокоустойчивый к действию амилазы. Эти компоненты могут провоцировать или усиливать уже существующий запор. После созревания бананов количество дубильных веществ и крахмала, устойчивых к амилазе, снижается, но накапливаются растворимые сахара. Спелые бананы содержат в основном растворимую клетчатку, ами-

**Рис. 4.** Плотный, частично фрагментированный сероватый кал у ребенка 2,5 лет



*Примечание.* Изменения характера стула появились после острой респираторной инфекции и курса антибактериальной терапии цефтриаксомом. В биохимическом анализе крови обнаружено повышенное содержание общего билирубина (до 38 мкмоль/л, N до 21 мкмоль/л), прямого билирубина (до 7 мкмоль/л, N до 5 мкмоль/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено утолщение стенок желчного пузыря, появление осадка в его просвете. Имели место изменения характера стула на фоне нарастания синдрома функционального холестаза, возникшего в результате приема цефтриаксона.

**Рис. 5.** Стул с большим количеством слизи у ребенка 4 мес, находящегося на естественном вскармливании, на фоне введения молочной каши на цельном коровьем молоке



*Примечание.* Кал светло-желтый, видно большое количество слизи. Ребенок беспокоен на фоне кормления кашей, выражен метеоризм. Стул — только после газоотводной трубки, 1 раз в 2–3 сут. Изменения характера стула связаны с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии к белкам коровьего молока.

**Таблица.** Дифференциальная диагностика хронического запора и болезни Гиршпрунга

Симптом	Хронический запор	Болезнь Гиршпрунга
Энкопрез	Часто	Редко
Боль в животе	Иногда	Часто
Диаметр калового цилиндра	Большой	Нормальный
Произвольное удержание кала	Часто	Редко
Наличие кала в ампуле прямой кишки при пальцевом исследовании	Часто	Редко
Аноректальная зона	Расширенная ампула	Узкая ампула
«Парадоксальные» поносы	Нет	Иногда

**Рис. 6.** Типичные рентгенологические признаки болезни Гиршпрунга: сужение в дистальном отделе с воронкообразным переходом в супрастенотическое расширение, грубая складчатость



лазорезистентный крахмал и дубильные вещества. Исходя из вышесказанного, не рекомендуется включать в рацион ребенка с запором бананы [29].

Большое значение в лечении запора имеет соблюдение водного режима. Суточный объем воды у детей в возрасте до 1 года должен составлять около 100 мл. У детей старше 1 года и весом < 20 кг объем выпитой жидкости рассчитывают по формуле: 100 мл + 50 мл на каждый кг массы свыше 10 кг, а у детей весом  $\geq$  20 кг объем воды рассчитывают по формуле: 600 мл + 20 мл на каждый кг массы свыше 20 кг [30, 31].

#### Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия предполагает назначение пероральных слабительных средств. Выбор тактики лечения определяется после обсуждения ее с родителями и ребенком. Пероральный путь введения лекарств является неинвазивным, дает возможность ребенку владеть ситуацией, но требует терпения, поскольку необходим

курсовой прием. Ректальный путь введения лекарств дает более быстрый эффект, но является инвазивным и негативно воспринимается детьми. N.L.H. Vekkalı и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффективность пероральных осмотических слабительных и очистительных клизм как для стартовой, так и для поддерживающей терапии. В исследование были включены дети в возрасте от 4 до 16 лет ( $n = 90$ ) с хроническим запором. Первая группа детей получала пероральное лечение полиэтиленгликолем. Детям второй группы проводили лечение очистительными клизмами (гидроксид диоктилсульфосукцинат, 60,0 мл детям до 6, 120,0 мл — детям старше 6 лет) в первые 6 сут в качестве стартовой терапии и в течение 2 нед в качестве поддерживающей терапии. Как на начальном этапе, так и в период поддерживающей терапии регулярное опорожнение кишечника (более 3 раз/нед) в сравниваемых группах статистически не различалось и наблюдалось у 68 и 80% детей, соответственно [32].

В другом сравнительном исследовании у детей в возрасте от 8 до 18 лет, страдавших рефрактерным к лечению запором в течение последних 2 лет, сравнивали эффективность лечения очистительными клизмами и полиэтиленгликолем. Продолжительность терапии составила 52 нед. Эффективность лечения оценивали на основании подсчета частоты опорожнения кишечника (более 3 дефекаций в нед) и эпизодов энкопреза (менее 1 эпизода в нед). Авторы не обнаружили статистически значимых различий в исходах исследования у детей в сравниваемых группах (47,1 против 36,1%), однако в вопроснике, который заполняли дети после 1 года исследования, 15% из них оценивали клизму как «что-то очень страшное», 11% — как «довольно ужасное» [33].

В педиатрии предпочтение отдают пероральным слабительным препаратам с осмотическим действием. Самыми безопасными препаратами у детей являются полиэтиленгликоль и лактулоза [34, 35]. Полиэтиленгликоль — высокомолекулярный полимер, который стимулирует перистальтику кишечника, увеличивает объем, размягчает кишечное содержимое за счет образования дополнительных водородных связей с молекулами воды. При этом он не абсорбируется и не метаболизируется, т.е. не обладает системным действием, а, оказав слабительное действие, выводится из организма в неизменной форме. В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании была доказана эффектив-

ность полиэтиленгликоля у детей с хроническим запором в возрасте от 8 до 18 лет, а также показана высокая безопасность данного препарата при его длительном применении (до 3 мес и больше). В исследование были включены 216 детей с хроническим запором. В основную группу вошли 105 человек, которые получали полиэтиленгликоль в дозе 20 г/сут. Группу контроля составили 111 детей, получавшие лактулозу в дозе 15 мл/сут в течение 2 нед. Терапевтическую эффективность оценивали по частоте стула, изменению его консистенции, купированию запора и наличию абдоминальной боли. Через 2 нед в основной группе детей частота стула составила 4–5 раз/нед, в группе сравнения — 3–4 раза/нед ( $p < 0,05$ ). Консистенция по Бристольской шкале стула составила  $4,26 \pm 0,90$  балла в основной,  $3,63 \pm 1,33$  балла — в группе сравнения. Полная клиническая ремиссия запора была достигнута у 72 и 41% пациентов ( $p < 0,05$ ), абдоминальная боль в животе исчезла у 75 и 57% больных ( $p < 0,05$ ), соответственно [36].

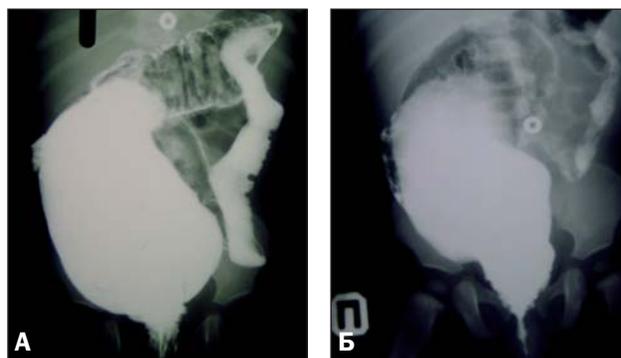
В 2011 г. международное сообщество Кокрейновское сотрудничество (Cochrane Collaboration) опубликовало сравнительный анализ эффективности полиэтиленгликоля и лактулозы в лечении запоров у детей по критериям нормализации стула и купированию абдоминальной боли. Отмечена статистически значимая более высокая эффективность полиэтиленгликоля по сравнению с лактулозой. При использовании полиэтиленгликоля отмечены большее число дефекаций в неделю, лучший контроль абдоминального синдрома [37].

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик К., возраст 1 год 1 мес, родился от первой протекавшей физиологически беременности, второй из двойни. В анамнезе: позднее отхождение мекония (через 2 сут). В дальнейшем — отсутствие самостоятельного стула в течение 6 мес. Впервые обследован в возрасте полугода. При ультразвуковом исследовании установлены метеоризм, много каловых масс в просвете кишечника. Педиатр назначил очистительные клизмы, слабительное, препарат, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры, в возрастной дозировке; без эффекта. В возрасте 9 мес проведена рентгеновская ирригография, при которой выявлена атрезия ануса (мембранозная форма). Хирургом проведена фотодеструкция. Эффекта от проведенной манипуляции не получено, самостоятельного стула не было. По данным контрольной ирригографии выявлено сужение в области нижнего участка прямой кишки, значительное расширение вышележащих отделов толстой кишки. Проведено рентгенологическое исследование толстой кишки (рис. 7).

Учитывая продолжительность и стойкость запоров у ребенка, отсутствие эффекта от фотодеструкции ануса, пациенту диагностирована болезнь Гиршпрунга (см. табл.). Для подтверждения диагноза проведена ректороманоскопия с биопсией в области нижнего анально-

**Рис. 7.** Рентгенологическое исследование толстой кишки пациента К.



*Примечание.* Рентгенограмма. А — толстая кишка с бариевой взвесью в момент наполнения; Б — после опорожнения.

го сфинктера, выше на 1,5–2, 3–4 и 6–7 см от анального отверстия. Биоптат отослан в лабораторию для определения активности ацетилхолинэстеразы, т.к. данный фермент, участвуя в проведении нервных импульсов, с большей степенью накапливается в местах отсутствия нервных ганглиев в стенке толстой кишки. Получен положительный результат: диагностирована болезнь Гиршпрунга с локализацией в нижнеампулярном отделе прямой кишки, субтотальный мегаколон, декомпенсация. Предложено хирургическое лечение.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение опорожнения кишечника встречается у детей всех возрастных групп — от новорожденных до подростков, степень его тяжести может варьировать от легкой до тяжелой формы. Несмотря на то, что в 90% случаев запоры носят функциональный характер, важно исключить аномалию развития толстой кишки, особенно у детей раннего возраста.

Успех при лечении функциональных запоров может быть достигнут только при комплексном подходе, что включает диетическую коррекцию, употребление достаточного количества жидкости, изменение образа жизни, медикаментозную терапию. Немаловажное значение имеет готовность семьи к сотрудничеству с лечащим врачом, выполнение и приверженность к рекомендациям.

Медикаментозная терапия применяется в начале лечения, для устранения копростазов, после чего показана поддерживающая терапия. Для устранения копростазов одинаково эффективны и клизмы, и пероральные слабительные. Для проведения поддерживающей терапии рекомендуются осмотические слабительные, безопасность и эффективность которых доказана в рандомизированных исследованиях.

Основной целью лечения запоров у детей является восстановление консистенции кишечного содержимого и скорости его транзита по толстой кишке.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thompson W.G., Longstreth G.H., Drossman D.A., Heaton K.W., Irvine E.J., Mrller-Lissner S.A. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999; 45: 43–47.
2. Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S., Fleisher D.R., Hyams J.S., Milla P.J., Staiano A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999; 45: 60–68.
3. Voskuijl W.P., Heijmans J., Heijmans H.S., Taminiu J.A., Benninga M.A. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. *J. Pediatr.* 2004; 145: 213–217.
4. Baker S.S., Liptak G.S., Colletti R.B., Croffie J.M., DiLorenzo C., Ector W. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29: 612–626.
5. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1519–1526.
6. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A., Walker L.S. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1527–1537.
7. Benninga M., Candy D.C., Catto-Smith A.G., Clayden G., Loening-Baucke V., Di Lorenzo C., Nurko S., Staiano A. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40: 273–275.
8. Benninga M.A., Voskuijl W.P., Taminiu J.A. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39: 448–464.
9. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J. Pediatr.* 2005; 146: 359–363.
10. Iacono G., Merolla R., D'Amico D., Bonci E., Cavataio F., Di Prima L., Scalici C., Indinnimeo L., Averna M.R., Carroccio A. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig. Liver Dis.* 2005; 37: 432–438.
11. Del Ciampo I.R., Galvao L.C., Del Ciampo L., Fernandes M.I. Prevalence of chronic constipation in children at a primary health care unit. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2002; 78: 497–502.
12. Roma-Giannikou E., Adamidis D., Gianniou M., Nikolara R., Messaritakis A. Epidemiology of chronic constipation in Greek children. *Hellenic J. Gastroenterol.* 1999; 12: 58–62.
13. Miele E., Simeone D., Marino A., Greco L., Auricchio R., Novek S.J., Staiano A. Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey. *Pediatrics*. 2004; 114: 73–78.
14. Del Ciampo I.R., Galvao L.C., Del Ciampo L.A., Fernandes M.I. Prevalence of chronic constipation in children at a primary health care unit. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2002; 78: 497–502.
15. Van Ginkel R., Reitsma J.B., Buller H.A., Van Wijk M.P., Taminiu J.A., Benninga M.A. Childhood constipation: Longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology*. 2003; 125: 357–363.
16. Ip K.S., Lee W.T., Chan J.S., Young B.W. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med. J.* 2005; 11: 431–436.
17. Kajiwara M., Inoue K., Usui A., Kurihara M., Usui T. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. *J. Urol.* 2004; 171: 403–437.
18. Roma-Giannikou E., Adamidis D., Gianniou M., Nikolara R., Messaritakis A. Epidemiology of chronic constipation in Greek children. *Hellenic J. Gastroenterol.* 1999; 12: 58–62.
19. Araujo Sant'Anna A.M., Calcado A.C. Constipation in school-aged children at public schools in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29: 190–193.
20. Yong D., Beattie R.M. Normal bowel habit and prevalence of constipation in primary-school children. *Ambulatory Child Health*. 1998; 4: 277–282.
21. Mota D.M., Barros A.J.D., Santos I., Matijasevich A. Characteristics of intestinal habits in children younger than 4 year: detecting constipation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55 (4): 451–456.
22. Bakwin H., Davidson M. Constipation in twins. *Am. J. Dis. Child.* 1971; 121: 179–181.
23. Puri P. Hirschsprung's disease: clinical generalities. In: Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. A.M. Holschneider, P. Puri (eds.). *Frankfurt, Germany: Springer*. 2000. P. 129–135.
24. de Lorijn F., Boeckxstaens G.E., Benninga M.A. Symptomatology, Pathophysiology, Diagnostic Work-up, and Treatment of Hirschsprung Disease in Infancy and Childhood. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2007; 9: 245–253.
25. Tabbers M.M., Boluyt N. Nonpharmacologic Treatments for Childhood Constipation: Systematic Review. *Pediatrics*. 2011; 128 (4): 753–761.
26. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43 (3): 1–13.
27. Drummond L., Geary R.B. Kiwifruit modulation of gastrointestinal motility. *Adv. Food Nutr. Res.* 2013; 68: 219–232.
28. Attaluri A., Donahoe R., Valestin J., Brown K., Rao S.S. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 822–828.
29. Shiga T.M., Soares C.A., Nascimento J.R., Purgatto E., Lajolo F.M., Cordenunsi B.R. Ripening-associated changes in the amounts of starch and non-starch polysaccharides and their contributions to fruit softening in three banana cultivars. *J. Sci. Food Agric.* 2011; 91: 1511–1516.
30. Захарова И.Н., Андрюхина Е.Н. Запоры у детей раннего возраста: современные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2011; 9–10: 122–129.
31. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Москвич И.К. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запором. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 74–83.
32. Bekkali N.L.H., van den Berg M.M., Dijkgraaf M.G.W., van Wijk M.P., Bongers M.E.J., Liem O. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*. 2009; 124: 1108–1115.
33. Bongers M.E.J., van den Berg M.M., Reitsma J.B., Voskuijl W.P., and Benninga M.A. A randomized controlled trial of enemas in combination with oral laxative therapy for children with chronic constipation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 1069–1074.
34. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 936–971.
35. Lederle F.A., Busch D.L., Mattox K.M., West M.J., Aske D.M. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized doubleblind comparison of sorbitol and lactulose. *Am. J. Med.* 1990; 89: 597–601.
36. Wang B.-X., Wang M.-G., Jiang M.-Z., Xu C.D., Shao C.H., Jia L.Y., Huang Z.H., Xu X.H. Forlax in the treatment of childhood constipation: a randomized, controlled, multicenter clinical study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007; 19 (5): 429–432.
37. Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2010; Issue 7: CD007570. Doi: 10.1002/14651858.CD007570.pub2.

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1375

О.К. Нетребенко, М.И. Дубровская

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

## Белок в период введения прикорма: сколько нужно для здоровья?

### Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-67, e-mail: Olga.Netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила: 27.04.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Проблема адекватного потребления белка детьми грудного возраста вызывает многочисленные дискуссии. Это связано, во-первых, с развитием нового научного направления «Младенческие истоки здоровья и болезней человека», которое прямо указывает, что избыточное потребление белка в младенчестве имеет долговременные последствия и играет важную роль в развитии ожирения и хронических неинфекционных заболеваний у взрослых, а, во-вторых, с появлением новых технологий, позволяющих усовершенствовать белковый компонент смесей и приблизить его качество и количество к таковому белку грудного молока. Высокий уровень потребления белка связан с искусственным вскармливанием, т.к. количество белка в стартовых и последующих смесях выше по сравнению с грудным молоком. Высокое содержание белка в рационе стимулирует продукцию инсулиногенных аминокислот, инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Сочетание высокого уровня IGF-1 и аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, валин, изолейцин, треонин) активирует комплекс сигнальных молекул (mTOR), ответственных за интеграцию метаболического и иммунного ответа. Повторяющаяся активация mTOR при регулярном потреблении повышенного уровня молочного белка в младенчестве связана с нарушением здоровья во взрослом возрасте. Такие заболевания, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, рак (в особенности рак простаты), связаны с избыточной активацией сигнального комплекса mTOR. Активное потребление молока в современном мире является главным стимулом активации mTOR с увеличением риска развития болезней цивилизации и важным механизмом их развития. Развитие индустрии детского питания позволяет снизить уровень белка в стартовых и последующих смесях до 12 г/л и, соответственно, снизить риск развития неинфекционных заболеваний в старшем возрасте.

**Ключевые слова:** дети грудного возраста, вскармливание, искусственные смеси, белок, mTOR, ожирение, хронические неинфекционные заболевания.

**(Для цитирования:** Нетребенко О.К., Дубровская М.И. Белок в период введения прикорма: сколько нужно для здоровья? Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 387–391. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1375)

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема адекватного потребления белка детьми грудного возраста вызывает многочисленные дискуссии. Они связаны, во-первых, с развитием нового научного направления «Младенческие истоки здоровья

и болезней человека», которое прямо указывает, что избыточное потребление белка в младенчестве имеет долговременные последствия и играет важную роль в развитии ожирения и хронических неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте [1, 2], а, во-вторых,

О.К. Netrebenko, M.I. Dubrovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Proteins in Complementary Food: What Is the Healthiest Level?

Adequate protein consumption in infants is a heavily debated issue. First, it is related to the formation of a new scientific field — “Infant prerequisites of man’s wellness and illness,” which directly indicates that excessive intake of proteins during infancy has long-term consequences and greatly contributes to obesity and chronic infectious diseases in adults; second, it is related to new technologies, which improve the protein component of infant formulas and bring them at par with breast milk in terms of quality and quantity. High protein consumption is related to bottle feeding, because starter and further infant formulas are richer in protein than breast milk. Protein-rich menus trigger production of insulinogenic amino acids, insulin and the insulin-like growth factor (IGF-1). High IFT- combined with branched-chain amino acids (leucine, valine, isoleucine, threonine) activates a set of signalling molecules (mTOR), which are responsible for integrating metabolic and immune response. Repeated activation of mTOR coupled with regular intake of high-protein infant formulas causes health issues in adulthood. Diseases like diabetes type 2, obesity, arterial hypertension, cancer (particularly prostatic cancer), are related to overactivation of the mTOR signalling molecule complex. Intensive consumption of milk in today’s world is the key mTOR activator contributing to an increased risk of lifestyle diseases and triggering the mechanism of their development. The progressing infant formula industry allows to cut protein levels in starter and further infant formulas down to 12 g/l and, respectively, lower the risk of non-infectious diseases in adulthood.

**Key words:** infants, feeding, formulas, protein, mTOR, obesity, chronic non-infectious diseases.

**(For citation:** Netrebenko O. K., Dubrovskaya M. I. Proteins in Complementary Food: What Is the Healthiest Level? Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 387–391. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1375)

с появлением новых технологий, позволяющих усовершенствовать белковый компонент смесей и приблизить его качество и количество к таковому белков грудного молока.

В ряде работ показано, что избыточное потребление белка в младенчестве увеличивает скорость роста, адипогенную активность и склонность к накоплению жира в организме. Еще в 1995 г. M. F. Rolland-Cachera и соавт. показали прямую корреляцию между содержанием белка в рационе детей первых 2 лет жизни и индексом массы тела (ИМТ) в возрасте 8 лет [3].

Потребление белка в младенчестве зависит от характера вскармливания, поскольку содержание белка в зрелом грудном молоке составляет 10–12 г/л, а в детской молочной смеси — 14–15 г/л. При грудном вскармливании ребенок в возрасте 3 мес получает в среднем 1,2 г/кг белка в сут, а при использовании стандартной смеси, содержащей 1,4 г белка на 100 мл, — 2,5 г/кг белка в сут. Таким образом, при искусственном вскармливании уровень потребления белка детьми вдвое выше, чем при естественном [4]. По данным P. Rapin и соавт., у детей 4–6 мес жизни, находящихся на искусственном вскармливании, уровень потребления белка достоверно выше, чем у детей на грудном вскармливании (20 г/сут против 13), а также выше по сравнению с рекомендуемыми нормами потребления [5]. Действительно, расчеты показывают, что при грудном вскармливании потребление белка в период введения прикорма (в 4–6 мес) в среднем составляет 1,3 г/кг массы тела, а при использовании смеси, содержащей 14 г белка/л, — 2,4 г/кг массы тела [4].

Уровень белка в рационе младенца определяет скорость роста и прибавку в массе тела. В последние годы появились данные о влиянии высокой скорости роста в младенчестве на состояние здоровья ребенка в старшем возрасте, а также на состояние здоровья взрослого. По данным M. Skilton и соавт., у детей с высокой скоростью роста в первые 2 года жизни отмечалось повышение ИМТ, более высокий уровень артериального давления и увеличение плотности сосудов в возрасте 8 лет [6]. Аналогичное исследование было проведено в Швеции. Установлено, что высокая прибавка массы тела на первом году жизни приводила к более высокому ИМТ в возрасте 17 лет, нарушению толерантности к глюкозе, формированию метаболического синдрома [7]. По некоторым данным, высокая скорость роста в первые 2 года жизни достоверно повышает содержание жира в организме взрослых людей в возрасте 45 лет [8].

Влияние раннего потребления высокого уровня белка на риск развития ожирения исследовали в большом популяционном исследовании в Европе, где дети, не получавшие грудного вскармливания, в первые 6 мес жизни употребляли смеси со сниженным до 12 г/л содержанием белка или стандартную молочную смесь, содержащую 15 г белка в 1 л смеси. Результаты исследования продемонстрировали более высокие показатели скорости роста, концентрации инсулиногенных аминокислот, инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) у детей, получавших стандартную молочную смесь [9]. По данным L. G. Andersen и соавт., высокая скорость роста в первые 9 мес жизни увеличивает риск развития ожирения в дальнейшем: в группе младенцев с самой высокой скоростью роста она на 50% выше по сравнению с детьми со средней и небольшой скоростью роста

[10]. По другим данным, высокая прибавка массы тела в возрасте от рождения до 9 мес положительно коррелировала с ИМТ и количеством жира в организме в возрасте 17 лет [11].

Важно отметить, что речь идет не только о раннем постнатальном периоде. Это также касается детей второго полугодия и второго года жизни. Адаптивная вариабельность метаболизма формируется в первые 2,7 года жизни, в течение которых окружающая среда (и, в частности, питание) определяет фенотип и особенности метаболизма на всю последующую жизнь [12]. Именно поэтому все исследования влияния раннего питания на последующее здоровье включают детей первых 2 лет, а не только первых месяцев жизни. Основные результаты этих исследований показывают, что высокая скорость роста в первые 2 года жизни увеличивает количество жира в организме, а также способствует более раннему половому созреванию, повышает риск ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте. По некоторым данным, увеличивается также риск развития рака [13, 14].

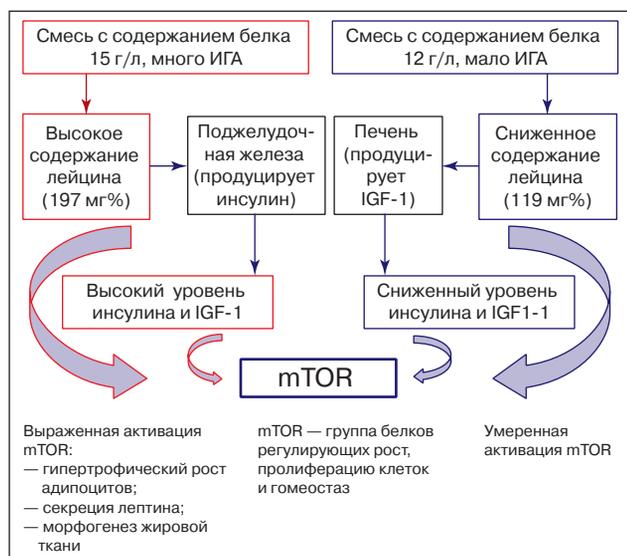
#### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЫСОКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ БЕЛКА В МЛАДЕНЧЕСТВЕ

Система инсулиноподобных факторов роста включает инсулин, IGF-1 и -2, а также 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBP 1–6). Биологические функции IGF реализуются через их рецепторы (IGFR). В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана определяющая роль IGF-1 в росте и развитии плода и ребенка в постнатальном периоде. Этот фактор играет центральную роль в процессах регуляции роста в младенчестве [15], что подтверждено многими исследованиями, в которых показана достоверная корреляция уровня IGF-1 с параметрами роста ребенка грудного и раннего возраста. По мнению некоторых исследователей, именно IGF-1 является своеобразным медиатором, реализующим влияние белка на рост ребенка [16]. Доказано, что голодание резко снижает концентрацию IGF-1 у взрослых; у детей с нарушенным питанием наблюдается быстрое увеличение концентрации IGF-1 в крови в период реабилитации. Снижение потребления белка у здоровых детей приводит к быстрому снижению концентрации IGF-1 [16].

Механизм влияния IGF-1 на развитие ожирения долгое время был неизвестен. В экспериментальном исследовании удалось установить, что IGF-1 участвует в процессах дифференцировки преадипоцитов в адипоциты. Преадипоциты имеют на поверхности клеток рецепторы с высокой чувствительностью к действию IGF-1. Повышение содержания IGF-1 в плазме крови вызывает активную дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, причем в сравнении с другими клетками адипоциты реагируют наиболее активно с максимальным ответом на действие IGF-1 [17].

Следует отметить, что все живые организмы обладают способностью реагировать на изменение достаточности и доступности ключевых нутриентов, необходимых для выживания. Адаптация клеток и тканей к изменению поступления нутриентов определяется комплексом молекул, регулирующих процессы анаболизма и катаболизма. В центре этой системы располагается комплекс сигналь-

**Рис. 1.** Механизмы действия белка на развитие жировой ткани в младенчестве



Примечание. ИГА — инсулиногенные аминокислоты.

ных молекул mTOR (серин-треонин-протеинкиназа), регулирующих процессы метаболизма. В состоянии высокого поступления нутриентов происходит активация mTOR, что служит сигналом к процессам клеточного роста, активной пролиферации и дифференцировки. IGF-1 и -2 являются мощными активаторами mTOR и способствуют быстрому увеличению роста и массы тела ребенка. Однако ключевым активатором mTOR являются некоторые аминокислоты, в частности аминокислоты с разветвленной цепью (рис. 1). Взаимодействие аминокислот с mTOR осуществляется мембраносвязанными белками, обеспечивающими передачу сигнала. Они участвуют в одном из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют пролиферацию клеток [18].

Смеси на основе белков коровьего молока обеспечивают самое высокое содержание аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин), которые повышают секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и уровень IGF-1. Лейцин является медиатором скорости роста у млекопитающих. Сочетание высокого содержания лейцина в детской смеси, продукции инсулина и IGF-1 вызывает быструю активацию mTOR с ускорением роста и пролиферацией клеток [19].

Другая очень важная функция mTOR — сигнальная интеграция и регуляции иммунной системы. Как и при увеличении риска ожирения, иммунная функция mTOR связана с аминокислотами. Снижение содержания эссенциальных аминокислот сопровождается активацией генов, кодирующих продукцию транскрипционного

фактора FOXP3 T-регуляторными клетками, что позволяет снизить высокую активность иммунного ответа. Избыточная активация mTOR аминокислотами (лейцином) увеличивает продукцию эффекторных клеток и снижает продукцию T-регуляторных клеток, что увеличивает риск развития аллергических состояний. По-видимому, комплекс mTOR является ключевым регулятором и метаболической функции, и активности клеток иммунной системы [20].

Повторяющаяся активация mTOR при регулярном потреблении повышенного уровня молочного белка в младенчестве связана с нарушением здоровья во взрослом возрасте. Такие заболевания, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, рак (в особенности рак простаты), связаны с избыточной активацией сигнального комплекса mTOR. Потребление молока в большом количестве (соответственно, с большим количеством белка) повышает активность mTOR, что приводит к увеличению риска развития «болезней цивилизации» и является важным механизмом их развития [18, 21].

### ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА: ГРУДНОЕ МОЛОКО И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ДЕТСКАЯ СМЕСЬ

Второе полугодие жизни связано с переводом ребенка (в случае искусственного вскармливания) на последующую смесь, содержащую более высокий уровень белка по сравнению со стартовой формулой, поэтому адипогенное действие молочной составляющей рациона младенца усиливается. Уровень белка в последующей смеси варьирует от 1,5 до 1,8 г/100 мл. Таким образом, количество потребляемого белка в возрасте 6 мес увеличивается практически вдвое с учетом того, что общее количество белка в грудном молоке постепенно снижается, составляя к шестимесячному возрасту 0,8 г/100 мл. Действительно, последующая смесь с повышенной концентрацией белка содержит 154 мг лейцина/100 мл, в то время как грудное молоко на 7-м мес лактации содержит 104 мг лейцина/100 мл. Таким образом, у ребенка второго полугодия жизни, получающего искусственное вскармливание, сохраняется высокая скорость роста, высокая активация mTOR [19].

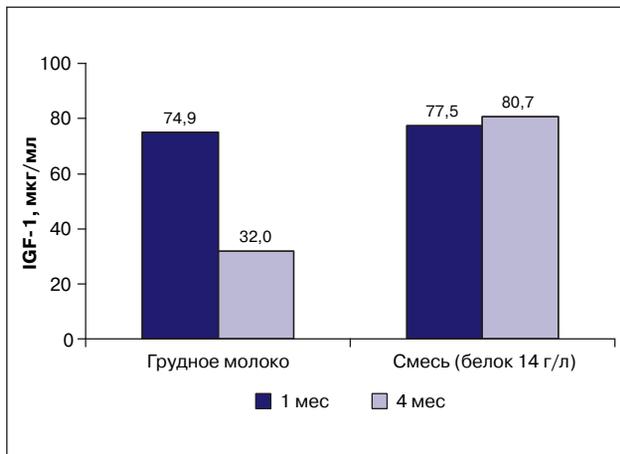
Введение продуктов прикорма, прежде всего каши, мясных продуктов, характеризуется еще большим увеличением потребления белка. Однако не каждый белок, получаемый с прикормом, обладает адипогенным действием и влияет на систему IGF-1. Так, например, в Дании проводили оригинальное исследование, посвященное влиянию белка продуктов на уровень IGF-1: 3 группы детей в возрасте 2,5 лет получали рацион с повышенным содержанием мясного, растительного или молочного белка [22]. Показано, что спустя 7 дней белок

**Таблица.** Влияние белков различного происхождения на содержание сывороточного IGF-1 у детей (по данным [22])

Вид белка, г/сут	sIGF-1, нг/мл*	p
Животный белок	1,4 ± 0,53	0,013
Растительный белок	0,12 ± 1,00	0,909
Молочный белок	0,049 ± 0,024	0,045
Белок мяса	0,15 ± 0,17	0,368

Примечание. \* — изменение концентрации сывороточного IGF-1 к 7-му дню исследования в сравнении с исходными значениями.

**Рис. 2.** Содержание IGF-1 в плазме крови у детей, получавших грудное молоко или смеси (по данным [25])



мяса не вызывал повышения содержания IGF-1 (табл.), а, значит, не обладал выраженным адипогенным действием. У шестимесячных детей, получавших мясной прикорм или молочную кашу, отмечен более высокий темп роста тела без повышения содержания жировой массы [23].

Эти данные свидетельствуют о том, что молочный белок увеличивает продукцию IGF-1, причем, по расчетам, увеличение потребления молока с 200 до 600 мл/сут приводит к увеличению содержания сывороточного IGF-1 на 30%. Необходимо отметить, что у детей с высоким уровнем IGF-1 в младенчестве программируется более высокое его содержание в возрасте 5 лет [24].

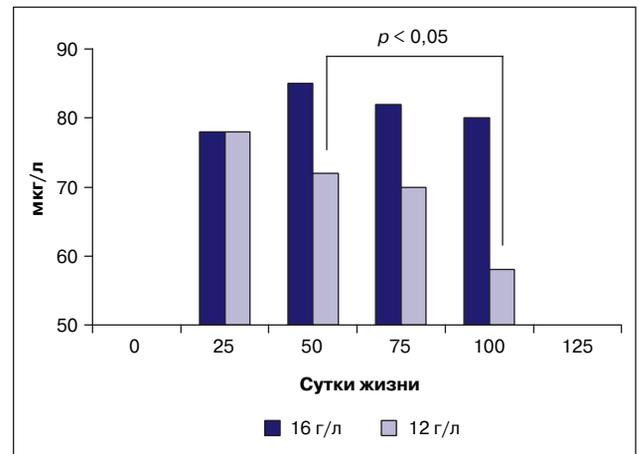
У детей, получавших смеси со стандартным уровнем белка (14 г/л) зафиксирован рост концентрации IGF-1 в первые месяцы жизни по сравнению с детьми, получавшими грудное молоко (рис. 2) [25].

Связь содержания IGF-1 с риском развития рака изучали в нескольких эпидемиологических исследованиях. По некоторым данным, повышение содержания IGF-1 приводит к увеличению риска развития рака молочной железы, простаты и колоректального рака [26]. Следует обратить внимание на существование отличий в метаболическом ответе мальчиков и девочек. По данным R. Closa-Monasterolo и соавт., потребление смесей с низким или высоким содержанием белка по-разному влияло на прибавку массы тела и зависело от пола ребенка. Так, у девочек, получавших высокобелковую смесь, был выше уровень IGF-1, ниже уровень IGFBP, более высокое соотношение С-пептид/креатинин. Концентрация лептина была также выше у девочек, и его уровень коррелировал с таковым IGF-1 [27]. Можно предположить, что формирование метаболического и гормонального ответа на высокобелковую смесь зависит от пола ребенка с более высоким ответом у девочек.

### ПУТИ СНИЖЕНИЯ БЕЛКОВОЙ НАГРУЗКИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

В настоящее время снижения содержания белка можно добиться как в стартовой формуле, так и в последующей детской молочной смеси, однако снижение уровня белка до 12 г/л оказалось достаточно сложной задачей, поскольку простое снижение количества белка при существующих источниках белкового компонента не позво-

**Рис. 3.** Содержание IGF-1 у детей, получавших смеси с различным содержанием белка (по данным [31])



ляло получить адекватный уровень всех эссенциальных аминокислот.

Сделано несколько попыток снизить уровень белка в смесях. Например, в работе B. Lonnerdal и соавт. для вскармливания детей использовали смеси со сниженным содержанием белка (min 13 г/л) и различным соотношением сывороточных белков к казеинам. Несмотря на адекватные показатели роста и прибавки массы тела, у всех детей была снижена концентрация триптофана в плазме крови [28]. Триптофан, являясь предшественником серотонина, оказывает существенное влияние на поведенческие реакции ребенка. Его недостаток влечет за собой нарушение сна, настроения и других поведенческих реакций. Существуют доказательства того факта, что снижение содержания триптофана в плазме крови у взрослых нарушает биоритмы — циклы сна-бодрствования. Учитывая это явление, L. A. Steinberg и соавт. исследовали уровень триптофана у детей, получавших стандартную смесь, содержащую 15 г белка/л, и смесь со сниженным уровнем белка (13 г/л) с добавлением различного количества триптофана [29]. Известно, что причина снижения концентрации триптофана даже при повышенном содержании белка в рационе может быть связана с тем, что крупные нейтральные аминокислоты и триптофан переносятся с помощью одной и той же транспортной системы. Клинические исследования показывают, что повышение уровня белка может привести к снижению содержания триптофана в плазме крови [30]. L. A. Steinberg и соавт. показали, что при вскармливании стандартной смесью у детей имеет место снижение уровня триптофана, в отличие от группы детей, получавших смесь, обогащенную триптофаном. При этом соотношение триптофан/крупные нейтральные аминокислоты являлось прогностическим фактором различий в латентности сна (период от укладывания в постель до наступления сна) у детей, которая была достоверно большей у детей, получавших стандартную смесь, в сравнении с детьми, употреблявшими обогащенную триптофаном смесь или грудное молоко [29].

Решить вопрос белкового компонента смеси удалось в научно-исследовательском центре компании Nestle (Швейцария) за счет обогащения продукта  $\alpha$ -лактальбумином, содержащим наибольший процент триптофана, и удалением из состава одного из белков — казеингли-

комакропептида. Полученный вариант белка содержал высокий уровень триптофана, а также все остальные эссенциальные аминокислоты. Многочисленные клинические исследования продукта NAN 1 OPTIPRO показали его безопасность и высокую клиническую эффективность. В частности, использование смеси с новым белком позволило снизить содержание IGF-1 у детей (рис. 3) [31]. Эти исследования дали возможность применить эту запатентованную технологию в создании последующей

смеси — NAN 2 OPTIPRO — и снизить содержание в ней белка с 15 до 12 г/л.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение содержания белка в детской молочной смеси позволяет снизить скорость роста ребенка второго полугодия жизни, уменьшить уровень IGF-1 в крови, предупредить развитие гормональных и метаболических нарушений.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О.К. Нетребенко сотрудничает с компанией Nestle.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raiha N., Fazzolari Nesci A., Cajazzo C., Puccio G., Minoli I., Mom G.E., Monestier A., Haschke-Becher E., Carrie A.-L. Protein Quantity and Quality in Infant Formula: Closer to the Reference III NNW series. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. Karger AG, Basel*. 2002; 47: 111–121.
2. Hornell A., Lagstrom H., Lande B., Thorsdottir I. Protein intake from 0–18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic nutrition recommendations. *Food & Nutr. Res*. 2013; 57: 21083–22000.
3. Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrouit M., Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1995; 19 (8): 573–578.
4. Dewey K.G., Beaton G., Fjeld C., Lonnerdal B., Reeds P. et al. Protein requirements of infant and children. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1996; 50 (Suppl. 1): 119–150.
5. Pani P., Carletti C., Knowles A., Parpinel M., Concina F., Montico M., Cattaneo A. Pattern of nutrient intake at six months in the northeast of Italy: a cohort study. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 127–135.
6. Skilton M.R., Marks G.B., Ayer J.G., Garden F.L., Garnett S.P., Harmer J.A., Leeder S.R., Toelle B.G., Webb K., Baur L.A., Celermajer D.S. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics*. 2013; 131: 1821–1828.
7. Ekelund U., Ong K.K., Linne Y., Neovius M., Brage S., Dunger D.B., Wareham N.J., Rossner S. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92: 98–103.
8. Demerath E.W., Reed D., Choh A.C., Soloway L., Lee M., Czerwinski S.A., Chumlea W.C., Siervogel R.M., Towne B. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels longitudinal study. *Obesity*. 2009; 17 (11): 2060–2066.
9. Koletzko B., von Kries R., Closa R., Escribano J., Scaglioni S., Giovannini M., Beyer J., Demmelmair H., Gruszfeld D., Dobrzanska A., Sengier A., Langhendries J.P., Rolland Cachera M.F., Grote V. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 years: a randomized clinical trial. *AJCN*. 2009; 89: 1836–1845.
10. Andersen L.G., Hoist C., Michaelsen K., Baker J.L., Sorensen T. Weight and weight gain during early infancy predict childhood obesity: a case-cohort study. *Int. J. Obes*. 2012; 36: 1306–1311.
11. Leunissen R., Kerkhof G., Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009; 301 (21): 2234–2242.
12. Wells J. Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity. *Evol. Med. Public Health*. 2014; 5: 109–121.
13. Burdge G., Lillycrop K., Jackson A. Nutrition in early life and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? *Brit. J. Nutr*. 2009; 10 (5): 619–630.
14. Correa L.L., Vieira L.N., Lima G.A., Gabrich R., Miranda L.C., Gadelha M.R. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and prostate cancer: correlation with gleason score. *Int. Braz. J. Urol*. 2015; 41 (1): 110–115.
15. Roith D.L. The Insulin-like growth factor system. *Exp. Diabetes Res*. 2003; 4: 205–212.
16. Lamkjaer A., Mlgaard C., Mickaelson K. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr. Opin. Nutr. Metabol. Care*. 2012; 15: 285–292.
17. Smith P.J., Wise L.S., Berkowitz R., Insulin-like growth factor-1 is an essential regulator of the differentiation of 3T3-L1 adipocyte. *J. Biol. Chem*. 1988; 263: 9402–9408.
18. Melnik B., John S.N., Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTOR signaling for postnatal growth. *J. Nutr*. 2013; 12: 103–113.
19. Melnik B. Excessive leucine-mTOR-signalling of cow's milk-based infant formula: the missing link to understand early childhood obesity. *J. Obes*. 2012; Article ID 197653: 14.
20. Gobbold S.P. The mTOR pathways and integrating immune regulation. *Immunology*. 2013; 140: 391–398.
21. Zoncu R., Sabatini D., Efeyan A. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2011; 12 (1): 21–35.
22. Hoppe C., Udam R., Lauritzen L., Molgaard C., Juul A., Michaelsen K. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor 1 and growth in healthy 2.5 y-old Danish children. *AJCN*. 2004; 80: 447–452.
23. Tang M., Krebs N. High protein intake from meat as complementary food increases growth but not adiposity in breast-fed infants: a randomized trial. *AJCN*. 2014; 100: 1322–1328.
24. Ong K., Kratzsch J., Kiess W., Dunger D. ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87 (3): 1041–1044.
25. Ziegler E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. In: Protein and energy requirements in infancy and childhood. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Karger AG, Basel*. 2006. P. 51–63.
26. Brahmkhatri V.P., Prasanna C., Atreya H.C. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed. Res*. 2015; Article ID 538019: 24.
27. Closa-Monasterolo R., Ferre N., Luque V., Zaragoza-Jordana M., Grote V., Weber M., Koletzko B., Socha P., Gruszfeld D. Sex differences in the endocrine system in response to protein intake early in life. *AJCN*. 2011; 94 (Suppl.): 1920–1927.
28. Lonnerdal B., Woodhouse L.R., Glazier C. Compartmentalization and quantitation of protein in human milk. *J. Nutr*. 1987; 117 (8): 1385–1395.
29. Steinberg L.A., O'Connell N.C., Hatch T.F., Picciano M., Birch L. Tryptophan intake influences infants sleep latency. *J. Nutr*. 1992; 122 (9): 1781–1791.
30. Нетребенко О.К. Влияние различных видов вскармливания на аминокислотный, липидный обмен и антиоксидантный статус у недоношенных детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1988. 25 с.
31. Mace K., Steenhout P., Klassen P., Donnet A. Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. Karger AG, Basel*. 2006; 58: 189–203; discussion 203–205.

Д.А. Новикова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.Г. Гайворонская<sup>1</sup>, М.И. Броева<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики

### Контактная информация:

Новикова Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: novikovada@nczd.ru

Статья поступила: 26.05.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Благодаря комбинированным вакцинам, содержащим бесклеточный коклюшный компонент и обладающим низкой реактогенностью, увеличивается охват населения иммунизацией против управляемых инфекций. Вместе с тем безопасность вакцинации детей с различными отклонениями в состоянии здоровья, а также имеющих в анамнезе недоношенность, требует дополнительного изучения. В статье представлены результаты анализа реактогенности пентавакцины для детей АаКДС-ИПВ/ХИБ при первичной вакцинации и ревакцинации недоношенных детей ( $n = 85$ ), а также вакцинации здоровых доношенных детей ( $n = 1433$ ), привитых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с отставанием по срокам. Частота поствакцинальных реакций в группе детей, рожденных недоношенными, и у здоровых детей не различалась и составила 41,2 и 45,0%, общих реакций — 18,8 и 22,4%, местных реакций — 25,8 и 27,9%, соответственно. Поствакцинальные реакции были слабо или умеренно выраженными, не требовали лечения и проходили полностью к концу 3-х сут поствакцинального периода. Одновременное введение пентавакцины с вакциной против гепатита В или конъюгированной пневмококковой вакциной у детей, рожденных недоношенными, не влияло на течение поствакцинального периода. Реактогенность пентавакцины увеличивалась вместе с кратностью введения вакцины в первичной серии вакцинаций.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, вакцинация, реактогенность, пентавакцина, коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, гемофильная инфекция типа b.

**(Для цитирования:** Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 392–395. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1376)

### ВВЕДЕНИЕ

Постоянное усовершенствование прививочных программ позволяет контролировать основные инфекционные заболевания, в т.ч. угрожающие жизни детей

раннего возраста [1–3]. Особенно актуальны вопросы вакцинации недоношенных детей в связи с их склонностью к ряду инфекций и тяжестью течения заболеваний. Так, при коклюше в первые месяцы жизни относи-

D.A. Novikova<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, A.G. Gayvoronskaya<sup>1</sup>, M.I. Broeva<sup>1</sup>, M.V. Fedoseenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Safety Analysis for Pentavaccine Used in Premature Infants: Family Vaccination Centre's Experiment

Combined vaccines containing non-cellular pertussis component and having low reactogenicity, increase vaccination coverage against controllable infections. However, the safety of vaccination in children dealing with health issues, as well as those having a history of premature infancy, requires additional research. The article presents reactogenicity analysis for the DTP-IPV/HIB pentavaccine during primary vaccination and revaccination of premature infants ( $n = 85$ ), as well as vaccination of mature newborns ( $n = 1433$ ) inoculated in accordance with the national Vaccination Calendar behind the schedule. The occurrence of post-vaccinal reactions in the premature infant group was the same as in the mature infant group and amounted to 41.2% and 45.0%; the occurrence of common reactions was 18.8% and 22.4%; local effects measured 25.8% and 27.9% respectively. Post-vaccinal reactions were either weak or moderate, not requiring treatment, and they would completely disappear by the end of the third post-vaccinal day. Simultaneous injection of pentavaccine and Hepatitis B vaccine and pneumococcal conjugate vaccine in children with a history of premature infancy, showed no influence during the post-vaccinal period. The reactogenicity of pentavaccine increased along with the vaccination ratio during the primary series of vaccinations.

**Key words:** premature infants, vaccination, reactogenicity, pentavaccine, pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B.

**(For citation:** Novikova D. A., Namazova-Baranova L. S., Gayvoronskaya A. G., Broeva M. I., Fedoseenko M. V. Safety Analysis for Pentavaccine Used in Premature Infants: Family Vaccination Centre's Experiment. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 392–395. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1376)

тельный риск смерти для недоношенных по сравнению с их доношенными сверстниками составляет 1,86 [3]. Из-за особенностей формирования и развития бронхолегочной системы у недоношенных детей пневмококковая инфекция поражает их в первую очередь, а относительный риск инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b (ХИБ), составляет 1,5 [2–4]. В связи с этим разработка персонализированного календаря вакцинации с использованием современных комбинированных вакцин, снижающих инъекционную нагрузку и обладающих высоким профилем безопасности и иммуногенности, является приоритетной задачей в сфере защиты от инфекционных заболеваний детей, родившихся преждевременно.

Перечисленным выше критериям соответствует впервые лицензированная в 1997 г. в Швеции и зарегистрированная в России в 2008 г. пентавалентная вакцина. Она представляет собой комбинированный препарат, содержащий 2 компонента ацеллюлярной коклюшной вакцины (коклюшный анатоксин и филаментозный гемагглютинин), дифтерийный и столбнячный анатоксины, инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ) и вакцину против инфекции, вызываемой ХИБ. Вакцина включена в графики вакцинации детей различных стран мира (как на первом году жизни для первичной вакцинации, так и для ревакцинации на втором году). В многоцентровых исследованиях свойств пентавакцины доказана безопасность [5], хорошая переносимость и высокая иммуногенность препарата в отношении всех антигенов, включенных в его состав, при использовании разных графиков вакцинации [6, 7].

Внедрение в практику комбинированных вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент и обладающих низкой реактогенностью, единогласно рассматривают как возможность увеличить охват вакцинацией против управляемых инфекций, особенно среди детей с отклонениями в состоянии здоровья [3]. Согласно методическим указаниям МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.2002 г.), п. 9.2, рекомендуется прививать недоношенных детей всеми вакцинами после стабилизации их состояния на фоне адекватной прибавки веса и при исключении противопоказаний. Тем не менее недоношенные дети по-прежнему составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [3, 8, 9].

В настоящее время имеется ряд публикаций о результатах российского опыта вакцинации и ревакцинации пятикомпонентной педиатрической вакциной АаКДС-ИПВ/ХИБ как здоровых детей, так и детей с неврологической и аллергической патологией, с первичной иммунной недостаточностью, часто болеющих респираторными инфекциями, а также имеющих в анамнезе реакции на предшествующую вакцинацию цельноклеточной коклюшной вакциной [10]. Данные о консолидированном опыте иммунизации пятикомпонентной вакциной недоношенных детей опубликовано не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Ниже представлен анализ безопасности применения пентавалентной педиатрической вакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ на примере детей в возрасте от 6 мес до 3 лет с недоношенностью в анамнезе (гестационный возраст < 38 нед) и здоровых доношенных детей с отставанием по срокам вакцинации, установленным Национальным календарем профилактических прививок. Наблюдение осуществлялось в отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья консультивно-диагностического центра Института профилактической педи-

атрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей (Москва). Период наблюдения — с января 2014 по февраль 2015 г.

Разрешение на вакцинацию дети получали после осмотра педиатром с учетом заключения и рекомендаций узких специалистов (по необходимости невролога, гематолога, кардиолога, аллерголога) и инструкции к препарату. От родителей было получено информированное согласие на проведение манипуляции и последующую обработку персональных данных.

При оценке реактогенности учитывали появление в поствакцинальном периоде (до 5 сут) общих (длительный плач, повышение температуры тела до 38–39 и выше 39°C, вялость, капризность, раздражительность, снижение аппетита) и местных (гиперемия и припухлость размером от 2 см в диаметре, боль при надавливании) симптомов. Мониторинг состояния пациентов проводили посредством телефонного опроса родителей. В случае появления поствакцинальной реакции детей осматривал педиатр.

Подсчитывали число пациентов, имеющих те или иные нежелательные явления в поствакцинальном периоде, осуществляли сравнение в группе недоношенных детей и детей, рожденных в срок. Производили оценку зависимости поствакцинальных реакций от кратности введения пентавакцины и ее совместного применения с другими иммунобиологическими препаратами в рамках национального календаря.

В период наблюдения переносимость пентавакцины была оценена у всех недоношенных детей, получивших ее в качестве первичной серии и для ревакцинации (основная группа;  $n = 85$ ). Детей, родившихся с гестационным возрастом < 32 нед, в наблюдаемой группе было 14 (16%), с гестационным возрастом 33–35 нед — 28 (33%), 35–37 нед — 43 (51%) человека. Средний возраст поступивших для вакцинации недоношенных детей составил  $11 \pm 2$  мес. При этом нами было отмечено, что глубоконедоношенные дети (гестационный возраст < 32 нед) начинают вакцинацию значительно позже, чем дети, родившиеся с гестационным возрастом 35–37 нед ( $16 \pm 4$  и  $6 \pm 2$  мес, соответственно;  $p < 0,05$ ). В момент обращения бронхолегочная дисплазия была обнаружена у 28% детей, ретинопатия недоношенных — у 18%, атопический дерматит — у 46%, детский церебральный паралич — у 16%, задержка психоречевого развития — у 25%, компенсированные врожденные пороки сердца — у 6%, нефротический синдром — у 4%, рахит 2-й степени — у 19%, гипотрофия 2–3-й степени — у 14%.

Группу сравнения составили здоровые дети ( $n = 1433$ ), привитые с отставанием по срокам. Средний возраст детей этой группы составил  $10 \pm 3$  мес.

После вакцинации у детей, имевших в анамнезе недоношенность, не было отмечено обострения основного заболевания даже в отдаленные (до 4 нед) сроки. За период активного наблюдения наших пациентов (до 5 сут после проведенной прививки) отмечалась хорошая переносимость пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ; общие и местные поствакцинальные реакции носили ожидаемый характер. Общие и/или местные нежелательные явления были зарегистрированы у 645 (45%) здоровых детей и 35 (41,2%) детей, родившихся недоношенными, имеющих хронические заболевания (табл. 1).

У пациентов основной группы из общих реакций преобладали нарушение аппетита, капризность и раздражительность. Ни у одного из наблюдаемых нами детей, имеющих в анамнезе недоношенность, не было отмечено повышения температуры выше 39°C. Местные поствакцинальные реакции были слабо или умеренно

**Таблица 1.** Переносимость пентавакцины у здоровых детей и детей, родившихся недоношенными

Показатели	Недоношенные дети n = 85, абс. (%)	Здоровые дети n = 1433, абс. (%)
Общие нежелательные явления:	16 (18,8)	322 (22,4)*
• длительный плач	14 (16,5)	120 (8,4)
• температура тела 38–39°C	5 (5,9)	68 (4,7)*
• температура тела > 39°C	-	15 (1,0)
• вялость, капризность, раздражительность	15 (17,6)	235 (16,4)*
• снижение аппетита	15 (17,6)	160 (11,2)
Местные нежелательные явления:	22 (25,8)	401 (27,9)*
• гиперемия в месте инъекции ≥ 2 см	17 (20,0)	289 (20,2)*
• припухлость в месте инъекции ≥ 2 см	12 (14,1)	193 (13,5)*
• боль в месте инъекции	4 (4,7)	52 (3,6)*
Всего	35 (41,2)	645 (45)*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  (статистический анализ выполнен с помощью программы BIostat, использован критерий  $\chi^2$ ).

**Таблица 2.** Переносимость сочетанного введения пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ с другими иммунобиологическими препаратами у детей, родившихся недоношенными

Показатели	Пентавакцина n = 49, абс. (%)	Пентавакцина + ВП/ГВ n = 6, абс. (%)	Пентавакцина + ВП/ПИ n = 30, абс. (%)
Общие нежелательные явления	10 (20)	-	5 (17)
Местные нежелательные явления	12 (24)	1 (17)	7 (24)

Примечание. ВП/ГВ — вакцина против вирусного гепатита В, ВП/ПИ — вакцина против пневмококковой инфекции.

выражены: гиперемия и припухлость в месте инъекции появились у небольшого числа детей и не превышали в диаметре 6–7 см. У некоторых детей одновременно регистрировали как общую, так и местную реакцию.

Также было отмечено, что в группе детей, рожденных недоношенными, по сравнению со здоровыми детьми в поствакцинальном периоде чаще ( $p > 0,05$ ) встречались снижение аппетита и длительный (> 2 ч) плач. По другим показателям переносимость пентавалентной вакцины у детей в сравниваемых группах была сопоставимой (см. табл. 1).

В группе недоношенных детей оценивали переносимость сочетанного введения пентавалентной вакцины с вакцинами против гепатита В и конъюгированной вакциной против пневмококковой инфекции. В этих случаях вакцинация различными препаратами проводилась одновременно в разные участки тела. Увеличения реактогенности пентавакцины в результате совместного ее

введения с другими иммунобиологическими препаратами не происходило (табл. 2).

Вместе с тем реактогенность пентавалентной вакцины увеличивалась при увеличении кратности введения в первичной серии вакцинации, однако на ревакцинирующую дозу усиления каких-либо реакций отмечено не было. Как показали наши данные, реакции, возникающие после 1, 2, 3 и 4-го введения пентавалентной вакцины, в группе здоровых детей и детей, родившихся недоношенными, были сопоставимы (рис.).

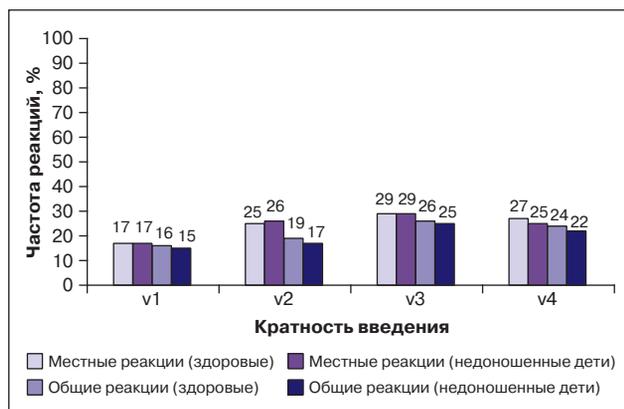
## ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Национальным календарем прививок Российской Федерации, детей первых 6 мес жизни, в т.ч. недоношенных, необходимо прививать против 8 инфекций [11]. Детям, родившимся недоношенными, особенно необходима своевременная вакцинация против тяжелых респираторных инфекций — коклюша, ХИБ и пневмококковой инфекции. Провести эти прививки с минимальной инъекционной нагрузкой в установленные календарем сроки возможно только при использовании многокомпонентных вакцин и одновременным введением разных вакцин.

В России допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела [11].

В зарубежных рекомендациях также отмечают, что одновременное введение вакцин увеличивает вероятность того, что ребенок (или взрослый) будет полностью привит в соответствующем возрасте. Отсутствуют доказательства того, что инактивированные вакцины изменяют иммунный ответ на другие вакцины, следовательно, они могут вводиться одновременно с другой вакциной, инактивированной или живой [8].

Недоношенные дети дают адекватный ответ на вакцинацию, а частота реакций и осложнений у них даже несколько ниже, чем у доношенных, поэтому недоношенных детей

**Рис.** Частота развития местных и общих реакций у здоровых детей и детей, родившихся недоношенными, при различной кратности введения пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ

Примечание. V1–4 — очередность введения пентавалентной вакцины.

прививают всеми вакцинами после стабилизации их состояния на фоне адекватной прибавки веса и при исключении противопоказаний. Вакцины вводят в обычных дозах. Глубоконо доношенных детей лучше прививать в стационаре 2-го этапа ввиду возможности усиления апноэ [9].

Следует отметить, что в обзоре публикаций о международном опыте применения пентавалентной вакцины [7] не выделяют особых групп детей, вакцинировавшихся пентавакциной. Вместе с тем S. Plotkin и соавт. оценивают хорошую переносимость вакцины для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и ХИБ у всех наблюдаемых детей, в т.ч. привитых с шестинедельного возраста [6, 7].

Аналогичные результаты получены российскими исследователями в результате наблюдений за детьми с различными отклонениями в состоянии здоровья, включая непрогрессирующую патологию центральной нервной системы, проводимых на базе крупных медицинских центров различных регионов России [10, 12–14]. Зарубежные исследователи иммуногенности и безопасности вакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ в сочетании с вакциной против гепатита В отмечают хорошую переносимость и высокую иммуногенность как в первичной серии вакцинации детей, так и при ревакцинации [6, 15, 16].

Согласно нашим наблюдениям, имеет место хорошая переносимость пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ у детей, родившихся недоношенными. Возникающие поствакцинальные реакции не требовали лечения и проходили полностью к концу 3-х сут поствакцинального периода. Более частые жалобы на повышенную капризность и снижение аппетита в группе детей, родившихся недоношенными, вероятно, связаны с особенностями их развития.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Ткаченко Н.Е. Комбинированная вакцина — эффективная защита от пяти управляемых инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 13–16.
- Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014. М.: Педиатр. 2014. 198 с.
- Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 4: 30–36.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М. 2014. 431 с.
- Nelson J., Yu O., Dominguez-Islas C.P., Cook A.J., Peterson D., Greene S.K., Yih W.K., Daley M.F., Jacobsen S.J., Klein N.P., Weintraub E.S., Broder K.R., Jackson L.A. Adapting group sequential methods to observational postlicensure vaccine safety surveillance: results of a pentavalent combination DTaP-IPV-Hib vaccine safety study. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (2): 131–141.
- Madhi S., Cutland C., Jones S., Groome M., Ortiz E. Immunogenicity and safety of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim™) and monovalent hepatitis B vaccine at 6, 10 and 14 months of age in infants in South Africa. *South Africa Med. J.* 2011; 101: 126–131.
- Plotkin S.A., Liese J., Madhi S., Ortiz E. A DTaP-IPV//PRP-T vaccine: a review of 16 years' clinical experience. *Exp. Rev. Vac.* 2011; 10 (7): 981–1005.
- General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity & Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2011; 60 (RR02): 1–60.
- Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.). М. 2002.
- Харит С.М., Черняева Т.В., Начарова Е.П., Васильева Г.А., Рудева А.А. Ревакцинация детей в возрасте старше 1,5 лет против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 6: 10–15.
- Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125 н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». М. 2014.
- Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Сенникова Н.П., Чемакина Д.С. Опыт применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у здоровых детей и детей с различными нарушениями здоровья. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 4: 54–59.
- Харит С.М., Йозефович О.В., Каплина С.П., Тимофеева Е.В. Комбинированное применение Пентаксима и Тетраксима для безопасной и своевременной иммунизации детей против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В. *Журнал инфектологии (Полиомиелита)*. 2012; 4: 37–40.
- Снегова Н.Ф., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю., Салкина О.А., Смирнова Ю.В. Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у детей с сопутствующими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 1: 97–100.
- Thisyakorn U., Chotpitayasunondh T., Pancharoen C., Chuenkitmongkol S., Ortiz E. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2, and 6 months of age in infants in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2010; 41 (2): 450–462.
- Dutta A., Varghese V., Pemde H. et al. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. *Indian Pediatr.* 2012; 49 (10): 793–798.

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1,2</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</sup>, Н.И. Тайбулатов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Опыт применения метотрексата для подкожного введения у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 18.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Представлен случай раннего дебюта ювенильного идиопатического артрита, ассоциированного с увеитом, рефрактерного к лечению метотрексатом в стандартной дозе, у пациентки в возрасте 3 лет. На момент инициации терапии у ребенка отмечались активный суставной синдром, воспалительные изменения в оболочках глаз, повышение лабораторных показателей активности заболевания, функциональная недостаточность. Описано успешное преодоление резистентности к метотрексату путем повышения дозы до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед. Через 3 мес лечения метотрексатом для подкожного введения в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед у ребенка уменьшились экссудативные изменения в суставах, артралгии, длительность утренней скованности, однако не было достигнуто 50% улучшения по критериям АКР<sub>педи</sub>, впервые установлен увеит в субактивной фазе. Доза препарата была увеличена до 20 мг/м<sup>2</sup> в нед. К 8-й нед лечения метотрексатом в этой дозе у девочки купировались воспалительные изменения в оболочках глаз. Фаза неактивной болезни и ремиссия были зарегистрированы через 6 и 12 мес, соответственно. Ремиссия сохраняется на протяжении 6 лет. Нежелательных явлений на фоне лечения метотрексатом не зарегистрировано.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, метотрексат, подкожное введение.

(Для цитирования: Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Тайбулатов Н.И. Опыт применения метотрексата для парентерального введения у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 396–401. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1377)

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одна из наиболее частых инвалидизирующих ревматических

болезней у детей [1]. Основным ее клиническим признаком является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, дефор-

T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.I. Alexeeva<sup>1,2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1,2</sup>, A.M. Chomakhidze<sup>1</sup>, N.I. Taybulatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Experience of Parenteral Administration of Methotrexate in a Female Patient Suffering from Early Juvenile Idiopathic Arthritis and Uveitis

Represented here is a case of early juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis diagnosed in a three-year-old female patient subject to treatment with the standard methotrexate dosage. At the initial stage of treatment, the child demonstrated severe articular syndrome, inflammatory reactions affecting eyeball surfaces, increased laboratory indicators of the illness and functional insufficiency. Successful overcoming of methotrexate resistance through dosage increased up to 20 mg/m<sup>2</sup> of body surface per week was described. Over three months of subcutaneous methotrexate treatment with a 15 mg/m<sup>2</sup>-per-week dose, the child showed milder joint exudation an, arthralgia, less lengthy morning stiffness, although there was no 50% improvement based on ACR<sub>pedi</sub> criteria, and uveitis was first recognized in the subactive phase. The dose was increased up to 20 mg/m<sup>2</sup> per week. By the eighth week of methotrexate treatment, uveal inflammation reversed. Non-active phase and remission were detected in 6 and 12 months respectively. The remission has persisted for 6 years. No side effects have been observed throughout methotrexate treatment.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, methotrexate, subcutaneous introduction.

(For citation: Sleptsova T. V., Alexeeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Taybulatov N. I. Experience of Parenteral Administration of Methotrexate in a Female Patient Suffering from Early Juvenile Idiopathic Arthritis and Uveitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 396–401. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1377)

мациями [1, 2]. Особенно агрессивно заболевание протекает у детей младшего возраста [2, 3]. Для пациентов с ранним дебютом ЮИА характерно развитие увеита — воспалительного поражения сосудистой оболочки глаз. Увеит встречается у 30–50% детей с олигоартикулярным ЮИА. У 10% некупируемое течение иридоциклита приводит к слепоте [1].

Метотрексат — важнейший препарат для лечения больных с ЮИА без системных проявлений [4–6]. При своевременном его назначении (еще до возникновения деструктивных изменений в суставах, снижения зрения и инвалидизации пациента) появляется возможность изменить прогноз заболевания, предотвратить прогрессирование инвалидизации и вернуть ребенка к полноценной жизни [7–9]. Отклонение от протоколов лечения, поздняя диагностика и неадекватная терапия, напротив, быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур в суставах, амиотрофии, гипотрофии, прогрессированию костно-хрящевой деструкции, тяжелой инвалидизации, а также к социальной, психологической, профессиональной дезадаптации детей [2, 10].

Ниже, с целью продемонстрировать дозозависимый терапевтический эффект метотрексата, представлена история болезни девочки с ранним дебютом ЮИА без системных проявлений с увеитом.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная Ш., возраст 10 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в течение 6 лет. Девочка родилась от второй беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса тела при рождении составляла 3100 г, длина — 50 см. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены в соответствии с национальным календарем. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 3,5 лет, когда без видимых провоцирующих причин появились припухлость правого коленного сустава, прихрамывание при ходьбе. По поводу артрита был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (Диклофенак натрия). Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было, сохранялась припухлость сустава. В возрасте 4 лет появились воспалительные изменения в правом голеностопном суставе. При рентгенологическом обследовании признаков анатомической деструкции в коленном и голеностопном суставах выявлено не было. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз до  $10 \times 10^9$ /л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 2,5 норм. Девочка госпитализирована в Областную детскую клиническую больницу, где был постановлен диагноз: «Ювенильный хронический артрит. Олигоартрит». Назначен метотрексат для парентерального введения в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед (7,5 мг/нед). На фоне лечения уменьшились экссудативные проявления болезни в пораженных суставах, однако сохранялись боль и ограничение движений, отмечались выраженная

хромота, утренняя скованность длительностью до 1 ч. Учитывая недостаточный эффект от проводимого лечения, ребенок был направлен (через 9 мес от начала заболевания) для обследования и коррекции терапии в ревматологическое отделение НЦЗД.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена болью и ограничением движений в правом коленном и голеностопном суставах, утренней скованностью длительностью 1 ч. При осмотре обнаружены экссудативно-пролиферативные изменения в суставах, болевая сгибательная контрактура правого коленного сустава, удлинение правой ноги на 1,5 см (рис. 1–3), нарушение походки. При обследовании в клиническом анализе крови: умеренно выраженная гипохромная анемия, повышение СОЭ; в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации СРБ (табл.) и содержания антинуклеарного фактора.

Ребенку были выполнены компьютерная томография органов грудной полости и пораженных суставов, а также иммуноферментный анализ с определением антител к артритогенным инфекциям в сыворотке крови. Были исключены онкологические, инфекционные, в т.ч. специфические, заболевания. Деструктивные изменения в суставах обнаружены не были. По данным компьютерной томографии определялся синовит правого коленного сустава. При проведении ультразвукового исследования коленных суставов визуализировались свободная жидкость в верхнем завороте правого коленного сустава, неров-

**Рис. 1.** Общий вид пациентки на фоне парентерального применения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед



**Рис. 2.** Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах на фоне парентерального применения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед



**Рис. 3.** Функциональная возможность в коленных суставах при поступлении



ность кортикального слоя костей, образующих сустав, в структуре хрящевой ткани — гиперэхогенные разрастания.

С учетом возраста и положительного теста на антинуклеарный фактор девочка была в срочном порядке проконсультирована офтальмологом. По результатам осмотра целевой лампой был диагностирован двусторонний увеит. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования девочке подтвержден диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит,

олигоарткулярный вариант; впервые установлен двусторонний увеит подострого течения».

Таким образом, девочка поступила в отделение в возрасте 4 лет с олигоарткулярным ЮИА, ассоциированным с увеитом, умеренной степени активности, длительностью болезни 9 мес и минимальным положительным эффектом на фоне терапии метотрексатом в стандартной дозе.

Анализ анамнеза болезни девочки, а именно раннее начало артрита, течение увеита, возраст больной,

недостаточный эффект терапии на фоне приема метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, дали основание повысить дозу препарата до 20 мг/м<sup>2</sup> в нед. Аллергической реакции на введение лекарственного средства у ребенка не было, инъекции препарата девочка переносила хорошо. Ребенку также была назначена местная терапия увеита: капли в глаза (метилпреднизолон, нестероидные противовоспалительные средства).

Через 3 мес лечения девочка госпитализирована в клинику повторно для катamnестического обследования и контроля эффективности и безопасности терапии. По данным медицинской документации, через 2 мес лечения была констатирована ремиссия увеита, в связи с чем уменьшена частота инстилляций капель в глаза до 1 капли 1 раз/сут. Через 3 мес у девочки уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в суставах, выраженность сгибательной контрактуры, купировались артралгии, снизились значения лабораторных показателей активности заболевания — СОЭ, сывороточной концентрации СРБ (см. табл.). Зафиксировано 50% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>).

В соответствии с АКР<sub>педи</sub> 30, 50 и 70% ответ определяется при улучшении на 30, 50 или 70%, соответственно, по сравнению с исходным значением не менее чем 3 из 6 показателей, при этом допустимо ухудшение не более чем на 30% не более 1 показателя [5]. Критерии АКР<sub>педи</sub> включают следующие показатели:

- оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья;

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии метотрексатом для подкожного введения у больной Ш.

Показатели	Исходно	Через 3 мес (метотрексат 15 мг/м <sup>2</sup> в нед)	Через 3 мес (метотрексат 20 мг/м <sup>2</sup> в нед)	Через 6 мес (метотрексат 20 мг/м <sup>2</sup> в нед)	Через 12 мес (метотрексат 20 мг/м <sup>2</sup> в нед)
Длительность утренней скованности, мин	60	60	15	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	2	2	2	0	0
Число суставов с ограничением функции	2	2	2	0	0
Субъективная оценка активности болезни врачом по ВАШ, баллы	45	40	18	0	0
Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ, баллы	65	45	20	0	0
Активность увеита	-	+	Нет	Нет	Нет
СОЭ, мм/ч	25	30	14	8	8
Гемоглобин, г/л	118	112	116	118	123
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	3,0	3,2	3,5	3,7	3,9
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	521	506	456	412	352
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	10	9,5	8,7	7,6	6,4
СРБ, мг/л (N до 5)	12	10	5	3	3
Фаза неактивной болезни	-	-	-	+	+
Улучшение по критериям АКР <sub>педи</sub>	-	-	50%	90%	90%

*Примечание.* ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min — 0, max — 100), СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АКР<sub>педи</sub> — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

- оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
- функциональная способность по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; при выраженных функциональных нарушениях индекс CHAQ > 1,5, при минимальных и умеренных нарушениях индекс CHAQ < 1,5);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции (ограничением движений);
- СОЭ.

Через 6 мес у пациентки была зарегистрирована стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace: отсутствовали воспалительные изменения, боль и ограничение движений в суставах, а также сохранялась ремиссия увеита [11]. Инстилляции глазных капель были прекращены.

Через 12 мес у пациентки констатировали ремиссию болезни. Об этом свидетельствовали ремиссия артрита и увеита, отсутствие утренней скованности, полный объем движений в суставах, нормальные лабораторные показатели активности болезни (табл.).

При проведении ультразвукового исследования коленных суставов свободной жидкости в верхнем завороте не обнаружено, были менее выражены неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, а также гиперэхогенные разрастания в структуре хрящевой ткани. В течение последующих 6 лет ребенок постоянно получал метотрексат в шприцах для подкожного введения в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в нед. Девочка находится в состоянии клинко-лабораторной ремиссии (рис. 4–6). Побочных эффектов от лечения не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное преодоление резистентности к метотрексату путем повышения дозы препарата до 20 мг/м<sup>2</sup> в нед, высокую безопасность метотрексата у больной с ЮИА без системных проявлений с увеитом. Лечение метотрексатом для подкожного введения в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в нед позволило не только купировать воспалительные изменения в суставах и оболочках глаз, но и восстановить функциональную активность пациента и предотвратить прогрессирование костно-хрящевой деструкции и развитие слепоты.

Следует отметить, что метотрексат занимает особое место среди иммуносупрессивных препаратов и в настоящее время является первым и наиболее часто назначаемым лекарственным средством у детей с юношеским артритом [12]. В настоящее время он признан «золотым стандартом» в лечении ЮИА [13, 14].

Высокая распространенность юношеского артрита побудила к выполнению большого числа научных исследований в разных странах мира, составивших серьезную доказательную базу эффективности препарата [15, 16]. Клинические исследования эффективности метотрексата при юношеском артрите свидетельствуют о появлении эффекта препарата уже через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами и другими базисными противовоспалительными препаратами [17].

Кроме того, в ряде работ доказано, что метотрексат высокоэффективен для купирования симптомов увеита, ассоциированного с ЮИА [18].

Широкий диапазон эффективных для детей доз метотрексата зависит от многих факторов, в первую очередь от клиренса препарата, величина которого выше у детей раннего возраста [19].

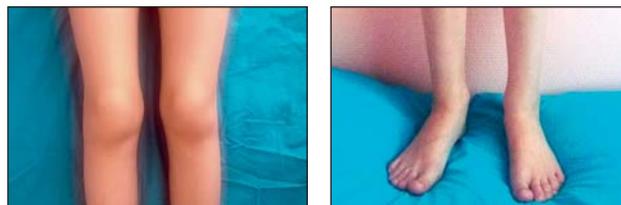
По мере накопления опыта по применению базисной терапии метотрексатом оказалось, что часть пациентов резистентны к стандартным низким дозам. Исходя из фармакокинетических особенностей и данных о механизме действия лекарственного средства, было высказано мнение о целесообразности применения у данной категории больных метотрексата в повышенных дозах и/или парентерально [20, 21].

Наиболее масштабным за последнее десятилетие стало заверенное в 2004 г. многоцентровое рандомизированное испытание по изучению эффективности и безопасности терапии метотрексатом в средних (15–20 мг/м<sup>2</sup> в нед, максимально 20 мг/нед) и высоких (30 мг/м<sup>2</sup> в нед, максимально 40 мг/нед) дозах у паци-

**Рис. 4.** Общий вид пациентки на фоне парентерального применения метотрексата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в нед (длительность терапии — 5 лет)



**Рис. 5.** Отсутствие припухлости в коленных и голеностопных суставах на фоне парентерального применения метотрексата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в нед (длительность терапии — 5 лет)



**Рис. 6.** Функциональная возможность в коленных суставах на фоне парентерального применения метотрексата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в нед (длительность терапии — 5 лет)



ентов с полиартикулярным суставным синдромом при ювенильном артрите [21]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м<sup>2</sup> в нед, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по АКР<sub>педи</sub>. Эту группу разделили на 2 подгруппы: детям из 1-й подгруппы ( $n = 40$ ) дозу метотрексата повысили до 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, 2-й ( $n = 40$ ) — до 30 мг/м<sup>2</sup> в нед. Препарат вводили подкожно или внутримышечно. Через 6 мес лечения у 55–62% пациентов было зарегистрировано 30% улучшение по АКР<sub>педи</sub>, однако не было установлено статистически значимых различий между подгруппами по эффективности и безопасности препарата. Таким образом, согласно результатам исследования, оптимальной в терапии детей с юношеским артритом является доза метотрексата 15–20 мг/м<sup>2</sup> в нед с внутримышечным или подкожным способом введения, а оценивать эффект от лечения необходимо не раньше чем через 9–12 мес. По мнению авторов исследования, эффективность терапии препаратом в средних и высоких дозах одинакова, и простое повышение дозы более 20 мг/м<sup>2</sup> в нед не увеличивает эффективности препарата [21].

Также интерес представляют сравнительные исследования эффективности метотрексата в зависимости от способа введения. В частности, были установлены возрастные особенности биодоступности метотрексата при его пероральном приеме и подкожном введении. При этом значимые различия в абсорбции метотрексата между его таблетированным и парентеральным введением начинают проявляться с дозы более 10 мг/м<sup>2</sup> [20]. По этим причинам парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение является более эффективным.

В другом исследовании проводилась оценка эффективности подкожного введения метотрексата у детей с недостаточным ответом на пероральный прием [22]. В исследование был включен 61 ребенок с юношеским артритом (43 девочки, 18 мальчиков; 8 — с системным артритом, 25 — с полиартритом, 14 — с олигоартритом, 5 — с артритом, ассоциированным с энтезитом, 4 — с недифференцированным артритом). Метотрексат для подкожного введения был назначен 31 ребенку, из них 13 — в связи с отсутствием эффекта от перорального приема, 7 — с недостаточной эффективностью, 18 — по причине развития тошноты. Через 3 мес лечения у 77% детей было зарегистрировано улучшение, при этом гепатотоксичность метотрексата была меньше в группе детей, которым препарат вводили парентерально (подкожно).

Многолетнее применение метотрексата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов [23, 24]. В настоящее время установлено, что соотношение эффективность/токсичность для метотрексата существенно выше, чем для других базисных противоревматических препаратов.

В настоящее время для лечения ЮИА без системных проявлений успешно применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , антитела к интерлейкину 6 [25, 26], блокаторы костимуляции Т лимфоцитов и др. [27]. Новые данные показали, что комбинированное применение ГИБП с метотрексатом повышает их эффективность, в частности усиливает их положительное влияние на деструкцию суставов [28, 29].

Основным препятствием более широкого назначения ГИБП является их высокая стоимость. Эта проблема также была отмечена в зарубежных странах, где использование биологических препаратов ограничивается случаями, при которых достижение ремиссии болезни маловероятно при назначении метотрексата. Вместе с тем слишком частое назначение ГИБП как препаратов первой линии при ЮИА без системных проявлений может привести к увеличению общих затрат на здравоохранение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения больной Ш. позволяют сделать вывод о том, что повышение дозы метотрексата в случае его недостаточной эффективности в стандартной дозировке (15 мг/м<sup>2</sup> в нед) позволяет преодолеть резистентность к препарату, достичь ремиссии заболевания и вернуть ребенка к полноценной жизни.

Анализ терапевтической эффективности метотрексата в более высокой дозировке (20 мг/м<sup>2</sup> в нед) показал, что уже через 2 мес купировалась активность увеита, через 3 мес значительно снизилась активность суставного синдрома, а через полгода купировались островоспалительные изменения в суставах, уменьшилась степень инвалидизации и повысилось качество жизни ребенка. Необходимо отметить, что изменение схемы лечения метотрексатом позволило воздержаться от перорального назначения и ретробульбарного введения глюкокортикоидов, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как развитие катаракты, гормонозависимости, остеопороза, отставания в половом и физическом развитии.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Т. В. Слепцова** — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

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

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

**С. И. Валиева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

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

**К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, Н. И. Тайбулатов** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology. 6th edn. R.E. Petty (ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
2. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2013. 304 с.
3. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M., Suarez-Almazor M.E., Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
4. Ringold S., Weiss F.P., Beukelman T., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Nigrovic P.A., Robinson A.B., Vehe R.K. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (10): 2499–2512.
5. Beukelman T., Nivedita M. Patkar, Kenneth G. Saag, Tolleson-Rinehart S., Randy Q. Cron, Esi M. Dewitt, Norman T. Ilowite, Kimura Y., Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res.* 2011; 63 (4): 465–482.
6. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 37–56.
7. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Тайбулатов Н.И. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (4): 38–46.
8. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (9): 1349–1356.
9. Ramanan A.V., Whitworth P., Baildam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 197–200.
10. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (5): 13–18.
11. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936.
12. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. *Rheumatism.* 2002; 49 (1): 20–24.
13. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J. Pediatr.* 1998; 133: 179–180.
14. Ramanan A.V., Whitworth P., Baildam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 197–200.
15. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C.W., Newman A.J., Cassidy J.T., Zemel L.S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA–USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children’s Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1043–1049.
16. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M., Dore C.J., Grainger J., David J., Ryder C., Hasson N., Hall A., Lemelle I. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (8): 1849–1857.
17. Silverman E., Mouy R., Spiegel L., Jung L.K., Saurenmann R.K., Lahdenne P., Horneff G., Calvo I., Szer I.S., Simpson K., Stewart J.A., Strand V. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1655–1666.
18. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 362–365.
19. Albertioni F., Flato B., Seideman P., Beck O., Vinje O., Peterson C., Eksborg S. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 47 (6): 507–511.
20. Tukova J., Chladek J., Nemcova D., Chladkova J., Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (6): 1047–1053.
21. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V., Wulffraat N., de Oliveira S.K., Falcini F. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2191–2201.
22. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A., Tucker L.B., Petty R.E., Malleson P.N. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (1): 179–182.
23. Kugathasan S., Newman A.J., Dahms B.B., Boyle J.T. Liver biopsy findings liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J. Pediatr.* 1996; 128 (1): 149–151.
24. Cron R.Q., Sherry D.D., Wallace C.A. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.* 1998; 132 (5): 901–902.
25. Tynjala P., Vahasalo P., Tarkiainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1605–12.
26. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13 (3): 361–376.
27. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (11): 1806–1812.
28. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. Reiff A., Jung L., Jarosova K. et al. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 810–820.
29. Frampton J.E. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr. Drugs.* 2013; 15 (6): 515–531.

М.И. Дубровская<sup>1</sup>, А.С. Боткина<sup>1</sup>, Н.В. Давиденко<sup>2</sup>, Т.В. Зубова<sup>2</sup>, В.Б. Ляликова<sup>3</sup>, К.В. Шебалкина<sup>1</sup>, Э.К. Петросян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Синдром мальабсорбции. Клинические случаи из амбулаторной практики

## Контактная информация:

Дубровская Мария Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 936-93-74, e-mail: mariadubr@rambler.ru

Статья поступила: 08.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

В статье обсуждается проблема формирования синдрома мальабсорбции у детей раннего возраста с пищевой аллергией и целиакией вследствие несоблюдения современных принципов организации их питания. На клинических примерах демонстрируются последствия недооценки анамнеза, степени тяжести состояния и поздней диагностики синдрома мальабсорбции. Связанные с этим нарушения питания приводят не только к прогрессирующему ухудшению состояния здоровья ребенка, но и увеличивают риск развития у него ряда тяжелых заболеваний в будущем.

**Ключевые слова:** синдром мальабсорбции, аллергия, целиакия, дети.

**(Для цитирования:** Дубровская М.И., Боткина А.С., Давиденко Н.В., Зубова Т.В., Ляликова В.Б., Шебалкина К.О., Петросян Э.К. Синдром мальабсорбции. Клинические случаи из амбулаторной практики. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 402–407. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1378)

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей чрезвычайно актуальна в настоящее время. Практически каждый второй ребенок периодически, а каждый третий — постоянно предъявляют те или иные жалобы со стороны органов пищеварения [1]. Нозологический профиль гастроэнтерологической патологии чрезвычайно широк и включает функциональные, воспалительные и деструктивные процессы. Существенное место, особенно у детей раннего возраста, занимают различные заболевания кишечника, протекающие с синдромом мальабсорбции. Под мальабсорбцией в настоящее время понимают патологическое

состояние, в основе которого лежит врожденный или приобретенный дефект расщепления, переваривания и/или всасывания тех или иных ингредиентов пищи.

Среди всех алиментарнозависимых болезней у детей синдром мальабсорбции играет особую роль из-за распространенности, полиэтиологичности и степени тяжести. Наибольшую значимость проблема представляет для детей раннего возраста, поскольку именно в этот период отмечается наиболее активный процесс роста и развития ребенка. Клинические признаки синдрома мальабсорбции разнообразны. Наиболее частым симптомом является диспепсия в виде неоформленного стула, длительной диареи, ино-

M.I. Dubrovskaya<sup>1</sup>, A.S. Botkina<sup>1</sup>, N.V. Davidenko<sup>2</sup>, T.V. Zubova<sup>2</sup>, V.B. Lyalikova<sup>3</sup>, K.V. Shebalkina<sup>1</sup>, E.K. Petrosyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Malabsorption Syndrome. Ambulance Clinical Events

The article focuses on the development of malabsorption syndrome in young children suffering food allergies and protein-losing enteropathy resulting from failure to follow contemporary nutrition principles. The clinical events demonstrate the consequences of improper estimation of histories and severity of cases, as well as late diagnosis of malabsorption syndrome. Related disorders not only contribute to further degeneration in children, but also increase the risk of serious diseases in future.

**Key words:** malabsorption syndrome, allergy, coeliacia, children.

**(For citation:** Dubrovskaya M. I., Botkina A. S., Davidenko N. V., Zubova T. V., Lyalikova V. B., Shebalkina K. V., Petrosyan E. K. Malabsorption Syndrome. Ambulance Clinical Events. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 402–407. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1378)

гда с прожилками крови. Для синдрома мальабсорбции характерна также задержка физического, а порой — и психического развития [2, 3].

Синдром мальабсорбции в настоящее время объединяет более 70 нозологий, что создает существенные трудности при проведении дифференциально-диагностических мероприятий [4]. Наиболее частые причины мальабсорбции у детей — пищевая аллергия, дисахаридная недостаточность и целиакия [5].

Приводим описание клинических случаев с целью демонстрации прямой связи между несоблюдением современных принципов и подходов к организации питания детей раннего возраста, игнорированием возможных реакций при употреблении облигатных аллергенов, недооценкой данных анамнеза, тяжести состояния, поздней их диагностикой и формированием синдрома мальабсорбции.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Девочка А., 4 года 9 мес. Поступила с жалобами на кровь в стуле.

Наследственный анамнез отягощен по атопическим заболеваниям у обоих родителей (бронхиальная астма, пищевая аллергия, отек Квинке при употреблении рыбы, непереносимость глютена).

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, первых срочных самостоятельных родов. На грудном вскармливании находилась до 1 года 2 мес. На первом месяце жизни у ребенка зарегистрирован эпизод острой крапивницы после употребления мамой жареной рыбы. Несмотря на это, в течение всего периода грудного вскармливания мать диету не соблюдала. На первом году жизни у девочки отмечались проявления атопического дерматита. После перевода на общий стол гипоаллергенной диеты не придерживались. С трехлетнего возраста наблюдалась аллергологом по поводу приступов кашля, преимущественно в ночное время, частых катаральных изменений со стороны носоглотки с диагнозом: «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкого перисистирующего течения; аллергический перисистирующий ринит». При аллергологическом обследовании установлена сенсibilизация к эпидермальным аллергенам (кошка, собака), плесневым грибам, пыльце деревьев, овальбумину, белкам коровьего молока, однако диету не соблюдали. С 4 лет стали периодически появляться прожилки крови поверх оформленного стула, отмечалась затрудненная дефекация. В августе 2014 г. девочка была экстренно госпитализирована в 1-е хирургическое отделение ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва) с жалобами на кровь в стуле. Проведена колоноскопия с биопсией, диагностированы недифференцированный колит, синктерит, трещина ануса в стадии эпителизации. При гистологическом исследовании определялась клеточная инфильтрация неравномерной плотности, представленная лимфоцитами, нейтрофилами с преобладанием эозинофилов, плазматическими клетками. Рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением белков коровьего молока. В связи с повторным появлением крови в стуле 17.09.2014 госпитализирована в отделение гастроэнтерологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского.

При поступлении вес 16,2 кг, рост 108 см. Девочка астенического типа телосложения, дисгармоничного за счет недостаточной массы тела. Кожа бледная, сухая, умеренной эластичности. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные, блестящие, чистые. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, выдох не удлиннен. Границы сердца в пределах возрастной

нормы. Язык обложен желтым налетом, влажный. Живот обычной формы, равномерно участвует в акте дыхания, доступен глубокой пальпации, болезненный в эпигастрии, умеренно болезненный по ходу толстой кишки. Область ануса не изменена, розово-коричневого цвета, видимых трещин и эрозий нет.

В клиническом и биохимическом анализе крови патологии не выявлено, признаков воспаления нет. IgA к тканевой трансглутаминазе 1,5 Ед/л (норма < 10), IgG 15 Ед/л (норма < 10). Кал на кальпротектин (от 26.09.14) 22,4 мг/кг (норма 0–50). Латекс-тест на антигены *Helicobacter pylori* (от 19.09.14) отрицательный. При копрологическом исследовании: клетчатка непереваренная, крахмал внеклеточный в большом количестве, лейкоциты — 0–2 в поле зрения.

Фиброэластогастродуоденоскопия: признаки дуоденита, еунита.

Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки тощей кишки: соотношение крипта / ворсинка 1:3–1:3,5. Ворсинки с хорошо выраженной фестончатостью краев, высокими энтероцитами с хорошо выраженной щеточной каймой. Собственная пластинка с умеренной равномерной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, многочисленными нейтрофилами. Крипты с единичными митозами, в просветах — слизь.

В течение 2 нед пребывания в отделении на фоне гипоаллергенной безмолочной диеты отмечено появление оформленного самостоятельного стула без патологических примесей; прибавка массы тела составила 1 кг.

Клинический диагноз: «Поливалентная пищевая аллергия, интестинальная форма. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкого перисистирующего течения; аллергический перисистирующий ринит».

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Мальчик Д., 4 года 1 мес, находился в отделении гастроэнтерологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с 20.06.13 по 17.07.13. Ребенок поступил экстренно, по направлению участкового педиатра, с жалобами на отставание в физическом развитии, слабость, вялость, боль в животе, жидкий стул, учащающийся после приема молока и фруктов.

Наследственный анамнез отягощен: у матери сезонный аллергический риноконъюнктивит, у отца лактазная недостаточность.

Из анамнеза известно, что ребенок от десятой беременности, протекавшей с резус-конфликтом, пятых преждевременных родов путем кесарева сечения. У матери ребенка гепатит С. Масса тела при рождении 2900 г, длина тела 50 см, перенес заменное переливание крови на 2-е сут жизни. На 1-м мес жизни на фоне синдрома дыхательных расстройств перенес пневмонию (Тушинская ДГКБ, Москва). В возрасте 1 года мальчик весил 10 кг. На грудном вскармливании находился до 2 лет, прикорм в виде каш, хлеба и фруктов введен после 1 года, мясо — после 3 лет. Стул с рождения неустойчивый, с тенденцией к неоформленному; в течение всего периода кормления грудью мать диету не соблюдала. В течение последнего года отмечалось увеличение размеров живота, вырос на 5 см, в весе потерял 800 г; стул кашицеобразный, светло-коричневого цвета. Нарастала слабость, вялость, адинамия, отмечались рахитоподобные изменения костей. Наблюдался участковым педиатром нерегулярно (по желанию матери) с диагнозом: «Рахит».

При поступлении: температура тела 36,3°C, частота сердечных сокращений 110 в мин, частота дыхательных

Таблица 1. Клинический анализ крови мальчика Д.

Показатели	Период госпитального наблюдения				Норма
	20.06.13	01.07.13	08.07.13	16.07.13	
Гемоглобин, г/л	109	101	95	83	113–140
Эритроциты, $\times 10^9$	5,3	4,7	4,4	3,9	3,5–4,7
Тромбоциты, $\times 10^6$	544	688	316	309	160–390
Лейкоциты, $\times 10^6$	9,3	9,9	7,8	9,2	5–12
Нейтрофилы (п/я), %	7	6	1	2	0,5–5
Нейтрофилы (с/я), %	30	46	41	33	36–65
Эозинофилы, %	0	2	2	3	1–5
Лимфоциты, %	50	35	44	53	50
Моноциты, %	13	11	12	8	2–11
СОЭ, мм/ч	5	11	19	9	2–12

движений 22 в мин. Состояние тяжелое. Самочувствие нарушено, ребенок вялый, астенического телосложения, пониженного питания. Масса тела 11,8 кг, рост 94 см. Физическое развитие очень низкое, гармоничное. Кожный покров сухой, бледный, с землистым оттенком; отмечаются цианоз носогубного треугольника, гиперемия щек, диффузная мраморность. Выраженная венозная сеть на коже передней брюшной стенки. Пастозность голеней, стоп и верхних век. Подкожно-жировой слой выражен слабо, распределен равномерно, резко выраженная ягодичная складка. Тургор тканей и мышечный тонус снижены. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца звучные, ритмичные. Систолический шум во всех точках. Язык обложен белым налетом, больше у корня.

Живот резко увеличен в размерах в положении ребенка стоя и лежа, вздут, глубокая пальпация затруднена. Перкуторно: свободная жидкость в брюшной полости не определяется. При пальпации петли кишечника раздуты, наполнены газами, аускультативно определяется урчание. Печень у края реберной дуги, край острый, безболезненный. Селезенка не пальпируется. В отделении после клизмы стул полуоформленный, ахоличный, с жирным блеском. Дизурии нет. Ребенок в сознании, менингеальных знаков нет, плохо вступает в контакт с врачами, на осмотр реагирует негативно.

#### Данные лабораторных исследований

В течение всего периода госпитализации сохранялась гипохромная анемия, число тромбоцитов нормализовалось (табл. 1).

Таблица 2. Биохимический анализ крови мальчика Д.

Показатели	Период госпитального наблюдения				Норма
	21.06.13	26.06.13	05.07.13	15.07.13	
АЛТ, Ед/л	66	60	64	227	До 40
АСТ, Ед/л	92	99	127	279	До 40
Щелочная фосфатаза, Ед/л	112	78	87	121	До 500
Амилаза, Ед/л	35	85	49	73	17–155
Панкреатическая амилаза, Ед/л	12	20	нд	нд	До 80
ГГТ, Ед/л	39	28	30	нд	9–64
ЛДГ, Ед/л	306	281	нд	нд	125–450
Общий белок, г/л	50	49	69	68	64–86
Альбумин, г/л	20,0	27,5	нд	нд	35–50
Холестерин, ммоль/л	2,26	2,01	2,91	3,77	1,7–5,2
Билирубин общий, мкмоль/л	3,50	4,8	4,3	6,0	1,3–20,5
Глюкоза, ммоль/л	4,36	3,69	3,66	3,52	3–5,55
Железо, мкмоль/л	2,80	2,44	3,29	3,63	4,5–27,9
Трансферрин, г/л	1,18	0,97	2,3	нд	1,91–3,15
Кальций общий, ммоль/л	1,88	нд	нд	нд	2–2,7
Медь, мкмоль/л	нд	6,26	нд	нд	8–21
$\alpha_1$ -антитрипсин, г/л	нд	1,44	нд	нд	0,09–2,00

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, нд — нет данных.

**Таблица 3.** Коагулограмма мальчика Д.

Показатели	Период госпитального наблюдения		Норма
	21.06.13	26.06.13	
АЧТВ, с	35	40	35–45
Тромбиновое время, с	17,4	16,4	< 21
Протромбиновое время, с	20,0	29,3	12–14,5
Активность протромбинового комплекса (по Квику), %	37	23	70–130
МНО	1,95	2,86	0,95–1,2
Фибриноген, г/л	3,4	2,5	2,0–4,0
Этаноловый тест	Отр.	Отр.	Отр.
Антитромбин III, %	113	109	80–120
Плазминоген, %	69	67	72,9–126,9
D-димеры, мкг/л	760	618	< 240

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

**Таблица 4.** Протеинограмма мальчика Д.

Показатели	Период госпитального наблюдения		Норма
	21.06.13	26.06.13	
Альбумин, %	47,4	60,8	60,0–71,0
$\alpha_1$ -Глобулины, %	4,0	4,0	1,4–2,7
$\alpha_2$ -Глобулины, %	13,8	11,6	7,0–11,0
Гаптоглобин, г/л	1,22	нд	0,14–2,58
$\beta_1$ -Глобулины, %	6,6	5,1	6,0–9,0
$\beta_2$ -Глобулины, %	4,5	3,3	2,0–5,0
$\gamma$ -Глобулины, %	23,7	15,2	8,0–16,0
Коэффициент альбумин / глобулин	0,90	1,55	1,5–2,3

Примечание. нд — нет данных.

Несмотря на то, что с 26.06.2013 ребенок находился на безглютеновой диете, у него сохранялся синдром изолированной активности трансаминаз с тенденцией к нарастанию, определялось повышение общего белка и концентрации железа в сыворотке крови; остальные параметры без существенной динамики (табл. 2).

Изменения в коагулограмме (удлинение протромбинового времени и снижение активности протромбинового комплекса) отражают снижение белково-синтетической функции печени как проявление тяжелого течения целиакии (табл. 3).

Клинический анализ мочи без патологии, амилаза мочи 114 Ед/л (норма 0–380).

Копрологическое исследование: клетчатка перевариваемая — много, жир нейтральный — единичный, жирные кислоты — много, мыла — немного, крахмал внеклеточный — немного, слизь — немного, лейкоциты — единичные в поле зрения, эпителий цилиндрический и плоский — немного.

Серологический анализ крови (от 21.06.13): к иерсиниозу — 09 и 03 (номера антигенов к иерсиниям); тест на дизентерию Флекснера и Зонне, а также на псевдотуберкулез отрицательный.

Антитела к HCV, HAV, Hbs-ag, HBc (от 24.06.13) — результаты тестов отрицательные. IgM и IgG (от 24.06.13) к возбудителям оппортунистических инфекций (цитоме-

гавирусу, микоплазме, токсоплазме, вирусам герпеса 1-го и 2-го типа, вирусу Эпштейна–Барр, хламидиям) не обнаружены. Антитела к ВИЧ (от 27.06.13) — результат теста отрицательный.

Концентрация С-реактивного белка (от 21.06.13) 0,2 мг/л (норма 0,1–8,2); ревматоидный фактор < 8 МЕ/мл (норма 0–25), антистрептолизин-О < 200 МЕ/мл (норма 0–200); прокальцитонин 0,1 нг/мл (норма < 0,1 нг/мл);  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин 1,65 г/л, в динамике (26.06.2013) — 1,07 г/л (норма 0,50–1,20).

Антитела к трансглутаминазе (от 26.06.13): IgA 6340 (норма < 10 Ед/мл), IgG 4050 (норма < 10 Ед/мл).

Нормализация показателей белковых фракций сыворотки крови отражает эффект от проведенной интенсивной инфузионной заместительной терапии (табл. 4).

#### Результаты инструментальных исследований

УЗИ органов брюшной полости и почек (от 20.06.13 и 24.06.13): свободная жидкость не визуализируется. Повышенное газонаполнение кишечной трубки. Множественные кишечные петли диаметром до 20 мм заполненные жидким содержимым, активно перистальтируют. Поджелудочная железа обычной формы, контуры ровные, четкие. Капсула не уплотнена. Размеры: головка 8 мм, тело 8 мм, хвост 14 мм. Вирсунгов проток не расширен. Эхогенность паренхимы не изменена. Структура одно-

родная. Печень: в типичном месте, контуры ровные, четкие. Правая доля 96 мм, левая доля 45 мм. Размеры не увеличены. Нижний край острый. Эхогенность паренхимы не изменена. Сосудистый рисунок паренхимы усилен. Желчный пузырь: сокращен, не оценен. Достоверно визуализировать не удалось. Внепеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка 67×27 мм, в типичном месте, контуры ровные, четкие. Эхоструктура и эхогенность не изменены. Объемных патологических образований на момент исследования не обнаружено. Мочевой пузырь опорожнен. Почки расположены в типичном месте, контуры ровные, четкие. Кортико-медуллярная дифференцировка выражена хорошо. Паренхима почек обычной эхогенности. Полостные системы почек не расширены. Правая почка: 73×30 мм, паренхима 12 мм. Левая почка: 70×39 мм, паренхима 14 мм.

Рентгенологическое исследование органов брюшной полости (от 21.06.13): на обзорной рентгенограмме брюшной полости видны множественные уровни жидкости различной величины, видны петли кишки, раздутые газом, преимущественно расположенные в верхнем отделе брюшной полости; в кишечнике большое количество содержимого.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (от 21.06.13): патологии не выявлено.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (от 25.06.13): пищевод свободно проходим. Слизистая оболочка пищевода бледно-розового цвета, желудка — бледно-розового цвета, блестящая. Привратник округлой формы, окружен высокими складками, перистальтика активная, смыкается полностью, мышцы его резко спазмированы. Луковица двенадцатиперстной кишки обычных размеров, пустая. Слизистая оболочка бледно-розовая. Проходимость бульбодуоденального перехода свободная. В постлуковичном отделе складки несколько отечные, различной толщины, концентрично расположены; просвет кишки спазмирован, кишка извитая. Слизистая оболочка ее пестрая, отечная, ворсинчатый рисунок неравномерно усилен. В дистальном отделе двенадцатиперстной кишки, в тощей кишке нарастает отечность складок, появляется неравномерная гиперемия, отечность слизистой оболочки. В постлуковичном отделе много мутной вязкой жидкости.

Гистологическое исследование (от 26.06.13). Биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: ворсины отсутствуют, крипты глубокие, с выраженной пролиферативной активностью эпителия; покровный эпителий уплощен, обильно инфильтрирован лимфоцитами, щеточная кайма низкая; в собственной пластинке определяется обильный диффузный инфильтрат из лимфоцитов, лейкоцитов, плазмочитов. Биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка: представлена глубоким фовеолярным эпителием и мелкими прилежащими фрагментами функциональных желез; в покровно-ямочном эпителии определяется распространенная необильная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами. Заключение: атрофический дуоденит, соответствует клиническому диагнозу «Целиакия».

### Лечение и его результаты

Диета: стол индивидуальный (аглиадиновая диета) + смесь сухая для энтерального и парентерального питания, 100 мл × 4 раза. Инфузионная терапия с 21.06.13 по 27.06.13: калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид, 200 мл; пентоксифиллин, 1,0 мл; глюкоза, 150 мл; 20% альбумин, 50,0 мл; фуросемид, 1%, 1,0 мл; KCl 4%, 8,0 мл; MgSO<sub>4</sub> 25%, 1,0 мл; витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, 0,5 мл, витамин С 1%, 1,0 мл; алюминия фосфат 1/2 пакетика,

× 4 раза; симетикон, 5 мл × 4 раза; панкреатин, 10 тыс. ЕД, 1/2 капсулы, × 4 раза.

На фоне лечения отмечена положительная динамика: ребенок стал более активным, живо вступал в контакт, появился аппетит. Исчезла боль в животе, стул стал регулярным.

Прибавка в весе — 300 г за 3 нед. Вместе с тем сохранялись анемия и увеличение размеров живота. Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства.

Клинический диагноз: «Целиакия, типичная форма, активный период. Синдром изолированного повышения активности печеночных трансаминаз. Железодефицитная анемия средней степени тяжести».

### ОБСУЖДЕНИЕ

Первый клинический пример наглядно демонстрирует, что неадекватное введение прикорма, отсутствие элиминации причинно-значимых аллергенов приводит к раннему началу атопического марша. На момент обследования у ребенка уже развилась интестинальная форма пищевой аллергии в виде эозинофильного колита и респираторной аллергии. Нет сомнения в том, что невозможно создать универсальную элиминационную диету для всех детей с пищевой аллергией, но бесспорным остается факт, что эффективность лечения зависит от своевременного и полного исключения из рациона ребенка и/или кормящей матери всех причинно-значимых аллергенов [6–8]. Кроме того, тяжесть течения заболевания и, что самое главное, прогноз зависят от своевременной и полной элиминации аллергенов из пищи и быта ребенка с аллергической патологией [9–11].

Для снижения возможного риска развития аллергических реакций, особенно у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, при введении прикорма необходимо строго устанавливать сроки его назначения, соблюдать национальные традиции в питании, использовать монокомпонентные продукты промышленного производства с низкой аллергизирующей активностью [12]. В этом плане хорошо себя зарекомендовали моно- и поликомпонентные продукты торговой марки «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия): фруктовые, овощные, мясные пюре; фруктовые соки, безмолочные каши. Клинические исследования, проведенные в Научном центре здоровья детей (Москва), показали, что продукты обладают низкой иммуногенностью, не вызывают аллергических реакций, что позволяет рекомендовать их использование в питании не только как здоровых, но и детей с высоким риском развития аллергических болезней [12].

Во втором клиническом примере отчетливо видно, что неграмотное введение прикорма привело к бурной манифестации заболевания, его прогрессирующему течению и задержке физического развития. Тяжелое состояние ребенка, наличие железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, повышение активности печеночных трансаминаз, изменения в коагулограмме предполагали проведение дифференциальной диагностики с заболеваниями печени инфекционной, аутоиммунной, аутоиммунной и наследственной природы. На момент первичной госпитализации невозможно однозначно интерпретировать поражение печени, что диктует необходимость наблюдения в динамике. Важно помнить, что целиакия является широко распространенным заболеванием с весьма разнообразной, а порой — совсем нетипичной клинической картиной, маскирующей ее под различные соматические и инфекционные

болезни. При несвоевременной или неграмотной диетеапии прогноз может оказаться крайне неблагоприятным [13, 14]. При несоблюдении безглютеновой диеты у больных целиакией в 50–60 раз по сравнению с общепопуляционными показателями повышается риск развития гастроинтестинальной карциномы или лимфомы, которые развиваются у 15% больных целиакией [15, 16]. Таким образом, целиакия без адекватного лечения, помимо трофических и метаболических нарушений, представляет серьезную угрозу для жизни больных, существенно повышая риск онкологической патологии [17]. В то же время строгое соблюдение безглютеновой диеты достоверно снижает этот риск, делая его сопоставимым с таковым в популяции [18–20]. Все это диктует необходимость сохранять настороженность по целиакии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «ПРОГРЕСС».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков А.И., Усанова Е.П. Динамика эпидемиологических показателей заболеваемости органов пищеварения у детей. *Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. Мат-лы VII Конгресса педиатров России. М. 2002. С. 54–55.*
2. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. *Харьков: ИНЖЭК. 2005. 256 с.*
3. Белоусов Ю.В. Недостаточность органов пищеварения у детей: классификация, клиника, диагностика, принципы коррекции. *Современная педиатрия. 2005; 4 (9): 88–90.*
4. Сенаторова А.С. Дифференциальная диагностика синдрома мальабсорбции у детей. *Сучасна педіатрія. Проблеми та перспективи. 2007. С. 21–24.*
5. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125.*
6. Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Макарова С.Г., Лукоянова О.Л. Современная диетотерапия при аллергических заболеваниях у детей раннего возраста. *Российский аллергологический журнал. 2006; 1: 39–46.*
7. Novembre E., Verucci A. Milk allergy / intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy. 2001; 57: 105–108.*
8. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. *Pediatrics. 2003; 111 (6 Pt. 3): 1609–1616.*
9. Смирнова Г.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы детской диетологии. 2003; 1 (2): 52–59.*
10. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J. Pediatr. 2002; 141 (2): 271–273.*

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические примеры демонстрируют четкую взаимосвязь между ранней манифестацией, тяжестью клинических проявлений и возможным неблагоприятным прогнозом заболевания и адекватностью нутритивной поддержки детей. Своевременное введение правильно подобранного прикорма является залогом здоровой и полноценной жизни ребенка. Нужно помнить, что питание является одним из главных условий существования живых существ. Пища необходима не только для обеспечения организма энергией и пластическим материалом, она является важным источником регуляторных молекул и биологически активных веществ. К настоящему времени существуют убедительные доказательства того, что нарушение питания в детском возрасте увеличивает риск развития целого ряда заболеваний у взрослых.

С.Н. Иванов<sup>1</sup>, Н.В. Кухтинова<sup>2</sup><sup>1</sup> Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, Российская Федерация<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Российская Федерация

# Случай инфаркта миокарда у пятнадцатилетнего подростка без предшествующих заболеваний сердца

## Контактная информация:

Иванов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, детский врач-кардиолог кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речуновская, д. 15, тел.: +7 (923) 255-19-50, e-mail: s\_ivanov@meshalkin.ru

Статья поступила: 15.06.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Инфаркт миокарда в педиатрической практике остается весьма редким заболеванием с большим спектром причин развития, включая заболевания сердечной мышцы, коронарных сосудов, целый спектр наследственных болезней. В статье описан случай острого инфаркта миокарда у здорового подростка. Проанализированы возможные причины возникновения заболевания.

**Ключевые слова:** дети, инфаркт миокарда, факторы риска.

**(Для цитирования:** Иванов С.Н., Кухтинова Н.В. Случай инфаркта миокарда у пятнадцатилетнего подростка без предшествующих заболеваний сердца. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 408–411. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1379)

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ишемии миокарда в популяции детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет составляет 4,48% [1]. Вместе с тем случаи инфаркта миокарда у детей чрезвычайно редки и, как правило, являются последствиями либо предшествующих заболеваний сердца или коронарных сосудов [2], либо других тяжелых соматических заболеваний [3]. Заболевание может развиваться также и у здорового ребенка, занимающегося спортом [4].

Ниже описан случай развития крупноочагового инфаркта миокарда у подростка с интактной сердечной мышцей и коронарными сосудами.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик Х., возраст 15 лет, поступил в клинику Новосибирского НИИ патологии кровообращения на 3-и сут от начала заболевания для верификации диагноза «Инфаркт миокарда» и проведения интенсивной терапии.

Ребенок — первенец молодых здоровых родителей. Течение беременности осложнялось угрозой выкидыша на сроке 8 нед, отеками с 37-й нед. Роды самопроизвольные, на сроке гестации 40 нед. Ребенок появился на свет с весом 3500 г, длиной тела 53 см. При рождении состояние новорожденного оценено в 7/8 баллов по шкале Апгар. Период новорожденности протекал

S.N. Ivanov<sup>1</sup>, N.V. Kukhtinova<sup>2</sup><sup>1</sup> E.N. Meshalkin Novosibirsk Scientific Research Institute of Circulation Pathology, Russian Federation<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

## A Case of Myocardial Infarction in a Fifteen-Year-Old Patient Not Having a History of Cardiac Diseases

Myocardial infarction is an extremely rare disease in paediatrics, yet it has a broad spectrum of causes, including illnesses affecting myocardium, coronary vessels, and a whole spectrum of hereditary diseases. The article describes a case of myocardial infarction in a healthy teenager and analyzes all possible causes of the disease.

**Key words:** children, myocardial infarction, risk factors.

**(For citation:** Ivanov S. N., Kukhtinova N. V. A Case of Myocardial Infarction in a Fifteen-Year-Old Patient Not Having a History of Cardiac Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 408–411. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1379)

благоприятно, на первом году жизни мальчик наблюдался во 2-й группе здоровья в связи с резидуальными явлениями перинатального поражения центральной нервной системы, анемии легкой степени тяжести. Привит согласно национальному календарю.

В возрасте 2 лет находился на стационарном лечении по поводу синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с дисбактериозом кишечника. До настоящего заболевания это была единственная госпитализация юноши.

В препубертатном возрасте диагностировано нарушение осанки с формированием к 12 годам сколиоза грудного отдела позвоночника 1-й степени.

Ребенок занимается любительским спортом (футбол, тренажерный зал), обучается в общеобразовательной школе.

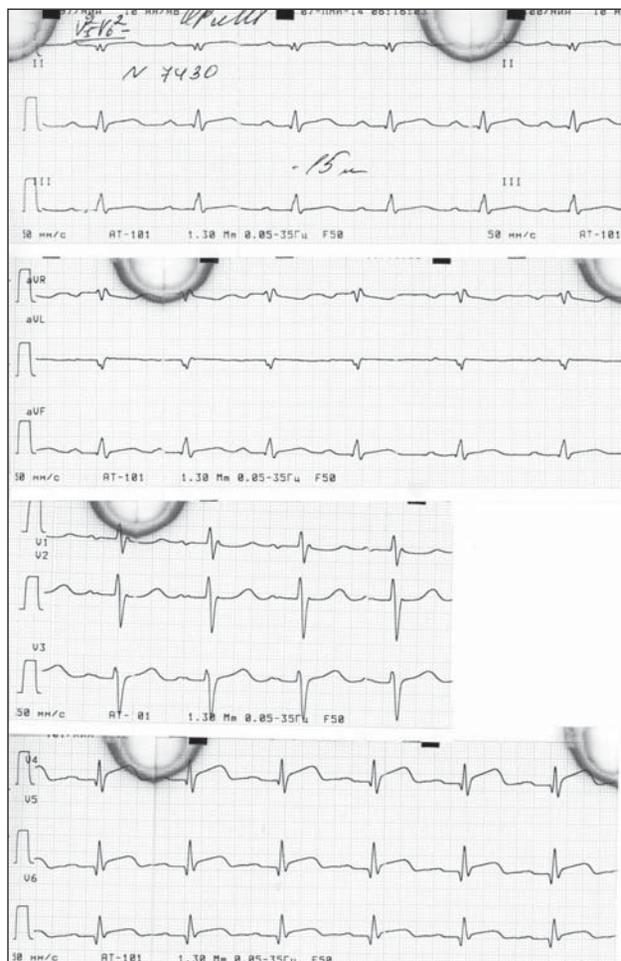
В начале апреля 2014 г. проснулся с жалобами на интенсивную сжимающую боль в области верхушки сердца с иррадиацией в левую руку. Накануне вечером играл в футбол, получил ушиб грудной клетки мячом. После самостоятельного приема валокардина и ибупрофена было отмечено кратковременное улучшение самочувствия. В связи с возобновлением интенсивной загрудинной боли ребенок был госпитализирован бригадой скорой помощи в ближайший соматический стационар с подозрением на левостороннюю внебольничную пневмонию. Однако выполненные при поступлении рентгенограмма и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки не выявили патологических изменений легочной ткани, травматических повреждений ребер, позвоночного столба. По данным электрокардиографии (ЭКГ), в отведениях I, II, AVF, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub> выявлен выраженный до 5 мм подъем сегмента ST со снижением вольтажа QRST. С диагнозом «ИБС. Острый Q-позитивный задний инфаркт миокарда с захватом боковой и передней стенок» пациент экстренно переведен в клинику Новосибирского НИИ патологии кровообращения для проведения интенсивной терапии и диагностической коронарографии.

На момент поступления общее состояние юноши расценено как тяжелое, стабильное. Частота дыхания 24/мин, частота сердечных сокращений 112 уд./мин, артериальное давление 100/60 мм рт. ст., сатурация капиллярной крови кислородом 97%. Сфера сознания была не изменена, пациент охотно вступал в контакт. При физикальном обследовании обращала на себя внимание общая бледность кожных покровов, расширение границ сердца влево до средней ключичной линии, короткий хордальный систолический шум в четвертом межреберье слева от грудины и на верхушке при сохранности общей звучности тонов. Индекс массы тела составил 19 кг/м<sup>2</sup>.

ЭКГ при поступлении в клинику подтвердила признаки коронарной недостаточности: инфаркт миокарда крупноочаговый заднебоковой стенки с захватом верхушки в острой стадии (рис. 1).

В биохимическом анализе крови в 1-е сут пребывания в специализированном стационаре: повышение активности общей креатинфосфокиназы (КФК) до 339 Ед/л (N < 270 Ед/л), КФК-МВ 128 Ед/л (N < 24 Ед/л); обнаружение тропонина Т (качественный тест, в норме должен

**Рис. 1.** Электрокардиограмма, выполненная пациенту X. при поступлении в клинику



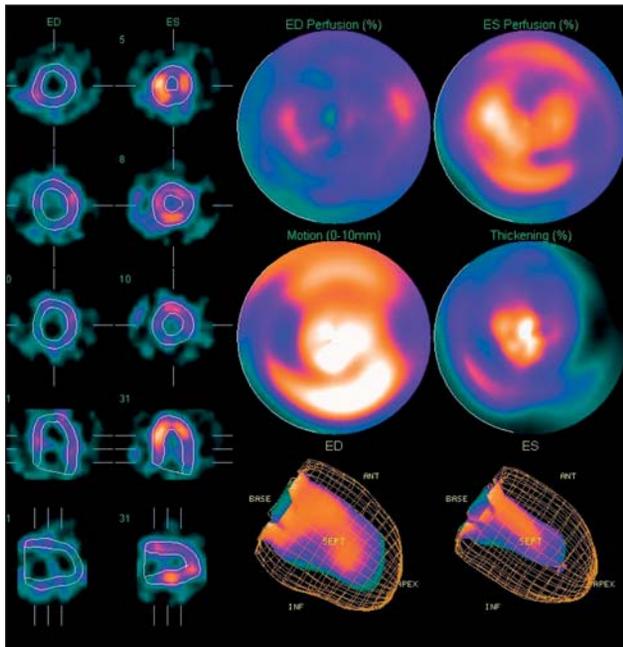
*Примечание.* Виден выраженный подъем сегмента ST со снижением вольтажа QRST в отведениях I, II, AVF, V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>.

быть отрицательным). Параметры липидного (общий холестерин, липопротеиды высокой и очень низкой плотности, триглицериды, индекс атерогенности) и агрегационного (степень повышения содержания адреналина, уровень аденозиндифосфата) профиля не выходили за пределы референсных значений.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной при поступлении, размеры полостей сердца находились в пределах нормы, стенки левого желудочка не утолщены. Достоверных зон нарушения локальной и глобальной сократимости левого желудочка не выявлено. Расчетное систолическое давление в легочной артерии не повышено. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Незначительная сепарация листков перикарда за базальными отделами задней стенки левого желудочка — 0,7 см.

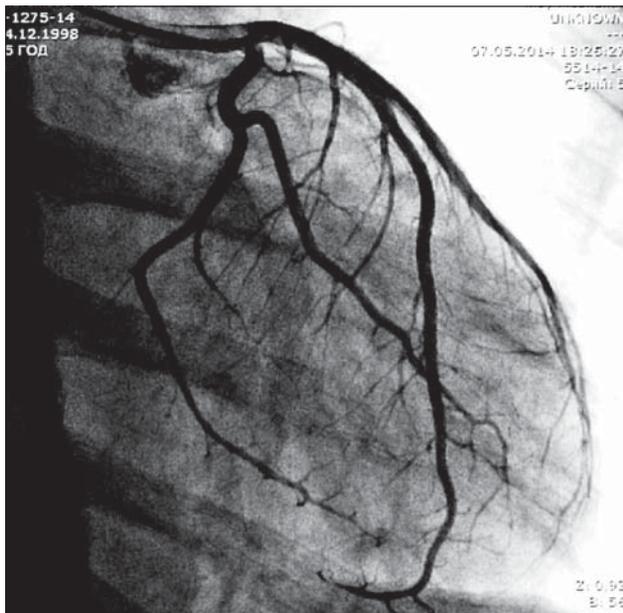
Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца подтвердила наличие протяженных зон отека интрамиокардиально и субэпикардиально в апикальных (4–6-м и 10–12-м) сегментах, зон патологического интрамурального и субэпикардиального накопления контраста, локализованного в 4–6-м сегментах, парциально в 11–13-м сегментах, на верхушке левого желудочка при снижении его продольной сократимости

**Рис. 2.** Одноэтапная ЭКГ-синхронизированная томосцинтиграфия миокарда, выполненная пациенту X.



*Примечание.* Отсутствие гомогенного окрашивания указывает на множественные мелкие участки умеренной гипоперфузии миокарда левого желудочка, более выраженные в нижнебоковой его стенке.

**Рис. 3.** Коронарография, выполненная на 3-и сут заболевания пациенту X.



*Примечание.* Левая коронарная артерия без патологии: стенозирующих изменений, аномалий развития, аневризмы, ангиоэктазии не выявлено.

до 0,5 см ( $N > 1,0$  см). По результатам одноэтапной ЭКГ-синхронизированной томосцинтиграфии миокарда, у пациента наблюдались множественные мелкие участки умеренной гипоперфузии левого желудочка, более выраженные в сегментах 5 и 11 нижнебоковой стенки (рис. 2).

Результаты коронарографии позволили исключить такие возможные причины инфаркта миокарда, как сте-

нозирующая патология, аномалии развития и аневризмы коронарных сосудов, ангиоэктазия (рис. 3).

Анализ анамнестических данных: ушиб грудной клетки во время физической нагрузки; исходно выраженный болевой синдром без подъема температуры; признаки инфаркта миокарда: изменения на ЭКГ, ЭхоКГ, а также при МРТ и сцинтиграфии; повышение активности КФК, КФК-МВ и содержания тропонина; отсутствие нарушений сердечного ритма и островоспалительных изменений в общем и биохимическом анализе крови. Результаты коронарографии позволили исключить у пациента миокардит, аномалии строения и атеросклеротические изменения коронарных сосудов и подтвердить диагноз крупноочагового инфаркта миокарда 2-го типа (вызванного транзиторным коронарospазмом).

Ребенку с первого часа после поступления назначено консервативное лечение: бисопролол по 1,25 мг/сут, периндоприл по 75 мг/сут, ацетилсалициловая кислота по 100 мг/сут, клопидогрел по 75 мг/сут, амлодипин по 1,25 мг/сут, спиронолактон по 50 мг/сут, триметазидин по 35 мг 2 раза/сут. На фоне лечения отмечена быстрая положительная динамика общего состояния, ЭКГ-параметров (интервал ST, вольтаж QRS), нормализация активности КФК-МВ, содержания тропонина Т. Пациент выписан на 12-е сут пребывания в клинике в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского кардиолога по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Острая ишемия миокарда в педиатрической практике остается весьма редким заболеванием [5]. Этиология этого состояния отличается большим спектром вероятных причин, включая болезнь Кавасаки, врожденные аномалии строения коронарных сосудов, аортоартериит, миокардит, семейную гиперхолестеринемию, наследственные артериопатии, первичные кардиомиопатии, системные васкулиты с вовлечением коронарных артерий, нефротический синдром, болезни накопления, прогерия, сепсис, опухолевые процессы, а также наркоманию [6–8]. У наблюдаемого нами пациента названные заболевания были исключены после клинического, лабораторного и инструментального обследований. У подростка отсутствовали такие факторы риска преждевременного инфаркта миокарда, как избыточная масса тела, повышенное артериальное давление, гипертрофия миокарда левого желудочка [9].

Развитие инфаркта миокарда у ребенка со структурно нормальными коронарными артериями описывается в литературе еще реже, чем состояния острой ишемии миокарда у детей. Этим фактом обусловлено отсутствие национального согласительного документа, стандарта и порядка оказания помощи детям такого профиля и, как следствие, отсутствие клинической настороженности при возникновении острой загрудинной боли у здорового ребенка. По современным представлениям, инфаркт миокарда в детском возрасте является мультифакторальным патологическим процессом, причина развития которого у конкретного больного зачастую остается нераспознанной. Как и в описанном клиническом случае, наиболее вероятными механизмами развития миокардиальной ишемии можно считать интенсивную симпа-

тическую стимуляцию в условиях физической нагрузки, прекардиального удара с последующим транзиторным коронарораспазмом [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль в области сердца у детей может стать причиной врачебных ошибок: гипердиагностики заболеваний с последующим необоснованным назначением лекарственных средств или ограничением занятий физкультурой и спортом, либо же гиподиагностики с отсутствием должного внимания к жалобе, которую расценивают как одно из проявлений вегетативной дисфункции или

заболеваний позвоночника. Ишемическая боль имеет характерные особенности: локализуется за грудиной или по левому краю грудины, носит сжимающий характер с иррадиацией в левую руку, спину, живот, четкую связь с физической нагрузкой, отсутствие быстрого и полного эффекта от приема анальгетиков.

Появление подобного симптомокомплекса у детей даже со структурно нормальным сердцем должно рассматриваться педиатром как показание к экстренному выполнению электрокардиографического исследования для исключения инфаркта миокарда с целью проведения своевременного лечения.

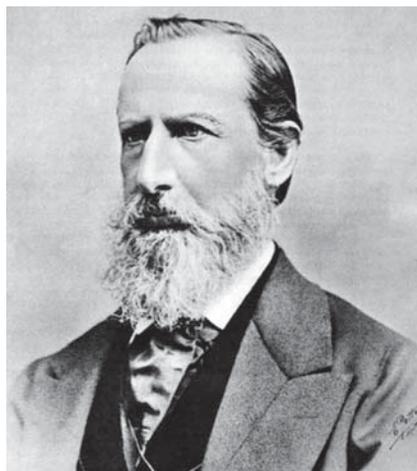
## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Масленникова Г.П. Распространенность ишемии миокарда у детей и подростков. *Вестник Оренбургского государственного университета. Спец. выпуск: Наука — Технологии — Производство — Рынок*. 2006; 13 (63): 256.
2. Kwak J., Song J., Kang I., Huh J., Lee H. Changes in Coronary Perfusion after Occlusion of Coronary Arteries in Kawasaki Disease. *Yonsei Med. J.* 2014; 55 (2): 363–369.
3. Леонтьева И.В., Царегородцева Л.В., Белозёров Ю.М., Литвинова И.С., Гуревич О.Е., Царегородцев Д.А. Инфаркт миокарда у детей: возможные причины, современные подходы к диагностике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2001; 80 (1): 32–37.
4. Yankelson L., Sadeh B., Gershovitz L., Werthein J., Heller K., Halpern P., Halkin A., Adler A., Steinvil A., Viskin S. Life-threatening events during endurance sports: is heat stroke more prevalent than arrhythmic death? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (5): 463–469.
5. Сухарева Г.Э., Лагунова Н.В., Руденко Н.Н. Острый коронарный синдром как педиатрическая проблема. *Здоровье ребенка*. 2007; 4: 77–82.
6. Леонтьева А.А., Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Подчерняева Н.С. Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Кавасаки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (6): 25–31.
7. Suryawanshi S.P., Das B., Patnaik A.N. Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Ann. Pediatr. Card.* 2011; 4: 81–83.
8. Kocabas A., Kardelen F., Akcurin G., Ertug H. Chest pain with myocardial ischemia in a child: should we think about coronary slow flow phenomenon? *Turk Kardiyol Dern. Ars — Arch. Turk. Soc. Cardiol.* 2013; 41 (7): 646–650.
9. Hosseini S.M., Kelishadi R., Lotfi N., Sabri M.R., Mansouri S. Factors influencing left ventricular hypertrophy in children and adolescents with or without family history of premature myocardial infarction. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 60.
10. Third universal definition of myocardial infarction. ESC/ACC/AHA/WHF EXPERT CONSENSUS DOCUMENT. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2551–2567.

## Из истории медицины



### Генри Нестле

Генри Нестле — отец порошкового питания для детей и основатель компании Nestle — родился 10 августа 1814 г. одиннадцатым по счету ребенком в семье франкфуртского стекольщика. В годы учебы свои знания он черпал не только из научных фолиантов, но и из практической работы: пока юноша учился искусству

фармацевтики, он сменил не меньше четырех рабочих мест. По окончании учебы 25-летний Генри решил обосноваться в швейцарском городке Веве. Здесь он устроился в аптеку. Для лучшей адаптации в общество переименовал имя на французский манер — вместо Генриха Нестля стал называться Анри Нестле.

В течение четырех лет, смешивая порошок и отпуская покупателям лакричные леденцы, Генри мечтал о собственном деле. И фортуна улыбнулась ему: в 1843 г. на деньги, одолженные у вдовствующей тетушки из Франкфурта, Нестле приобрел по сходной цене небольшое перерабатывающее производство — фабрику, склады, прилегающие поля и луга, лесопилку, пресс для переработки костей и машину для изготовления растительного масла.

Сначала Нестле налаживал выпуск фруктовых ликеров и укусов. Потом молодому предпринимателю захотелось чего-нибудь поострее — и к укусу добавились горчица. Чуть позже он начал производить газированную воду и лимонад. На этом эксперименты не закончились. Пользуясь своими познаниями в химии, Нестле приступил к изготовлению газа для уличных фонарей.

23 мая 1860 г. педантичный Генри женился на Клементин Эман, которая, к сожалению, не отличалась хорошим здоровьем и не могла стать матерью. Тем не менее Клементин охотно возилась с ребятишками, пока их мамы работали на фабрике ее мужа. Именно она и обратила внимание Генри на то, что младенцам часто не хватает материнского молока. Возможно, именно благодаря жене опытный фармацевт и химик Генри Нестле начал эксперименты с коровьим молоком, пшеничной мукой и сахаром. В 1867 г. появилась первая готовая молочная смесь для грудных детей, которая продавалась в Европе с большим успехом — «Молочная мука Анри Нестле» — порошок, легко растворимый в воде. Первым потребителем новой молочной смеси был новорожденный ребенок одной из сотрудниц предприятия Нестле. Малышу не годились в пищу ни материнское молоко, ни коровье, ни козье. Порошок Нестле просто спас ему жизнь, таким образом превосходно зарекомендовав себя.

В качестве символа Нестле выбрал графический перевод своей фамилии — птичье гнездышко, которое символизировало семью и традиции.

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1380

Д.А. Морозов<sup>1, 2</sup>, А.А. Гусев<sup>1</sup>, Е.С. Пименова<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Кисты желчных протоков: современные аспекты хирургического лечения и клиническое наблюдение редкого варианта

## Контактная информация:

Морозов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской хирургии Научного центра здоровья детей, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-13-17, e-mail: damorozov@list.ru

Статья поступила: 24.03.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Представлено описание клинического случая у ребенка 2 лет 4 мес с периодически возникающими жалобами на боль в животе. При проведении исследований (3D магнитно-резонансная холангиопанкреатография) диагностирована киста холедоха 4-го типа. Показанием для оперативной коррекции явилось наличие врожденного порока желчевыводящих путей, периодических приступов боли, наличие конкрементов в протоках, опасность озлокачествления ткани кисты в последующем, ее разрыва а также развития холангита, панкреатита. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность современных методов диагностики и визуализации, позволяющих верно оценить необходимые объем и тактику хирургической коррекции. Описаны этапы оперативного лечения. В послеоперационном периоде состояние ребенка характеризовалось положительной динамикой, швы сняты на 11-е сут, заживление ран первичное, без признаков острого воспаления. Жалоб на боль в животе, повышение температуры тела не было.

**Ключевые слова:** киста холедоха, сегментарное расширение, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, врожденный порок, хирургия, дети.

(Для цитирования: Морозов Д. А., Гусев А. А., Е. С. Пименова. Кисты желчных протоков: современные аспекты хирургического лечения и клиническое наблюдение редкого варианта. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 412–415. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1380)

## ВВЕДЕНИЕ

Кисты желчных протоков впервые описаны в 1723 г. и с тех пор подвергаются постоянному изучению, классифицированию и лечению. В последние годы, в т.ч. по причине разработки нового диагностического оборудования, интерес к этой форме патологии возрос. Учитывая невысокую частоту встречаемости (1:100 000–1:150 000 новорожденных) [1, 2], а также возможную малигнизацию в будущем [1, 2], определение согласованного подхода к диагностике и лечению различных типов кист холедоха крайне важно.

Кисты желчного протока составляют не более 1% всех доброкачественных заболеваний желчных путей. Встречаются чаще у детей и женщин. В детском возрасте выявляются 80% всех кист желчных протоков [1]. Заболевание наиболее распространено в Восточной Азии. Так, на долю Японии приходится более 50% описанных в литературе случаев. За редкими исключениями, основой лечения является их полное удаление для предотвращения осложнений, связанных, в т.ч. с озлокачествлением [2, 3].

Технические достижения в области лапароскопии, а также совершенствование хирургических навыков

D.A. Morozov<sup>1, 2</sup>, A.A. Gusev<sup>1</sup>, E.S. Pimenova<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Bile Duct Cysts: Modern Aspects of Surgical Treatment and Clinical Observation of a Rare Case

The article presents a description of a clinical case in a two-year-old-and-four-month child suffering occasional abdominal pain. An examination (3D magnetic resonance cholangiopancreatography) revealed a choledoch duct cyst type 4. An inborn malformation of bile ducts, occasional pain, presence of concretions in ducts and the possibility of malignification and rupture of the cyst in the aftermath, as well as development of cholangitis and/or pancreatitis, served as indications for the surgery. The clinical example shown above demonstrates the high efficacy of today's diagnosis and visualization methods, which allow doctors to properly estimate the required scale and strategy of a surgery. The article also describes stages of the surgery. During the post-surgery period, the child showed positive dynamics, the stitches were taken out on the 11th day, the wounds healed per primam, not showing any signs of acute inflammation. No abdominal pain or body temperature fluctuations occurred.

**Key words:** choledoch duct cyst, segmental distension, magnetic resonance cholangiopancreatography, inherent defect, surgery, children.

(For citation: Morozov D. A., Gusev A. A., Pimenova E. S. Bile Duct Cysts: Modern Aspects of Surgical Treatment and Clinical Observation of a Rare Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 412–415. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1380)

увеличивают интерес к малоинвазивному лечению этой серьезной патологии. Вместе с тем оптимизация результатов лечения зависит от тщательности предоперационного обследования и выбора тактики соответствующего вмешательства. В настоящее время организована работа по повышению качества оценки, улучшению классификации и ведению больных с кистами желчного протока.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка А. в возрасте 2 лет 4 мес поступила в клинику с жалобами на периодическую приступообразную боль в животе. Из анамнеза известно, что год назад появилась боль в правом подреберье. В течение всего года боль время от времени повторялась, длилась 7–10 сут. Мама самостоятельно давала ребенку дротаверин, без эффекта. В сентябре 2013 г. по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии поставлен диагноз: «Киста холедоха». Ребенок был в плановом порядке госпитализирован.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, температура тела 36,6°C, девочка активна. Вес 14,6 кг, рост 91 см. Кожный покров и слизистые оболочки чистые. Лимфатическая, костная система без видимой патологии. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Органы кровообращения: тоны сердца звучные, ритмичные. Мочеполовая система сформирована по женскому типу, дизурии нет. Нервная система: менингеальные признаки отсутствуют.

Для определения типа имеющейся кисты и анатомических взаимоотношений были проведены следующие исследования.

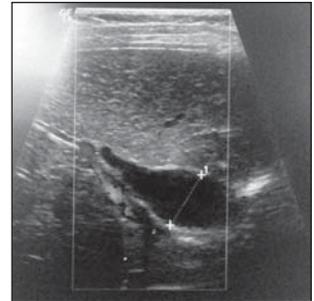
- **УЗИ (печень).** Размер левой доли — 55 мм (норма), правой — 80 мм — увеличена (норма 72–73 мм). Контур ровный, эхогенность повышена, паренхима неоднородная, внутривнутрипеченочные желчные протоки не расширены, ангиоматозные трансформации не визуализируются, общий желчный проток расширен неравномерно, максимальный диаметр 9 мм (рис. 1). Печеночные вены не изменены, кровоток трехфазный.
- **УЗИ (поджелудочная железа):** головка — 14 мм (норма); тело — 11 мм (норма), хвост — 14 мм (норма); паренхима однородная; эхогенность нормальная; стенки сосудов не уплотнены; вирсунгов проток не расширен;
- **3D магнитно-резонансная холангиопанкреатография:** МР-картина кисты холедоха, множественных

расширенных внутрипеченочных желчных протоков (тип 4); холедохолитиаз; признаки дискинезии желчевыводящих путей (рис. 2).

На основании данных анамнеза, результатов инструментальных и лабораторных исследований был разработан план коррекции порока с иссечением кисты холедоха и наложением холедохоюноанастомоза по Ру.

Первым этапом выполнена диагностическая лапароскопия, в ходе которой было установлено наличие воспалительного рубцово-спаечного процесса в подпеченочном пространстве, в результате чего было принято решение о конверсии и выполнении поперечной верхней правосторонней лапаротомии. Осуществлен адгезиолизис в подпеченочном пространстве, мобилизована толстая кишка, желчный пузырь. Последний имел размер 7×3 см и был «отключен» до пузырного протока — изогнутого, деформированного. Киста холедоха размером до 7×4×5 см покрыта спайками различной степени зрелости, фиксирована к желудку, салнику, толстой кишке. Выполнен адгезиолизис (рис. 3). Обнаружено, что треть кисты расположена внепеченочно. Ввиду этого диссекция кисты по наружной стенке выполнена лишь частично, затем киста вскрыта (рис. 4), получена желчь, выполнена демукозация дистального отдела

**Рис. 1.** Ультразвуковое исследование желчных путей с визуализацией расширения общего желчного протока

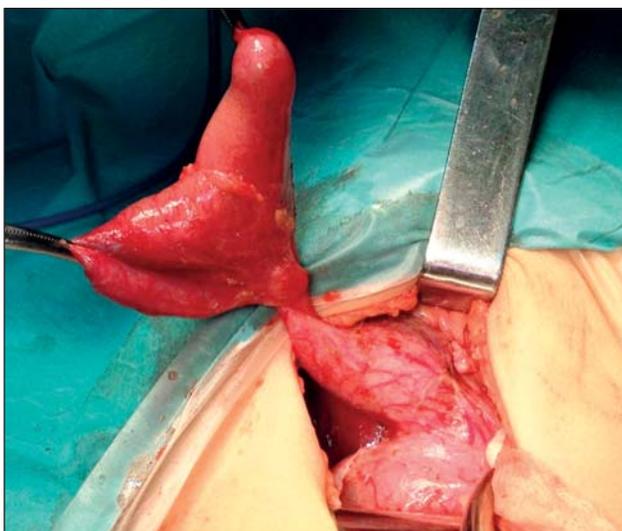


**Рис. 2.** 3D магнитно-резонансная холангиопанкреатография



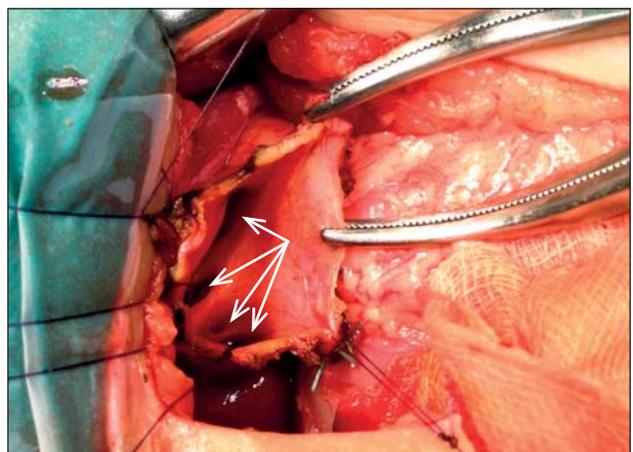
*Примечание.* Метка расположена на кисте холедоха, в которую впадает множество желчных протоков (отмечены стрелками).

**Рис. 3.** Интраоперационная картина: выполнена диссекция желчного пузыря и частично кисты холедоха



*Примечание.* Внешне ничто не указывает на сложный вариант желчных коммуникаций с кистозно-измененным холедохом.

**Рис. 4.** Интраоперационная картина: визуализируется вскрытая киста холедоха

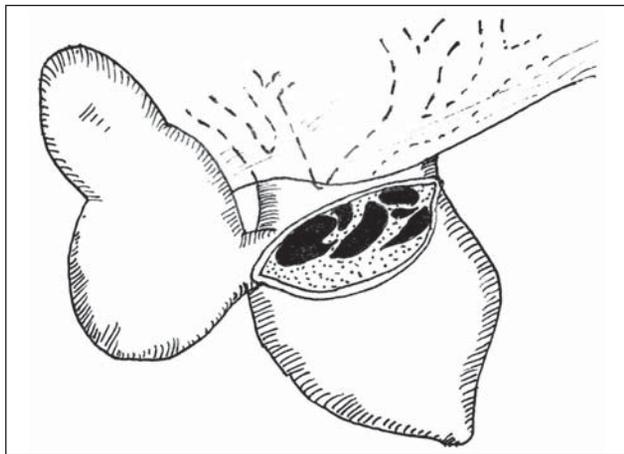


*Примечание.* Вместо правого и левого печеночного желчного хода в полость кисты впадает множество протоков разного диаметра (отмечены стрелками). Техническая проблема — создание «площадки» для последующего анастомозирования с кишкой вокруг данных желчных ходов.

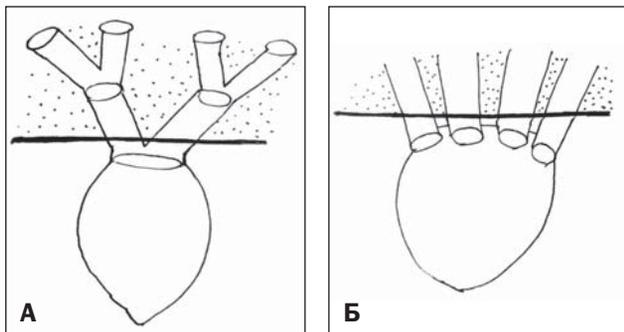
до входа в двенадцатиперстную кишку, проход перевязан и прошит. Слизистая оболочка коагулирована. После этого выполнена холецистэктомия, а проксимальная часть кисты обработана смешанно — по наружной стенке и с использованием демуккозаци по Lilly. При ревизии найдено множество слепков протоков из компонентов желчи, они удалены, протоки санированы. Очень важно, что в полость кисты, расположенную внутривнутрипеченочно, открывалось 3 протока диаметром до 15 мм и дополнительно 6 протоков диаметром до 5–6 мм. Анатомия расположения желчных протоков нарушена (рис. 5, 6). Киста резецирована в пределах патологических тканей и возможностей, определяемых впадением желчных ходов. Общий диаметр «площадки» (место в печени), куда вшивается кишка, составил 3 см. Отступив на 10 см от связки Трейца, выполнили мобилизацию и пересечение тощей кишки, сформировали петлю, которую провели в окно мезоколон к подпеченочному пространству, и узловыми непрерывными швами сформировали холедохоюноанастомоз на длинной петле. Проведена проверка на герметичность (при осмотре после наложения швов желчь не вытекает в брюшную полость). Пройдемность кишечника восстановлена еюноанастомозом по Ру однорядным непрерывным кишечным швом по Матешуку–Пирогову. К подпеченочному пространству подведен дренаж, и стенка брюшной полости послойно зашита наглухо.

В послеоперационном периоде состояние ребенка с положительной динамикой, швы сняты на 11-е сут, заживление ран первичное, без признаков острого вос-

**Рис. 5.** Схема редкого варианта кисты холедоха: впадение разнокалиберных желчных ходов непосредственно в кисту (передняя стенка кисты на рисунке рассечена)



**Рис. 6.** Схематичное изображение «типичного варианта» кисты холедоха (А) и установленного редкого варианта патологии у пациентки А (Б).



паления. Жалобы на боль в животе, повышение температуры тела отсутствовали.

Ребенок поставлен на контроль (проведение контрольных УЗИ, эзофагогастродуоденоскопии, при необходимости — магнитно-резонансной холангиопанкреатографии), рекомендованы ежегодные катамнестические госпитализации для проведения контрольных обследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие кист желчного протока связано как с врожденными, так и с приобретенными (в результате рефлюкса ферментов поджелудочной железы в желчные пути) факторами. Существует несколько предположений об этиологии этой формы патологии протока. Так, например, считают, что развитие кисты холедоха происходит в результате врожденной аномалии панкреатобилиарного перехода, возникающей во время внутриутробного развития желчного протока. В результате этого происходит рефлюкс панкреатического секрета в желчные протоки, способствуя возникновению их воспаления, эктазии и в итоге — расширению протоков. Вместе с тем врожденная аномалия панкреатобилиарного перехода наблюдается у 21–90% больных с кистой желчных протоков, что предполагает наличие других или дополнительных этиологических факторов [3–5]. Кроме того, аномалии панкреатобилиарного перехода развиваются в кисты желчного протока. Это позволяет говорить о наличии других или дополнительных этиологических факторов [4–6]. Приводятся данные о связи возникновения кист желчного протока с дисфункцией сфинктера Одди [3], неполным или частичным удвоением поджелудочной железы [7], наследственными факторами [8], а- или гипоганглиозом в дистальной части шейки кисты [9].

## Классификация кист желчного протока

Кисты желчного протока классифицируют по критериям местоположения, степени и формы кистозной аномалии. В настоящее время наиболее часто используют классификацию Алонсо–Лей [10] в модификации Т. Todani и соавт. [11], которая включает в себя как кисты вне- и внутривнутрипеченочных желчных протоков, так и варианты болезни Кароли. В классификации выделяют следующие типы:

- тип Ia — кисты холедоха (общего желчного протока);
- тип Ib — сегментарное расширение общего желчного протока;
- тип Ic — диффузное или цилиндрическое расширение общего желчного протока;
- тип II — дивертикулы внепеченочных желчных протоков;
- тип III — холедохоцеле;
- тип IVa — множественные кисты внутри- и внепеченочных желчных протоков;
- тип IVb — множественные кисты внепеченочных желчных протоков;
- тип V — кисты внутривнутрипеченочных желчных протоков (болезнь Кароли и синдром Кароли).

Указанная классификация кист желчного протока очень важна, поскольку наиболее четко указывает на направление клинико-диагностических и хирургических мероприятий [12].

## Клиническая картина

Пациенты с кистами желчевыводящих путей обычно жалуются на периодическую боль в эпигастральной области или правом подреберье, лихорадку и желтуху. Клиническая картина у пациентов разного возраста различается. Родителей детей до 2 лет чаще беспокоит

желтуха, взрослых — абдоминальная боль, диспепсия и желтуха [2, 13]. Большую часть диагнозов устанавливают в детском возрасте, однако присутствие таких симптомов у взрослого человека должно вызвать подозрение на наличие кисты и связанную с ней возможность злокачественного процесса. У взрослых также возможно одновременное течение патологических процессов в гепатобилиарной и поджелудочной области, что может осложнить оценку и диагностику заболеваний [14–16]. У 80% неоперированных взрослых возникают осложнения в виде холедохо- и гепатиколитиаза, калькулезного холецистита, панкреатита, внутривеночных абсцессов, цирроза печени, портальной гипертензии и даже холангиокарциномы [17, 18].

### Инструментальная диагностика

Компьютерная и магнитно-резонансная томография обеспечивают детальность визуализации желчных протоков, кист и окружающих тканей и являются дополнением к УЗИ. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография становится все более используемым методом диагностики, поскольку является малоинвазивным методом исследования по сравнению с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией. Увеличение частоты использования магнитно-резонансной томографии связано и с хорошими результатами визуализации и высоким разрешением изображения, сравнимым или превосходящим результаты визуализации при обычной холангиографии [19]. Преимуществом же эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии является возможность выполнения диагностической биопсии (и получения соскобов) у пациентов с подозрением на малигнизацию, а также

возможность выполнения декомпрессии желчевыводящих путей у больных холангитом.

### Прогноз

Исключение малигнизации у пациентов с кистами желчных протоков крайне важно, т.к. заболеваемость гепатобилиарными злокачественными опухолями у этой категории больных составляет от 2,5 до 28% [20, 21]. Холангиокарцинома является наиболее распространенным злокачественным осложнением кист желчных протоков: риск ее развития у пациентов с кистами желчных протоков в 20–30 раз выше, чем в общей популяции [21, 22]. При этом риск развития злокачественного процесса увеличивается у пациентов с кистами типов 1 или 4 [22]. Важно отметить, что возникновение злокачественного процесса не ограничено областью самой кисты, но относится ко всей гепатобилиарной и панкреатической протоковой системе и остается на высоком уровне даже после резекции по прошествии 8–21 года [22].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с кистами желчных протоков до проведения хирургического вмешательства требуют тщательного исследования состояния гепатобилиарной системы. Это необходимо для определения характера и типа заболевания, четких топографо-анатомических взаимоотношений панкреатобилиарной зоны, наличия возможных осложнений, включая злокачественный процесс. Хотя результаты хирургического вмешательства, как правило, хорошие, рецидивы или риск развития злокачественных опухолей подчеркивают важность соответствующего первоначального обследования и лечения, а также позволяют составить долгосрочный прогноз.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Saxena R., Pradeep R., Chander J., Kumar P., Wig J.D., Yadav R.V., Kaushik S.P. Benign disease of the common bile duct. *Brit. J. Surg.* 1988; 75: 803–806.
- Edil B.H., Cameron J.L., Reddy S., Lum Y., Lipsett P.A., Nathan H., Pawlik T.M., Choti M.A., Wolfgang C.L., Schulick R.D. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institutional experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206: 1000–1008.
- Craig A.G., Chen L.D., Saccone G.T., Chen J., Padbury R.T., Toouli J. Sphincter of Oddi dysfunction associated with choledochal cyst. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16: 230–234.
- Komi N., Takehara H., Kunitomo K., Miyoshi Y., Yagi T. Does the type of anomalous arrangement of pancreaticobiliary ducts influence the surgery and prognosis of choledochal cyst? *J. Pediatr. Surg.* 1992; 27: 728–731.
- Nagata E., Sakai K., Kinoshita H., Hirohashi K. Choledochal cyst: complications of anomalous connection between the choledochus and pancreatic duct and carcinoma of the biliary tract. *World J. Surg.* 1986; 10: 102–110.
- Ленюшкин А.И., Туманян Г.Т. Клинико-диагностические аспекты и тактика лечения кист желчевыводящих путей в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 4 (3): 34–39.
- Matsumoto Y., Fujii H., Itakura J., Matsuda M., Yang Y., Nobukawa B., Suda K. Pancreaticobiliary maljunction: pathophysiology and clinical aspects and impact on biliary carcinogenesis. *Langenbacks Arch. Surg.* 2003; 388: 122–131.
- Lane G.J., Yamataka A., Kobayashi H., Segawa O., Miyano T. Different types of congenital biliary dilatation in dizygotic twins. *Pediatr. Surg. Int.* 1999; 15: 403–404.
- Kusunoki M., Saitoh N., Yamamura T., Fujita S., Takahashi T., Utsonomiya J. Choledochal cysts. Oligoganglionosis in the narrow portion of the choledochus. *Arch. Surg.* 1988; 123: 984–986.
- Alonso-Lej F., Rever W.B., Jr, Pessagno D.J. Congenital choledochal cysts, with a report of 2, and an analysis of 94 cases. *Int. Abstr. Surg.* 1959; 108: 1–30.
- Todani T., Watanabe Y., Toki A., Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal structure. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10: 340–344.
- Bismuth H., Krissat J. Choledochal cystic malignancies. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (Suppl. 4): 94–98.
- Соколов Ю.Ю. Диагностика и лечение дуоденопанкреатобилиарных аномалий у детей. Автореферат дис ... докт. мед. наук. М. 2002. 41 с.
- Gigot J.F., Nagorney D.M., Farnell M.B., Moir C., Ilstrup D. Bile duct cysts in adults: a changing spectrum of presentation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 1996; 3: 405–411.
- Nicholl M., Pitt H.A., Wolf P., Cooney J., Kalayoglu M., Shilyansky J., Rikkers L.F. Choledochal cysts in Western adults: complexities compared to children. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8: 245–252.
- Visser B.C., Suh I., Way L.W., Kang S.M. Congenital choledochal cysts in adults. *Arch. Surg.* 2004; 139: 855–862.
- Tadokoro H., Takase M. Recent advances in choledochal cysts. *Open J. Gastroenterol.* 2012; 2: 145–154.
- Nagorney D.M., McIlrath D.C., Adson M.A. Choledochal cysts in adults: clinical management. *Surgery.* 1984; 96: 656–663.
- Fulcher A.S., Turner M.A. MR cholangiopancreatography. *Radiol. Clin. North Am.* 2002; 40: 1363–1376.
- Fieber S.S., Nance F.C. Choledochal cyst and neoplasm: a comprehensive review of 106 cases and presentation of two original cases. *Am. Surg.* 1997; 63: 982–987.
- Flanigan P.D. Biliary cysts. *Ann. Surg.* 1975; 182: 635–643.
- Soreide K., Korner H., Havnen J., Soreide J.A. Bile duct cysts in adults. *Brit. J. Surg.* 2004; 91: 1538–1548.

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1381

Е.А. Рославцева<sup>1, 2</sup>, Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Цимбалова<sup>1</sup>, А.О. Анушенко<sup>1</sup>, А.С. Потапов<sup>1, 2</sup>, М.М. Лохматов<sup>1, 2</sup>, И.Л. Чащина<sup>1</sup>, М.Д. Бакрадзе<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроноподобным заболеванием

## Контактная информация:

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: roslavceva@nczd.ru

Статья поступила: 23.12.2014 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Трихогепатоэнтеральный синдром (син. синдромная, фенотипическая диарея, SD/THES) — редкое врожденное заболевание с преимущественным поражением кишечника. Причиной его развития являются мутации генов SKIV2L или TTC37. Характеризуется внутриутробной гипотрофией, тяжелой хронической диареей с дебютом в младенческом возрасте, характерными чертами лица и особенностями роста волос, иммунными нарушениями. Приводятся данные о двух пациентах с трихогепатоэнтеральным синдромом, осложненным кроноподобным заболеванием. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома и его осложнения в виде кроноподобного заболевания описываются в российской медицинской литературе впервые.

**Ключевые слова:** синдром мальабсорбции, кишечная недостаточность; парентеральное, энтеральное питание; трихогепатоэнтеральный синдром, синдромная (фенотипическая) диарея.

(Для цитирования: Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О., Потапов А.С., Лохматов М.М., Чащина И.Л., Бакрадзе М.Д. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроноподобным заболеванием. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 416–421. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1381)

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные диарейные заболевания (Congenital Diarrheal Disorders, CDDs) представляют серьезную проблему педиатрической гастроэнтерологии в связи с их редкостью, крайней тяжестью течения, сложностью диагностики и ведения больных. Генетические основы этой группы болезней в настоящее время в основном расшифрованы, а в ряде случаев разработано патогенетическое (преимущественно диетическое) лечение. Выделяют 4 группы врожденных диарей, вызванных нарушениями:

- абсорбции или транспорта пищевых веществ и электролитов;
- дифференцировки энтероэндокринных клеток;
- интестинального иммунного ответа;
- дифференцировки и поляризации энтероцитов [1].

Трихогепатоэнтеральный синдром (син. синдромная, фенотипическая диарея, Syndromic Diarrhea/Trichohepato-Enteric Syndrome, SD/THES) принадлежит к последней группе. Синдром связан с мутациями в генах TTC37 (5q15) или SKIV2L (6p21.3). Синдром характеризуется пятью основными симптомами: тяжелой диареей, кото-

Е.А. Roslavtseva<sup>1, 2</sup>, Т.Э. Borovik<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Tsimbalova<sup>1</sup>, А.О. Anushenko<sup>1</sup>, А.С. Potapov<sup>1, 2</sup>, М.М. Lokhmatov<sup>1, 2</sup>, И.Л. Chashchina<sup>1</sup>, М.Д. Bakradze<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Cases of Trichohepatoenteric Syndrome (Syndromic Diarrhea) with Underlying Crohn's Disease

Tricho-hepato-enteric syndrome (syndromic, phenotypic diarrhea, SD/THES) is a rare inborn disease, which affects bowels. It is caused by the mutation of genes SKIV2L or TTC37. Manifestations include intrauterine hypotrophy, severe chronic diarrhea, which starts in infancy, characteristic facial features and hair growth abnormalities, immune disorders. There are data on two patients dealing with tricho-hepato-enteric syndrome with underlying Crohn's disease. This is the first description of cases of aggravated tricho-hepato-enteric syndrome ever found in Russian medical literature.

**Key words:** malabsorption syndrome, intestinal failure; parenteral, enteral nutrition; tricho-hepato-enteric syndrome, syndromic (phenotypic) diarrhea.

(For citation: Roslavtseva E.A., Borovik T.E., Tsimbalova E.G., Anushenko A.O., Potapov A.S., Lokhmatov M.M., Chashchina I.L., Bakradze M.D. Cases of Trichohepatoenteric Syndrome (Syndromic Diarrhea) with Underlying Crohn's Disease. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 416–421. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1381)

рая начинается с первых месяцев жизни и приводит к зависимости от парентерального питания (кишечной недостаточности); лицевым дизморфизмом; нарушением роста волос; иммунными нарушениями; внутриутробной задержкой роста плода.

Ниже представлено описание двух случаев трихогепатоэнтерального синдрома, осложненного кроноподобным заболеванием, у детей, наблюдавшихся в клинике Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

#### Пациент И. Б., дата рождения 15.10.2003

Мальчик наблюдается в НЦЗД с шестимесячного возраста.

#### Анамнез

Ребенок от молодых, здоровых родителей; брак неродственный, мальчик от первой беременности; на 36-й нед гестации диагностированы гипотрофия плода, признаки фетоплацентарной недостаточности. Роды на 40-й нед путем кесарева сечения. Вес при рождении 2200 г, рост 46 см. После рождения выявлены врожденные пороки сердца: дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, стеноз аорты, недостаточность аортального клапана.

С первых суток жизни — неустойчивый стул, в 2 мес отменено грудное вскармливание, получал низколактозную смесь, соевую смесь, без эффекта. Отмечены прогрессивное снижение аппетита, остановка весовой кривой, с 2,5 мес жизни — профузная диарея с одновременной потерей массы 300 г, гемоколит. Госпитализирован в ДКБ № 38 г. Москвы в тяжелом состоянии по причине эксикоза, гипотрофии III ст., интоксикации. Диагноз: «Сепсис, двусторонняя пневмония, врожденный порок сердца, экссудативная энтеропатия». Отмечено снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Получал массивную антибактериальную терапию, парентеральное питание; несмотря на проводимое лечение, периодически возникала профузная диарея, в весе не прибавлял.

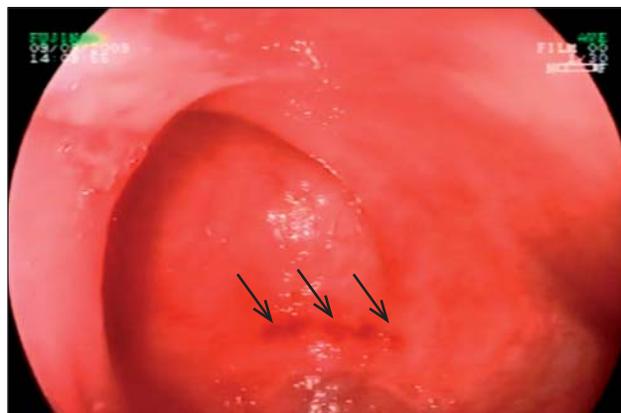
#### При поступлении

В возрасте 6 мес переведен в диагностическое отделение НЦЗД с массой 3500 г. Стул — 10–12 раз/сут, водянистый, со слизью, зеленью. Аппетит резко снижен, эксикоз III ст. Проводилась массивированная антибактериальная терапия в условиях полного парентерального питания. Через 2 нед после поступления начато дробное кормление смесью на основе гидролизата белка. На фоне лечения явления сепсиса купировались, однако стул оставался неустойчивым, до 8 раз/сут. Объем питания — не более 400–500 мл/сут. Диагноз трихогепатоэнтерального синдрома был подтвержден обнаружением мутации гена *TTC37* (генетическое тестирование выполнено в Германии, University of Munich).

В возрасте 6 лет — эпизод гемоколита с резкой потерей массы тела.

При колоноскопии: слизистая оболочка поперечноободочной кишки отечная, гиперемированная, сосудистый рисунок фрагментирован, складки утолщены, отечные, тонус кишки снижен. Просвет нисходящей кишки сужен за счет отека; отмечается пристеночное наложение вязкой белесоватой слизи, чередование нормальной слизистой оболочки с резко отечной, гиперемированной, с глубокими язвенными дефектами в виде «следов улитки» от 2 до 15 мм. Складки нисходящей кишки отечные, эластичность их снижена; кишка ригидная. Просвет сигмовидной кишки сужен за счет отека. Просвет прямой кишки сохранен, отмечено умеренное количество слизи;

**Рис. 1.** Колоноскопическая картина у пациента И.Б. в возрасте 6 лет: активный колит, видны продольные трещины слизистой оболочки толстой кишки (стрелки)



слизистая оболочка отечная, гиперемированная, с множеством афт до 2 мм, покрытых фибрином и щелевидной язвой с неглубоким дном, покрытой фибрином, до 12 мм в диаметре; сосудистый рисунок не визуализируется; складки отечные, эластичность их снижена; кишка ригидная; маргинальные столбы отечные (рис. 1).

На основании результатов биопсии слизистой оболочки толстой кишки диагностирована болезнь Крона. Назначено полное парентеральное питание, препараты глюкокортикоидов, курсовое введение моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб), что давало непостоянный эффект.

#### Результаты обследования в возрасте 11 лет

УЗИ органов брюшной полости (09.10.2014): признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени. УЗИ сердца (09.10.2014): врожденный порок сердца, комбинированный порок аортального клапана. Эзофагогастродуоденоскопия (15.10.2014): терминальный эзофагит, антрум-гастрит, дуоденит, еунит.

#### Диагноз

Синдром мальабсорбции: трихогепатоэнтеральный синдром (синдромная диарея). Кишечная недостаточность. Кроноподобное заболевание. Белково-энергетическая недостаточность питания тяжелой степени. Железодефицитная анемия тяжелой степени. Врожденный порок сердца: комбинированный порок аортального клапана. Грубая задержка психоречевого развития.

#### Лечение

Домашнее полное парентеральное питание смесью 3 в 1 (СМОФКабивен центральный, Фрезениус Каби, Германия), 986 мл ежедневно, за 10 ч, в/в капельно + парентерально смесь минеральных веществ + жирорастворимые витамины (10 мл), водорастворимые витамины (10 мл). Минимальное энтеральное питание смесью на основе смеси аминокислот (500 мл/сут), препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), 30 мл, ректальная суспензия) — ежедневно, 5-АСК по 500 мг *per os* ежедневно.

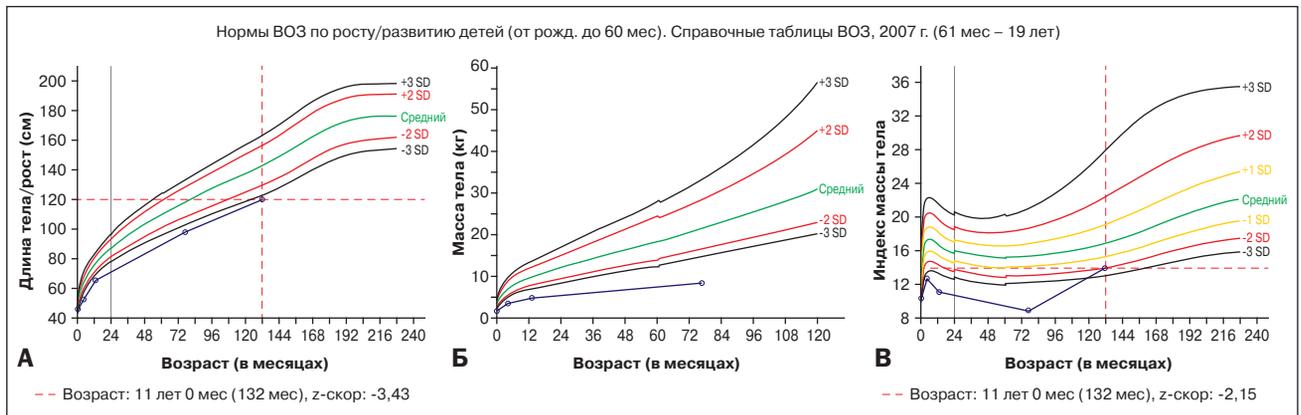
На рис. 2 представлены темпы физического развития пациента.

#### Пациент А. Б., дата рождения 06.08.2008

#### Анамнез

Мальчик от физиологически протекавшей беременности; брак неродственный; роды самостоятельные на 42-й нед. Вес при рождении 2600 г, рост 50 см.

**Рис. 2.** Показатели физического развития больного И.Б. с рождения до 11 лет, SDS



Примечание. А — рост/возраст, Б — масса тела/возраст, В — индекс массы тела/возраст. Референсные значения рассчитаны с помощью программы WHOAnthroPlus (официальная программа Всемирной организации здравоохранения).

Впервые госпитализирован по месту жительства в двухмесячном возрасте с диареей до 15 раз/сут с диагнозом «Дистрофия по типу гипотрофии. Дисбактериоз кишечника». Получал лечение: безлактозная смесь, смесь на основе гидролизата белка, антибактериальная терапия, пробиотики, сорбенты, панкреатические ферменты, в/в иммуноглобулины, с непостоянным эффектом.

**Рис. 3.** Пациент А.Б. в возрасте 4 лет



Примечание. А, Б — внешний вид, В — пятна «кофе с молоком».

фический язвенный колит высокой активности. Синдром мальабсорбции. Задержка физического моторного развития». При колоноскопии обнаружены признаки эрозивно-язвенного колита с множественными полипами. Назначен сульфасалазин 250 мг/сут, который в последующем был отменен в связи с нарастающей тромбоцитопенией.

#### При поступлении

В возрасте 2 лет 9 мес ребенок был впервые обследован в НЦЗД. Поступил в тяжелом состоянии с выраженным синдромом мальабсорбции, гипотрофией (вес 6,8 кг — дефицит массы 45%; рост 76 см), диареей, электролитными нарушениями, анемией, высокими показателями воспалительной активности (лейкоцитоз, высокая СОЭ, анемия — гемоглобин 71 г/л), тромбоцитопенией ( $61 \times 10^9/\text{л}$ ). Зафиксированы особенности фенотипа: лицевые аномалии, нарушения роста волос, гиперпигментация кожи по типу «кофе с молоком», мышечная гипотония (рис. 3), отставание в психомоторном развитии (рис. 4), аномалии роста волос (рис. 5).

При колоноскопии: распространенный эрозивно-язвенный колит (рис. 6). Гистологическое исследование биоптатов толстой кишки продемонстрировало признаки массивного воспаления слизистой оболочки, что не позволяло исключить болезнь Крона. При эзофагогастроуденоскопии: гастрит, дуоденит, еюнит. Биопсия тощей кишки: гистологическая картина субатрофического еюнита с гиперплазией крипт (рис. 7).

#### Диагноз

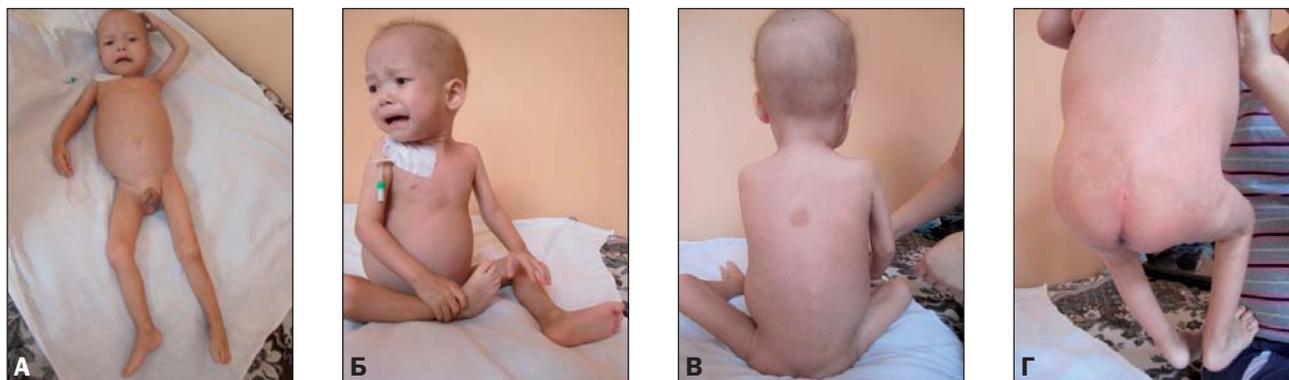
Ребенку поставлен диагноз: «Болезнь Крона». Однако, учитывая специфический фенотип, мальабсорбцию с рождения, было высказано предположение о наличии трихогепатозентерального синдрома (синдромной диареи).

#### Лечение

В отделении назначено парентеральное питание + L-аланил-L-глутамин (Дипептивен, Фрезениус Каби, Германия), витамины парентерально, антибактериальная терапия, адиметионин, метилпреднизолон (25 мг с медленным снижением дозы), месалазин, 5-АСК, флуконазол, октреотид, алюминия фосфата гель, калия, магния аспарагинат, менадион, железа III гидроксид-сахарозный комплекс в/в. На фоне лечения отмечена положительная динамика: ребенок прибавил в весе 500 г, стул — 3 раза/сут. Пациент не лихорадил, был активен, делал попытки ходить.

После выписки из стационара мальчик наблюдался по месту жительства, ему периодически проводились кур-

**Рис. 4.** Внешний вид больного А.Б. при поступлении в Научный центр здоровья детей (возраст 2 года 9 мес)\*



Примечание. \* Получено письменное разрешение матери на публикацию фотографий ребенка.

**Рис. 5.** Рост волос у пациента А.Б.



Примечание. А — в возрасте 2 лет 9 мес, Б — в возрасте 4 лет.

сы парентерального питания, он постоянно получал препараты АСК, панкреатические ферменты, однако синдром мальабсорбции сохранялся. В дальнейшем неоднократно лечился в отделении гастроэнтерологии. Непрерывно-рецидивирующее течение кроноподобного заболевания потребовало лечения инфликсимабом.

В возрасте 4 лет отмечено нарастание нарушений фосфорно-кальциевого обмена, на фоне вторичного гиперпаратиреоза сформировалась деформация нижних конечностей. При колоноскопии: эрозивно-язвенный панколит, эндоскопическая картина соответствует болезни Крона в стадии инфильтрации.

#### Результаты обследования в возрасте 6 лет 3 мес

При поступлении: вес 12 кг, рост 90 см, индекс массы тела 14,8. Коэффициенты стандартного отклонения (Z-score): масса тела/возраст — 4,37, рост/возраст — 5 (нормальные показатели от -1 до +1). Индексы физического развития ребенка с рождения до 6 лет представлены на графиках (рис. 8), внешний вид пациента — на рис. 9.

По результатам лабораторного обследования диагностирована железодефицитная анемия (гемоглобин 91 г/л при норме 120–145 г/л; сывороточное железо 3,7 мкмоль/л при норме 9–21,5 мкмоль/л), гипоальбуминемия (28 г/л при норме 38–54 г/л), высокая СОЭ (74 мм/ч при норме 2–20 мм/ч) и концентрация С-реактивного белка (60,86 Ед при норме менее 5 Ед). Содержание кальпротектина в кале составило 4500 мкг/г (норма до 30 мкг/г); педиатрический индекс активности болезни Крона PDAI 70 баллов (норма менее 10) — высокая степень активности.

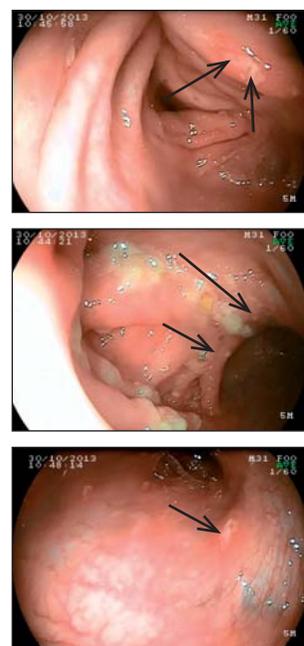
При эзофагогастродуоденоскопии: высота ворсинчатого слоя слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки снижена, слизистая оболочка с поперечной исчерченностью, имеет мозаичный вид. Эндоскопическая картина двенадцатиперстной и тощей кишки характерна для таковой при синдроме мальабсорбции. При колоноскопии: эрозивно-язвенный колит.

В связи с неэффективностью лечения инфликсимабом начата терапия препаратом адалимумаб. Ребенок переносит лечение хорошо. В настоящее время пациент получает также натрия ибандроната моногидрат в/в, месалазин, 5-АСК (250 мг), панкреатин в микросферических капсулах, альфакальцидол, урсодезоксихолевую кислоту. Рацион питания: безглютеновая безмолочная диета + смесь на основе глубокого гидролизата белка.

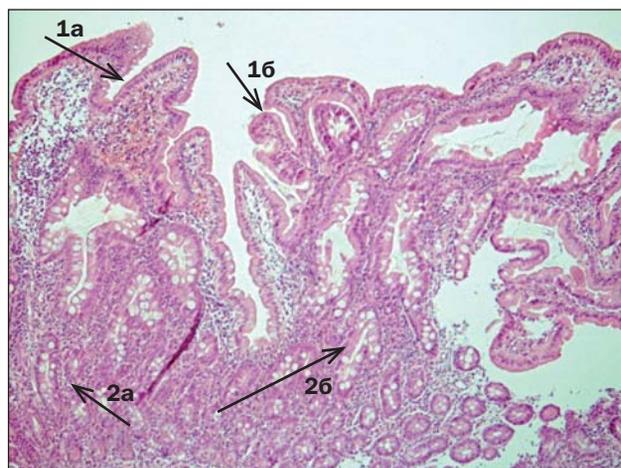
#### Диагноз при повторном поступлении

Синдром мальабсорбции: трихогепатозентеральный синдром (синдромная диарея). Кишечная недостаточность. Кро-

**Рис. 6.** Колоноскопическая картина пациента А.Б.: видны признаки активного эрозивно-язвенного колита (стрелки)

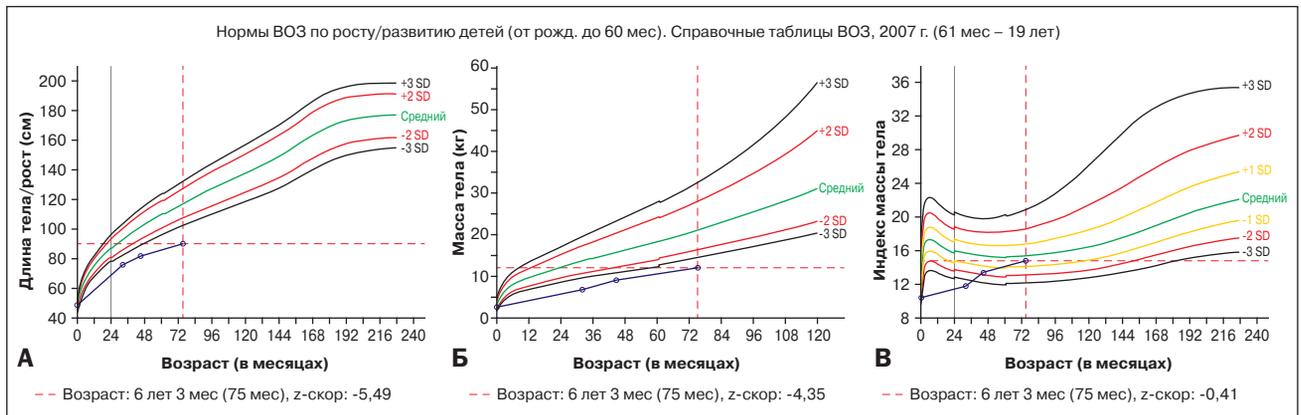


**Рис. 7.** Биоптат слизистой оболочки тощей кишки пациента А.Б.



Примечание. Наблюдается субатрофия и деформация ворсинок (1а, б), гипертрофия крипт (2а, б), повышенная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки.

**Рис. 8.** Показатели физического развития больного А.Б. с рождения до 6 лет



Примечание. А — рост/возраст, Б — масса тела/возраст, В — индекс массы тела/возраст. Референсные значения рассчитаны с помощью программы WHOAnthroPlus (официальная программа Всемирной организации здравоохранения).

**Рис. 9 (А–В).** Внешний вид больного А.Б. в возрасте 6 лет



ноподобное заболевание. Белково-энергетическая недостаточность питания тяжелой степени. Железодефицитная анемия. Нарушение минерального обмена: остеопороз.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Трихогепатозентеральный синдром впервые описан в 1982 г. У двух сибсов, рожденных от здоровых родителей европейского происхождения, наблюдали низкий вес при рождении, особые дисморфичные черты лица,

включая большие уши, широкий плоский нос, выступающий лоб, своеобразные «войлочные» волосы и тяжелую диарею [2]. Спустя 15 лет появилось описание еще двух сибсов с подобными симптомами, у которых в биоптатах печени имелись признаки, напоминающие таковые при неонатальном гемохроматозе. Авторы предположили, что и их пациенты, и дети из европейской семьи страдали одним и тем же заболеванием, и назвали его «трихогепатозентеральный синдром» (THES) [3]. Дети из еще одной «серии» (8 случаев) отличались отсутствием ранних изменений в печени, наличием атрофии кишечных ворсинок и иммунных нарушений. Авторы этого наблюдения предложили новый термин — «синдромная диарея» (SD) [4]. В 2007 г. A. Fabre и соавт., основываясь на собственных и опубликованных данных (всего 17 пациентов), предположили, что синдромная диарея и трихогепатозентеральный синдром являются одной гетерогенной нозологической формой — SD/THES [5]. В 2008 г. K. Al Qoaer и соавт. описали новых пациентов арабского происхождения с хронической диареей, лицевым дизморфизмом и нарушением роста волос [6]. Кроме того, у всех пациентов имелась аномальная гиперпигментация кожи в нижней половине туловища.

### Этиология и патогенез

Возникновение SD/THES связано с мутациями в двух генах — *TTC37* (5q15) или *SKIV2L* (6p21.3) — компонентах гипотетического человеческого Ski-комплекса, ответ-

ственного за экзосомопосредованный контроль РНК [7–9]. Ski-комплекс является гетеротетрамерным кофактором цитоплазматической РНК-экзосомы, которая обеспечивает распад мРНК. Механизм того, каким образом дефекты контроля РНК могут вызывать клинические признаки данного синдрома, пока остается неясным.

### Распространенность

SD/THES — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание. В настоящее время описано всего 44 случая, рассчитанная частота составляет 1:1 000 000 новорожденных. 21 ребенок из 44 рожден в близкородственных браках. К настоящему времени случаи SD/THES описаны в Европе (Великобритании, Франции, Италии, Польше), Турции, Северной Африке, Саудовской Аравии, Индии [10–13]. Описаний синдрома в России до настоящего времени представлено не было.

### Клиническая симптоматика

Классическая форма синдрома характеризуется пятью основными симптомами:

- тяжелой непрекращающейся диареей, которая начинается на первом месяце жизни, ведет к тяжелой гипотрофии и требует проведения парентерального питания;
- лицевым дизморфизмом — выступающим лбом и щеками, широким основанием носа, гипертелоризмом;
- нарушением роста волос — волосы имеют вид войлока и легко выпадают;
- иммунными расстройствами в виде снижения продукции иммуноглобулинов;
- внутриутробной задержкой роста плода.

Половина детей отстают в психическом развитии [14]. У нескольких вновь описанных пациентов также наблюдали кожные аномалии (ксероз, пятна по типу «кофе с молоком» и ангиомы) [6]. В работе D. M. Monies и соавт. у 7 пациентов арабского происхождения наряду с классическими симптомами с рождения отмечали наличие множества пятен «кофе с молоком» в области таза и нижних конечностей [13]. Таким образом, кожные аномалии расширили клинический спектр характеристик синдрома.

Нарушения функции печени наблюдали в 52% случаев. К редким симптомам относят врожденные пороки сердца и аномалии тромбоцитов [14].

Некурабельная диарея является основным симптомом и встречается в 100% случаев. Диарея носит

секреторный характер, т.е. сохраняется, несмотря на прекращение энтерального питания. Диарея может дебютировать с первых дней до 32 нед жизни. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта часто отмечается сглаженность ворсинчатого слоя и поперечная исчерченность складок, характерная для синдрома мальабсорбции. Гистологическое исследование тонкокишечных биоптатов в большинстве случаев (84%) демонстрирует частичную или полную атрофию ворсинок, однако не имеет специфических черт, в отличие от болезни включений микроворсинок (Microvillous Inclusion Disease, MVID) и пучковой энтеропатии (Congenital Tufting Enteropathy, CTE) [10].

Макроскопические признаки колита встречались в 73% случаев [15]. Мы обнаружили лишь одно описание осложнения, напоминающего болезнь Крона, у больной с SD/THES арабского происхождения [13]. Эта девочка была самой тяжелой из пациентов, наблюдаемых авторами, и нуждалась в постоянном парентеральном питании. При колоноскопии у нее были обнаружены признаки илеита и колита с очагами активного и хронического воспаления, отмечалось формирование двух промежуточных свищей, потребовавших хирургического лечения (колостомии). Еще одно описание легкой формы колита у ребенка в возрасте 4,5 лет с THES приводится в работе авторов из Турции [16].

### Прогноз

Большинство детей зависимы от постоянного парентерального питания и введения иммуноглобулинов. Леталь-

ные исходы наступают преимущественно в результате осложнений парентерального питания, печеночной недостаточности и ассоциированной инфекции. Однако некоторым пациентам удается стать независимыми от парентерального питания. Так, из 6 пациентов из Саудовской Аравии 5 получали полное парентеральное питание в различные сроки, но в настоящее время состояние их остается стабильным на энтеральном питании элементами смеси и/или безглютеновой/безмолочной диете [13]. Лишь одна девочка, упомянутая выше, нуждается в парентеральном питании до настоящего времени.

### Лечение

Патогенетического лечения синдрома не существует. Паллиативными методами являются парентеральное и энтеральное питание, симптоматическая терапия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелое течение секреторной диареи и мальабсорбции с первых недель жизни, неэффективность традиционных методов лечения, формирование зависимости от парентерального питания (кишечной недостаточности) предполагает наличие у ребенка редкой энтеропатии — врожденного диарейного заболевания, одним из которых является трихогепатоэнтеральный синдром.

Случаи трихогепатоэнтерального синдрома/синдромной диареи описаны в отечественной медицинской литературе впервые, а его осложнения в виде тяжелого кроноподобного заболевания у двух пациентов — впервые в мировой литературе.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berni Canani R., Terrin G., Cardillo G., Tomaiuolo R., Costaldo G. Congenital diarrheal disorders: improved understanding of gene defects is leading to advances in intestinal physiology and clinical management. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 360–366.
- Stankler L., Lloyd D., Pollitt R.J., Gray E.S., Thom H., Russell G. Unexplained diarrhoea and failure to thrive in 2 siblings with unusual faces and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1982; 57: 212–216.
- Verloes A., Lombet J., Lambert Y., Hubert A.F., Deprez M., Fridman V., Gosseye S., Rigo J., Sokal E. Tricho-hepato-enteric syndrome: further delineation of a distinct syndrome with neonatal hemochromatosis phenotype, intractable diarrhea, and hair anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 68: 391–395.
- Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Cesarini J.P., de Potter S., Canioni D., Griscelli C., Fischer A. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J. Pediatr.* 1994; 125: 36–42.
- Fabre A., Andre N., Breton A., Broue P., Badens C., Roquelaure B. Intractable diarrhea with phenotypic anomalies and tricho-hepato-enteric syndrome: two names for the same disorder. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143: 584–588.
- Al Qoaer K., Al Mehaidib A., Shabib S., Banemai M. Chronic diarrhea and skin hyperpigmentation: a new association. *Saudi J. Gastroenterol.* 2008; 14: 187–191.
- Hartley J.L., Zachos N.C., Dawood B., Donowitz M., Forman J., Pollitt R.J., Morgan N.V., Tee L., Gissen P., Kahr W.H., Knisely A.S., Watson S., Chitayat D., Booth I.W., Protheroe S., Murphy S., de Vries E., Kelly D.A., Maher E.R. Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology.* 2010; 138: 2388–2398.
- Fabre A., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Missirian C., Andre N., Breton A., Lachaux A., Odul E., Colomb V., Lemale J., Cezard J.P., Goulet O., Sarles J., Levy N., Badens C. Novel mutations

- in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum. Mutat.* 2011; 32: 277–281.
- Fabre A., Charroux B., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Odul E., Sayar E., Smith H., Colomb V., Andre N., Hugot J.P., Goulet O., Lacoste C., Sarles J., Royet J., Levy N., Badens C. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90: 689–692.
- Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea/Tricho-hepatoenteric syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 5.
- Fabre A., Breton A., Coste M.E., Colomb V., Dubern B., Lachaux A., Lemale J., Mancini J., Marinier E., Martinez-Vinson C., Peretti N., Perry A., Roquelaure B., Venaille A., Sarles J., Goulet O., Badens C. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/trichohepato-enteric syndrome. *Arch. Dis Child.* 2014; 99: 35–38.
- Kotecha U.H., Movva S., Puri R.D., Verma I.C. Trichohepatoenteric syndrome: founder mutation in asian indians. *Mol. Syndromol.* 2012; 3 (2): 89–93. Doi: 10.1159/000339896.
- Monies D.M., Rahbeeni Z., Abouelhoda M., Naim E.A., Al-Younes B., Al-Mahadib A. Expanding phenotypic and allelic heterogeneity of Tricho-Hepato-Enteric Syndrome (THES). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (3): 352–356. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000627.
- Goulet O., Vinson C., Roquelaure B., Brousse N., Bodemer C., Cezard J.P. Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008; 3: 6.
- Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepatoenteral syndrome presenting with mild colitis. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 12, 168 (8): 993–995.
- Dweikat I., Sultan M., Maraqa N., Hindi T., Abu-Rmeileh S., Abu-Libdeh B. Clinical report. Tricho-hepato-enteric syndrome: a case of hemochromatosis with intractable diarrhea, dysmorphic features, and hair abnormality. *Am. J. Med. Genet.* 2007; Part A, 143 (6): 581–583.

## Europaediatrics – 2015

Более 130 ведущих детских врачей Российской Федерации приняли участие в Европейском конгрессе педиатров — главном международном педиатрическом событии 2015 года, который состоялся 13–16 мая во Флоренции (Италия).

Организатор Форума — Европейская педиатрическая ассоциация ЕРА/UNEPSA, объединяющая национальные педиатрические общества 50 стран Европы и возглавляемая в настоящее время (впервые в истории!) российским детским врачом профессором Л.С. Намазовой-Барановой.

Конгресс является главным мероприятием Ассоциации, проходит один раз в два года и традиционно посвящен обсуждению наиболее актуальных вопросов педиатрии. В этом году в нем приняли участие более 1000 врачей из стран Европы, а также США, Мексики, Китая.

Союз педиатров России традиционно принимал активное участие в подготовке и проведении данного мероприятия.

В рамках Конгресса впервые был проведен российский симпозиум, где эксперты из Научного центра здоровья детей представили отечественные достиже-

ния в области организации детского здравоохранения России, современные принципы диагностики и лечения болезней детского возраста, а также новые подходы к педиатрическому образованию врачей с использованием высокотехнологичных тренинговых технологий.

В рамках научных сессий, которые впервые в истории данных мероприятий были организованы Европейской педиатрической ассоциацией совместно со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), президентом ЕРА/UNEPSA профессором Л.С. Намазовой-Барановой были представлены впечатляющие результаты работы международного проекта России-ВОЗ по улучшению оказания медицинской помощи детям в странах Средней Азии и Африки. На сессии ВОЗ, посвященной соблюдению прав ребенка, состоялась презентация нового уникального издания, инициированного Союзом педиатров России, — Конвенции о правах ребенка в изложении сказок народов мира. К настоящему моменту эта интересная, красочная и познавательная книга уже издана на русском, английском, немецком и молдавском языках, а в ближайшее время планируется ее перевод на другие языки мира.

422



Президент Европейской педиатрической ассоциации Л.С. Намазова-Баранова



Доклад читает докт. мед. наук, ученый секретарь Научного центра здоровья детей Е.В. Антонова



Педиатры с интересом знакомились с Конвенцией о правах ребенка



Исполнение Гимна европейских педиатров



*Дружная делегация педиатров из Российской Федерации*

Еще одной отличительной особенностью прошедшего форума детских врачей Европы стало активное и плодотворное участие специализированных педиатрических обществ (Европейское респираторное общество, Европейская ассоциация детских неврологов, Европейское общество гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Союз европейских неонатальных и перинатальных обществ и др.) в реализации научной программы Конгресса. Это способствовало как повышению профессионального уровня представленных докладов, так и более сплоченному сотрудничеству врачей различных специальностей.

На состоявшейся в дни работы Европейского конгресса Генеральной ассамблеи ЕРА/UNEPSA были подведены итоги работы за год и намечены перспективы дальнейшей научной, издательской и просветительской работы ассоциации. Особенно было отмечено расширение числа национальных педиатрических обществ, которыми пополнилась ассоциация в 2015 г. (Казахстан, Черногория, Киргизстан, Таджикистан, Узбекистан и Итальянская федерация педиатров).

Ярким завершением Конгресса стало дружное исполнение нового Гимна педиатров Европы, в основу



*Победители лотереи, разыгранной во время проведения XVIII Конгресса педиатров России, получившие возможность принять участие в «Europaediatrics – 2015». Слева направо: В.К. Севостьянов, Ю.В. Ровенская, Е.А. Усольцева*

которого был положен гимн нашей отечественной профессиональной ассоциации. И снова голос отечественной педиатрии был услышан и с энтузиазмом подхвачен коллегами!

# Иван Иванович Балаболкин



15 июля 2015 г. исполняется 80 лет со дня рождения Ивана Ивановича Балаболкина — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАН.

И.И. Балаболкин с отличием закончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (1959) и по государственному распределению в течение двух лет отработал педиатром в

Кирове (Калужская область). Стремление к научной деятельности привело молодого специалиста в аспирантуру того же института на кафедру детских инфекций (1961).

С 1964 г. вся трудовая и творческая деятельность И.И. Балаболкина тесно связаны с Научно-исследовательским институтом педиатрии Научного центра здоровья детей. Здесь он защитил кандидатскую (1965), а затем докторскую диссертацию (1989). В 1983 г. был избран руководителем аллергологического отделения, которым руководил более 25 лет.

Основными направлениями научной деятельности И.И. Балаболкина являются изучение особенностей развития аллергических болезней у детей и совершенствование методов терапии и профилактики аллергической патологии. Под руководством ученого коллективом исследователей установлена взаимосвязь изменений врожденного и адаптивного иммунитета с возрастом больных, причинно-значимой сенсibilизацией, клиническими формами аллергии и тяжестью течения аллергического процесса; разработаны эффективные методы неинвазивной аллергенспецифической иммунотерапии; определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций и неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии у детей с аллергической патологией.

Комплекс исследований по выявлению участия генетических факторов в развитии atopических болезней у детей позволил И.И. Балаболкину и его ученикам установить генетическую детерминированность некоторых звеньев патогенеза и их существенное влияние на течение аллергического процесса.

Под научным руководством и непосредственном участии Ивана Ивановича изучено влияние вирусной инфекции на состояние иммунного ответа, развитие и течение atopических болезней. Именно благодаря этим исследованиям были разработаны эффективные методы профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей с аллергической патологией.

Научные работы И.И. Балаболкина и его учеников по изучению эндокринного и метаболического статуса

у детей с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом позволили не только установить развитие различных нарушений, отягощающих течение респираторной и кожной аллергии, но и предложить эффективные методы их коррекции.

По инициативе И.И. Балаболкина выполнен совместный цикл важных эпидемиологических исследований по изучению распространенности аллергических болезней в различных регионах Российской Федерации: установлены влияние средовых факторов на возникновение аллергической патологии и наличие региональных причин риска аллергической заболеваемости у детей.

Иван Иванович Балаболкин — талантливый ученый, опытный клиницист; его характеризуют широкий кругозор, целеустремленность и трудолюбие, способность обозначать наиболее перспективные направления научных исследований.

И.И. Балаболкин — создатель крупной научной школы педиатров-аллергологов.

Под руководством Ивана Ивановича выполнено 80 кандидатских и 35 докторских диссертаций. Он автор 7 изобретений, свыше 500 публикаций, 12 монографий, в числе которых «Бронхиальная астма у детей» (1985; 2003), «Лекарственная аллергия у детей» (1993), «Поллинозы у детей» (1996), «Атопический дерматит у детей» (1999), «Детская аллергология» (2006), «Лечение аллергических болезней у детей» (2008), «Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями» (2011).

В настоящее время многие ученики Ивана Ивановича возглавляют кафедры медицинских университетов, научно-исследовательские лаборатории и клиники в России и странах СНГ.

Широкую научную деятельность И.И. Балаболкин сочетает с общественной и экспертной работой: долгие годы он возглавлял проблемную комиссию «Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей. И.И. Балаболкин — президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, член редколлегий ведущих отечественных журналов по педиатрии, аллергологии и иммунологии (Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского; Вопросы современной педиатрии; Педиатрическая фармакология; Российский аллергологический журнал; Вопросы детской диетологии).

Заслуги ученого высоко оценены правительством страны — он награжден медалью ордена «За заслуги перед отечеством» II степени.

В свой юбилей Иван Иванович профессионально активен, полон сил и новых научных планов.

*Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют глубокоуважаемого Ивана Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет активной творческой жизни, новых достижений в научной и клинической деятельности!*

Р.Т. Сайгитов

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

# Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований

## Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научно-технологического прогнозирования Института статистических исследований и экономики знаний НИУ ВШЭ, член редколлегии журнала «Вопросы современной педиатрии»

Адрес: 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 9–11, тел.: +7 (495) 772-95-90 (доб. 12023), e-mail: saygitov@hse.ru

(Для цитирования: Сайгитов Р.Т. Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 425–432. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382)

Оригинальные исследования, без сомнений, всегда были и остаются краеугольным камнем процесса научного познания мира. Подготовка отчетов по результатам оригинальных исследований и их опубликование — финальный, а, по современным представлениям, и обязательный этап научной деятельности. Именно качество описания исследования (всех его этапов — от планирования до обсуждения результатов) определяет уровень доверия к нему и, возможно, перспективу его последующего использования для выдвижения новых гипотез и принятия решений. Настоящие правила и рекомендации сформулированы таким образом, чтобы помочь авторам подготовить рукопись высокого качества. Рассматриваются ситуации, относящиеся преимущественно к исследованиям медицинского вмешательства (лекарственного средства, медицинского прибора, организационных мероприятий и пр.). Вместе с тем правила и рекомендации имеют универсальный характер и могут быть использованы при описании исследований с иными целями (например, эпидемиологическими).

## ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ПРИНЯТИЯ РУКОПИСИ К РАССМОТРЕНИЮ

- Соответствие темы исследования тематическому направлению журнала.** Журнал публикует результаты оригинальных исследований (в том числе систематические обзоры) и клинических наблюдений, литературные обзоры, информационные сообщения, существенная часть которых посвящена вопросам «сохранения и возвращения состояния здоровья ребенку» с момента рождения до 17 лет включительно».
- Признание рукописи оригинальной.** Для редакторов журнала критерием оригинальности является тот факт, что ни сама рукопись, ни один из ее существенных фрагментов (включая таблицы, рисунки)

ранее не были опубликованы. Проверку на оригинальность рукописи редакторы журнала будут осуществлять с применением системы «АнтиПлагиат», а также путем свободного поиска недобросовестных заимствований с использованием общедоступных поисковых систем. Вместе с тем редакция сохраняет за собой право в исключительных случаях размещать на страницах журнала результаты уже опубликованных исследований как отечественных, так и зарубежных авторов. Необходимость этого может быть продиктована важностью полученных данных и необходимостью их распространения среди участников профессионального сообщества.

- Представление рукописи в структурированном виде.** Для рукописей, содержащих результаты исследований, **обязательно** наличие структурированной аннотации (см. соответствующие «Правила и рекомендации по подготовке структурированной аннотации»), а также следующих разделов: **ОБОСНОВАНИЕ, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ОБСУЖДЕНИЕ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ, ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ, КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ, СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ** (табл. 1). Каждый из разделов должен быть подготовлен с учетом нижеприведенных рекомендаций. При отсутствии необходимой информации соответствующие подразделы могут быть оставлены незаполненными.

## РАЗЪЯСНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВОПРОСОВ ПОДГОТОВКИ РУКОПИСИ, СОДЕРЖАЩЕЙ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### I. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Название статьи должно быть понятным по смыслу, однозначным в используемых формулировках и по возможности кратким. Мы рекомендуем авторам при

R.T. Saygitov

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

## General Guidelines for Submission of Original Research Papers

(For citation: Saygitov R.T. General Guidelines for Submission of Original Research Papers. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 425–432. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382)

написании названия рукописи ориентироваться на следующие принципы:

- указать участников исследования (здоровые, больные) или изучаемое явление;
- определить изучаемое вмешательство (в том числе сформулированное ретроспективно);
- обозначить исходы исследования (конечный результат исследования, на получение которого исследование было нацелено);
- сформулировать план (дизайн) исследования, отмечая такие его атрибуты, как временные характеристики (ретроспективное, проспективное), принцип формирования группы или групп сравнения (рандомизированное, по типу случай–контроль или др.), наличие группы контроля (контролируемое, неконтролируемое).

Название рукописи не должно содержать аббревиатур (возможны исключения).

## II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ АННОТАЦИЯ

Разъяснения см. в файле «Правила и рекомендации по представлению аннотаций рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований».

## III. ОБОСНОВАНИЕ

При написании этого раздела авторам рекомендуется исходить из следующих принципов:

- кратко описать важность проблемы:
  - а) ее масштаб (распространенность, заболеваемость и пр.);
  - б) опосредованные эффекты (социальные, экономические);
- определить решенные и нерешенные аспекты проблемы с анализом ранее опубликованных данных.

При определении масштаба и опосредованных эффектов авторы могут исходить из прошлых, текущих и/или прогнозируемых тенденций. При формулировании предпосылок авторам рекомендуется исходить из иерархии доказательного, ориентируясь, в первую очередь, на результаты систематических обзоров, далее — на результаты рандомизированных исследований или крупных эпидемиологических исследований, и только при отсутствии таковых — на результаты квазиэкспериментальных и несравнительных исследований, мнение экспертов. Причем внимание должно быть уделено не только уже известным в рамках изучаемой проблемы, но также и нерешенным вопросам. Именно последние определяют новизну исследования — ключевого фактора, на основании которого принимается решение о целесообразности дальнейшего рассмотрения рукописи. Раздел ОБОСНОВАНИЕ в обязательном порядке должен быть завершен определением цели исследования. При формулировании цели рекомендуется использовать элементы исследовательского вопроса, в частности указать а) целевую популяцию; б) планируемое вмешательство (при наличии такового); в) наличие группы сравнения; г) оцениваемые исходы.

## IV. МЕТОДЫ

В идеальном случае подробное описание раздела должно быть выполнено еще до проведения исследования. Очевидно, что именно эта информация определяет ход исследования, условия его проведения и анализа получаемых результатов. Исключение составляют лишь те данные, которые описывают изменения в протоколе исследования, произошедшие уже после его начала. При наличии такой

**Таблица 1.** Обязательные элементы рукописи, содержащей результаты исследования

I. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ
II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ АННОТАЦИЯ
III. ОБОСНОВАНИЕ
IV. МЕТОДЫ <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1. Дизайн исследования</li> <li>4.2. Критерии соответствия</li> <li>4.3. Условия проведения</li> <li>4.4. Продолжительность исследования</li> <li>4.5. Описание медицинского вмешательства</li> <li>4.6. Исходы исследования           <ul style="list-style-type: none"> <li>4.6.1. Основной исход исследования</li> <li>4.6.2. Дополнительные исходы исследования</li> </ul> </li> <li>4.7. Анализ в подгруппах</li> <li>4.8. Методы регистрации исходов</li> <li>4.9. Этическая экспертиза</li> <li>4.10. Статистический анализ           <ul style="list-style-type: none"> <li>4.10.1. Принципы расчета размера выборки</li> <li>4.10.2. Методы статистического анализа данных</li> </ul> </li> </ul>
V. РЕЗУЛЬТАТЫ <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1. Участники исследования</li> <li>5.2. Основные результаты исследования</li> <li>5.3. Дополнительные результаты исследования</li> <li>5.4. Нежелательные явления</li> </ul>
VI. ОБСУЖДЕНИЕ <ul style="list-style-type: none"> <li>6.1. Резюме основного результата исследования</li> <li>6.2. Обсуждение основного результата исследования</li> <li>6.3. Ограничения исследования</li> </ul>
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ
VIII. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
IX. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
X. ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ
XI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
XII. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

информации необходимо отметить не только сам факт изменений протокола исследования, но и его причины.

В самом общем виде раздел должен дать представление о том, каким был план (дизайн) исследования, кого и где включали в исследование, его продолжительность, предполагаемое медицинское вмешательство (при планировании такового), как оценивались результаты исследования, как проверялась гипотеза исследования.

**Все перечисленные ниже подразделы должны быть представлены в тексте рукописи вне зависимости от того, имеется ли необходимая для их заполнения информация или нет.**

### 4.1. Дизайн исследования

Авторам предлагается определить план исследования в соответствии с одним из возможных вариантов (табл. 2, 3). *Минимальное требование* — указать, было ли исследование контролируемым (при наличии двух и более запланированных групп), и если оно было таковым, то являлось ли оно рандомизированным.

При описании рандомизированных исследований авторам следует придерживаться стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (CONSORT; <http://www.consort-statement.org/consort-2010>).

Контролируемые нерандомизированные исследования необходимо сопроводить детальным описанием про-

цедуры распределения (включения) участников исследования в сравниваемые группы. При этом необходимо уточнить, происходило ли включение в группы параллельно, последовательно, либо группы формировались ретроспективно (в случае использования исторического контроля ретроспективно могла формироваться только одна из групп).

В настоящем подразделе должны быть описаны все изменения плана исследования, произошедшие после его начала. В частности, речь может идти об изменении плана исследования — от контролируемого к неконтролируемому варианту, или наоборот.

#### 4.2. Критерии соответствия

Наличие информации о критериях соответствия условиям исследования (критерии включения, невключения, исключения) необходимо для получения четкого представления о внешней обобщаемости выводов исследования<sup>1</sup> и возможности их применения, например, в обычной клинической практике.

Необходимо подробно перечислить и при необходимости охарактеризовать (например, указав пороговые значения для количественных признаков) предварительно (до начала исследования) сформулированные критерии включения и невключения в исследование. Указанные группы критериев не должны дублировать друг друга. Например, если в качестве критерия включения упоминается «возраст 7–12 лет», то не следует в качестве критерия невключения в исследование приводить «возраст < 7 и > 12 лет».

В качестве критериев соответствия могут фигурировать не только социально-демографические и клиниче-

ские факторы, но также и организационные условия, в которых проводилось исследование (например, включение в исследование только госпитализируемых больных, или только больных дневных стационаров, или учащихся, но только в ходе образовательного процесса и т.д.).

Часто приходится сталкиваться с тем, что авторы не указывают некоторые критерии соответствия на основании собственного убеждения об их несущественности. Например, в исследование могут включать пациентов, госпитализируемых в будни, но, по организационным причинам, не включая тех, кто был госпитализирован в выходные или праздничные дни. Главной причиной необходимости упоминания этого критерия (равно как и подобных ему) является тот факт, что мы можем ничего не знать о его значимости. Если же значение этого или подобных факторов в последующем будет подтверждено, это серьезно ограничит обобщаемость выводов исследования, о чем говорилось выше. В этой связи *желательно* разграничить предварительно сформулированные и ситуационные (применение которых было обусловлено реальными условиями проведения исследования) критерии соответствия.

Критерии соответствия должны быть дополнены описанием критериев исключения из исследования (при наличии таковых, сформулированных как предварительное, так и примененных ситуационно).

#### 4.3. Условия проведения

Очевидно, что результаты исследования во многом зависят от условий его проведения. В этой связи авторам необходимо предоставить подробную инфор-

**Таблица 2.** Некоторые типы нерандомизированных исследований, используемых для оценки эффектов медицинских вмешательств

Тип исследования	Характеристика исследования
Нерандомизированное контролируемое исследование, в т.ч. квазирандомизированное исследование	Экспериментальное исследование, при котором субъекты исследования распределяются в группы с различными видами вмешательства (экспериментальное, профилактическое или терапевтическое) согласно предварительно определенным критериям
Контролируемое исследование	Исследование, при котором субъекты исследования проходят обследование вначале и по завершении исследования, как в опытной группе, которая подвергается вмешательству, так и в контрольной группе (участники без вмешательства)
Неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом (Interrupted time series study)	Исследование предусматривает несколько измерений до и после вмешательства, что обычно приводит к более достоверным результатам, чем более простой план исследования с анализом до–после
Исследование с историческим контролем	Исследование, при котором результаты опытной группы (например, подвергшиеся вмешательству) сравниваются с результатами аналогичных наблюдений контрольной группы, но без вмешательства и составленной на основе прошлых (ретроспективных) данных (например, контроль по архивной статистике)
Когортное исследование	Исследование, в ходе которого определенная группа людей (когорта) находится под наблюдением в течение долгого времени, чтобы изучить связь между различными воздействиями и клиническими исходами. В проспективном когортном исследовании когорту составляют в настоящем и наблюдают ее в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают исходы/результаты с того момента по настоящее время
Исследование случай–контроль	В исследовании случай–контроль сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами (случай) с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, или у которых не наблюдался данный исход (контроль), с целью выявления связи между исходом и предшествующим воздействием определенных факторов риска. Этот план исследования применим, например, в случае редкого заболевания или исхода
Перекрестное исследование	Исследование, в котором анализируемые данные (как основной, так и группы контроля) соответствуют определенному моменту времени
Исследование серии случаев	Исследование одного и того же вмешательства, воздействия фактора риска или иных изучаемых явлений у отдельных последовательно включенных лиц без группы контроля

<sup>1</sup> Внешняя обобщаемость (англ. *generalizability*) — возможность распространения выводов исследования на целевую популяцию: например, на всех больных с точно таким же диагнозом, как и у пациентов, включенных в исследование.

Таблица 3. Характеристики исследований с разным планом изучения эффектов медицинского вмешательства

	РКИ	КРКИ	НРКИ	КИДП	ПИК	РИК	ИКИ	КИСК	ИСК	ПИ	КИС	ИСС
<b>Было ли сравнение:</b>												
Между двумя и более группами участников исследования с различным вмешательством?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Между субъектами одной группы за период исследования?	+/-	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
<b>По какому признаку субъекты исследования были распределены по группам:</b>												
Сокрытая рандомизация?	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	нп	нп
Распределение на основании заданных критериев?	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	нп	нп
В соответствии с другими основаниями?	-	-	+	+/-	-	-	-	-	-	-	нп	нп
Возраст?	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	нп	нп
Территориальная принадлежность?	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	нп	нп	нп	нп	нп
Выбор способа лечения?	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	нп	нп
Желание участников?	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	нп	нп
На основании неких исходов?	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+/-	нп	нп
<b>Какие этапы исследования были проспективными:</b>												
Отбор субъектов исследования?	+	+	+	+/-	+	-	+/-*	+	-	-	+/-	+/-
Оценка исходного состояния и распределение в группы вмешательства?	+	+	+	+/-	+	-	+/-*	+	-	-	нп	нп
Оценка результатов?	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-	-	+/-	+/-
Формулирование гипотезы?	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	нп
<b>С учетом каких переменных оценивалась сопоставимость групп:</b>												
Вмешивающиеся факторы (факторы, связанные с оцениваемыми исходами)?	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	нп
Оценка различий групп на старте исследования?	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	нп

Примечание. (+) — данная характеристика отличает этот план исследования, (-) — данная характеристика не является отличительным признаком этого плана исследования, (+/-) — однозначно оценить значение этой характеристики для определения плана исследования не представляется возможным, (нп) — данная характеристика не применима для определения плана исследования. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, КРКИ — квазирандомизированное контролируемое исследование, НРКИ — нерандомизированное контролируемое исследование, КИДП — контролируемое исследование с наблюдением до начала и после окончания (исследования), ПИК — проспективное исследование когорты, РИК — ретроспективное исследование когорты, ИКИ — исторически контролируемое исследование, КИСК — когортное (вложенное) исследование типа случай–контроль, ИСК — исследование случай–контроль, ПИ — перекрестное исследование, КИС — контроль исходного состояния (исследование с планом до–после), ИСС — исследование серии случаев.

мацию о месте проведения исследования (стационар, поликлиника, детские общеобразовательные или специализированные учреждения, неорганизованное детское население и пр.) с указанием населенного пункта и ведомственной принадлежности центра, участвовавшего в исследовании. При проведении исследования на базе нескольких центров описание должно быть предоставлено по каждому из них. Наряду с местом проведения исследования авторам необходимо дать разъяснения относительно каких-либо специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования. К ним можно отнести участие в исследовании детей

из малообеспеченных семей, детей с неблагоприятным социальным окружением, из религиозных общин и пр.

#### 4.4. Продолжительность исследования

Обязательным условием описания результатов проспективного исследования является представление данных а) о запланированной продолжительности периода включения в исследование; б) продолжительности периода наблюдения; в) с описанием всех промежуточных контрольных точек.

В случае если в ходе исследования произошло смещение запланированных временных интервалов, этот факт следует отметить.

Для ретроспективных исследований указывается период ретроспекции.

#### **4.5. Описание медицинского вмешательства**

Описание исследуемого медицинского вмешательства должно быть выполнено максимально подробно. Следует описать запланированные к применению дозы, режим их титрации, способы введения, сроки начала и продолжительность медицинского вмешательства, условия его прекращения. Для хирургических вмешательств описываются особенности предоперационной подготовки, собственно операции, включая обезболивание и послеоперационное ведение больных. Все изменения в запланированной схеме медицинского вмешательства, произошедшие в ходе исследования, должны быть описаны.

Указания на «стандартную терапию», проводимую в рамках обычной клинической практики, не достаточно. Однако детальное описание особенностей лечения больных (с результатами статистического анализа в сравниваемых группах) должно быть представлено в разделе РЕЗУЛЬТАТЫ.

#### **4.6. Исходы исследования**

##### **4.6.1. Основной исход исследования**

Основным исходом является предварительно выбранный и в конечном итоге установленный результат исследования, возникающий от воздействия медицинского или иного вмешательства, воздействия фактора риска и т.д. В зависимости от условий исходами исследования могут быть как наиболее существенные для изучаемой проблемы (например, число летальных исходов болезни), так и суррогатные, характеризующие иные (часто, второстепенные) ее свойства (например, количество лейкоцитов в единице объема крови как маркер воспаления). Принцип «одно исследование — одна гипотеза — один основной исход» является обоснованным, общепринятым и в этой связи должен быть взят за основу как при планировании исследования, так и при описании его результатов. Основной исход исследования может характеризовать не только эффективность медицинского вмешательства. В ряде случаев в этом качестве рассматривается критерий его безопасности. И в том и в другом случае основной исход исследования должен быть описан предельно конкретно и недвусмысленно. Следует добавить, что ожидаемые данные по основному исходу исследования используются для расчета объема выборки, достаточного для достижения заданной мощности статистических критериев применяемого для проверки гипотезы исследования.

##### **4.6.2. Дополнительные исходы исследования**

Дополнительными исходами являются результаты исследования, позволяющие проанализировать другие эффекты или механизмы действия медицинского вмешательства. Например, в качестве основного исхода исследования может быть выбрана клиническая характеристика болезни, относимая к так называемым твердым конечным точкам (случаи смерти, развития жизнеугрожающих заболеваний, тяжелых осложнений). Одновременно в качестве дополнительного исхода могут быть запланированы (и представлены в рукописи) оценка качества жизни больных; биохимический показатель, используемый в клинической практике для мониторинга течения болезни; другой показатель, целесообразность применения которого для оценки эффектов вмешательства только изучается. Как и основные, дополнитель-

ные исходы исследования должны быть предварительно (до начала исследования) сформулированы. Количество дополнительных исходов исследования жестко не регламентируется, однако авторам следует принять во внимание, что, по зарубежным данным, число дополнительных исходов в одном исследовании часто варьирует в пределах от двух до четырех.

#### **4.7. Анализ в подгруппах**

Проводится при необходимости оценки эффектов медицинского вмешательства или влияния иных факторов в различных подгруппах, сформированных с учетом пола, возраста, клинических и иных характеристик. В идеальном случае перечень критериев, используемых для формирования подгрупп, должен быть а) определен еще до начала исследования и б) быть обоснованным. Однако даже при таком строгом подходе анализ эффектов вмешательства в подгруппах является источником систематической ошибки. В данном подразделе авторам рекомендуется описать критерии, на основании которых будут сформированы подгруппы, в которых будет проводиться дополнительный анализ, например, эффектов вмешательства. Желательно сопроводить эту информацию ссылками на данные литературы, подтверждающие обоснованность проведения такого анализа.

#### **4.8. Методы регистрации исходов**

Необходимо описать все методы и инструменты, применявшиеся для регистрации основных и дополнительных исходов исследования. Причем описание должно быть предметным, то есть в привязке к конкретному исходу исследования. Широко используемые методы и инструменты достаточно упомянуть, отметив, кто, в какие сроки и в каких условиях их применял. Исполнителями могут быть не только соавторы рукописи, но также и законтрактованные внешние соисполнители, а также лаборатории (независимо от формы собственности). Методы и инструменты, о достоверности которых информации нет (оригинальная методика) или ее недостаточно (экспериментальная методика), описываются более подробно. При наличии такой информации желательно привести ссылку на литературный источник, в котором достоверность метода или инструмента уже проверялась. Применимость оригинальных (авторских) методов и инструментов должна быть подтверждена (если не является целью исследования) кратким описанием их чувствительности, а также воспроизводимости результатов измерений. Подобную информацию желательно представить и при определении исходов исследования на основании субъективных (врачебных, экспертных) оценок.

**Работы, в которых оценка основных исходов исследования проводилась с применением невалидированных оригинальных методов и инструментов, редакцией не рассматриваются.**

#### **4.9. Этическая экспертиза**

В соответствии с рекомендациями Всемирной ассоциации медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors, WAME), «перед проведением всех исследований на людях, а также исследований, подразумевающих работу с историями болезни и тканями человеческого организма, требуется получить письменное подтверждение о проверке и разрешении исследования официально сформированным контрольным комите-

том (учрежденческий контрольный совет или этический комитет). «...» Если исследование не подлежит подобной оценке, необходимо подтверждение этого соответствующим комитетом». Следуя этим рекомендациям, авторам в *обязательном порядке* необходимо предоставить информацию о результатах проверки протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировав в данном подразделе его заключение; б) указав номер документа; в) дату его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета. Редакция журнала оставляет за собой право потребовать от авторов рукописи предоставить копию заключения этического комитета о разрешении на проведение исследования.

#### 4.10. Статистический анализ

##### 4.10.1. Принципы расчета размера выборки

Необходимость расчета размера выборки (как для сравнительных, так и несравнительных исследований) продиктована научными, этическими и финансовыми соображениями. Вместе с тем можно констатировать, что российские исследователи редко прибегают к этому элементу планирования. Редакция журнала просит авторов:

- подробно описать процедуру расчета размера выборки; или
- представить иное обоснование размера выборки (если таковое имеется); или
- указать, что размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### 4.10.2. Методы статистического анализа данных

В рекомендациях WAME общий принцип описания этого подраздела определен следующим образом: «Опишите статистические методы так подробно, чтобы подготовленный читатель при наличии доступа к исходным данным смог бы оценить их пригодность для решения задач исследования и проверить представленные результаты».

При описании этого подраздела авторам необходимо:

- отметить формат представления количественных данных: среднее арифметическое (стандартное отклонение), медиана (25; 75-й процентиля), 95% доверительный интервал и т. д.;
- описать статистические критерии, использованные при анализе данных, четко определив, какие критерии применялись для анализа количественных, какие — для анализа качественных данных, какие — для анализа значений исходных характеристик, а какие — для анализа их изменений в ходе исследования;
- упомянуть использованный пакет статистических программ (указав разработчика и страну происхождения).

#### V. РЕЗУЛЬТАТЫ

Обращаем внимание авторов, что при описании полученных результатов не следует обсуждать их, в том числе ссылаясь на результаты других исследований, формулировать выводы, заключения. Вся эта информация *должна быть* представлена в разделе ОБСУЖДЕНИЕ.

##### 5.1. Участники исследования

Именно в этом разделе (а не в разделе МЕТОДЫ, как это часто бывает) авторам следует представить описание исследуемой выборки, которое должно включать:

- представление схемы проведения исследования;
- описание исходных характеристик участников исследования.

Авторам рукописи *настоятельно рекомендуется (обязательно)* для исследований со сложным планом, или проведенных в три и более этапов) представить схему исследования в виде связанных блоков, содержащих информацию о количестве скринированных (например, число пациентов, госпитализированных в отделение в период проведения в нем исследования); количестве включенных в исследование (с разделением по сравнимым группам); количестве получивших исследуемый медицинский продукт или услугу; количестве завершивших исследование; количестве участников, включенных в анализ (рис.). Вместе с этим необходимо отметить, вследствие каких причин скринированные не включались в исследование, а выбывшие участники прекращали свое участие в нем.

Описание участников исследования обычно включает представление исходных характеристик выборки, таких как пол, возраст, показатели физического развития, клиничко-anamnestические признаки. Основное предназначение этой информации — у редакторов (а в последующем и у читателей) должно сформироваться четкое представление об исследованной группе. Описание всей выборки даст представление о том, насколько широко могут трактоваться результаты исследования (т. е. какова обобщаемость выводов). Описание и сравнительный статистический анализ исследуемых групп укажут на их сопоставимость и в связи с этим на то, являются ли результаты исследования следствием изучаемого медицинского вмешательства, фактора риска, изучаемых явлений. При сравнении групп представление некоторых характеристик может быть обязательным. В частности, речь может идти о характеристиках, связь которых с эффектами медицинского вмешательства или динамикой болезни хорошо известна.

##### 5.2. Основные результаты исследования

К основным результатам исследования *должно быть* отнесено описание основного исхода и связанных с ним результатов статистического анализа данных. При этом недостаточно опираться только на значения величины «*p*» (которые должны быть представлены с точностью до третьего знака после запятой). Важно определить величину эффекта (изменения), представив его не только в виде средних значений (средней арифметической, средней геометрической или медианы), но и сопроводив точечные оценки интервальными оценками, описывающими разброс данных (стандартное отклонение, процентиля) или характеризующими надежность точечных оценок (доверительный интервал). В контролируемых исследованиях при несопоставимых по исходным характеристикам группам описание основного исхода исследования *должно быть* дополнено анализом эффекта обнаруженных различий с поправкой, достигнутой с применением методов многофакторного анализа (например, регрессионного анализа).

Описание основных результатов исследования может быть проведено с использованием двух принципов. Базовым является принцип анализа основных исходов исследования с включением в анализ всех участников вне зависимости от того, выполнили ли они протокол в полном объеме или нет (так называемая процедура *intention-to-treat*). Анализ результатов медицинского вмешательства только на примере участников, выполнивших протокол исследования в полном объеме (принцип анализа *per-protocol*), может лишь дополнить основные расчеты.

**Рис.** Схема проведения исследования (возможный вариант)



### 5.3. Дополнительные результаты исследования

Практика сравнения «всего со всем», распространившаяся и укоренившаяся в публикациях российских авторов, является некорректной, приводя в некоторых случаях к значимым ошибкам. По этой причине описание дополнительных результатов исследования может включать только те исходы, что были описаны авторами в подразделе «Дополнительные исходы исследования» (см. раздел МЕТОДЫ). Как уже отмечалось выше, указание на предварительно сформулированные дополнительные исходы является признаком добросовестной исследовательской и публикационной практики.

Настоящий подраздел может включать результаты оценки эффекта медицинского вмешательства в подгруппах. Анализ *должен быть* ограничен только теми подгруппами, что были перечислены (с представлением краткого обоснования) в подразделе «Анализ в подгруппах» (см. раздел МЕТОДЫ).

### 5.4. Нежелательные явления

Необходимо представить все нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования. В качестве нежелательных следует рассматривать любые медицинские события (любые случаи болезни, травмы, незапланированные оперативные вмешательства и др.), связь которых с проводимым медицинским вмешательством (профилактическим, диагностическим, лечебным или любым другим) не может быть исключена. Отсутствие нежелательных явлений также должно быть отмечено. Если учет нежелательных явлений медицинского вмешательства не проводился, авторам *следует* подчеркнуть это.

## VI. ОБСУЖДЕНИЕ

Редакция журнала поощряет использование авторами структурированного формата при обсуждении результатов исследования. При этом обсуждение не должно выливаться в «оправдание» полученных результатов. Основное назначение данного раздела — это обсуждение не только всех достоинств, но и всех возможных недостатков, в том числе систематических ошибок, огра-

ничений исследования. Предлагаемый вариант структурирования следующий.

### 6.1. Резюме основного результата исследования

Подраздел должен содержать краткое (не более 3–5 предложений) описание результатов исследования, относящихся к его основной цели.

### 6.2. Обсуждение основного результата исследования

Обсуждение результатов, относящихся к гипотезе (основной цели) исследования, должно быть проведено в контексте ранее известных данных, мнений и теорий, а также с учетом дополнительных результатов исследования, результатов анализа в подгруппах. При необходимости авторам следует прибегнуть к обсуждению ключевых механизмов реализации эффектов медицинского вмешательства.

### 6.3. Ограничения исследования

Обсуждение результатов исследования *должно быть* сопровождено анализом факторов, способных существенным образом повлиять на выводы исследования. Эти ограничения могут быть отнесены к каждому этапу исследования, начиная с его обоснования, методов и завершая интерпретацией результатов (размер эффекта, применимость результатов исследования при изменении условий его использования и пр.). Наиболее существенными можно признать ограничения, связанные с методами исследования: условиями его проведения, объемом выборки, использованными инструментами оценки эффектов и пр.

## VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В разделе необходимо представить следующие обобщения:

- кратко (1–3 предложения) суммировать результаты ранее проведенных исследований (желательно — на основе систематических оценок, представленных в разделе ОБСУЖДЕНИЕ) по анализируемой проблеме;

- кратко (1–3 предложения) изложить ключевые нерешенные аспекты обозначенной проблемы;
- кратко (5–7 предложений) описать полученные результаты с разъяснением их вклада в решение проблемы.

### VIII. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторам необходимо указать источник (и) финансирования исследования (при наличии таковых), указав, например, следующее: «Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении)…».

### IX. КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторам необходимо определить наличие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных исказить (явно или гипотетически) результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых следует использовать следующую формулировку: «Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить».

### X. ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторам предоставляется возможность выразить слова благодарности тем, чей вклад в исследование был недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и пр.).

### XI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В списке литературы могут упоминаться только опубликованные данные, мнения, теоретические размышления. Редакция журнала не ограничивает авторов в количестве цитируемых источников, однако возражения вызовут использование необоснованно большого числа ссылок: например, по общеизвестным вопросам, или вопросам, рассмотрение которых проводилось в большом числе исследований, результаты которых неоднозначны. Исключением является использование большого числа ссылок при описании результатов систематического обзора. В общем, авторам рекомендуется использовать не более трех ссылок по каждому утверждению. При том что каждое утверждение авторов, за исключением самых общеизвестных, должно быть сопровождено ссылками на источники информации. Авторам следует избегать самоцитирования, за исключением случаев, когда оно представляется необходимым (например, если нет других источников информации). В пристатейном списке литературы необходимо указывать фамилии и инициалы всех авторов цитируемой статьи, так как сокращение авторского коллектива до 1–3 фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов.

Список литературы должен быть представлен следующим образом.

#### Примеры ссылки на журнальные статьи

- Yank V., Rennie D. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51 (1, Suppl. 1): 1–320.
- Федосеенко М. В., Намазова-Баранова Л. С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как

от нее защититься? *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (1): 114–117.

#### Пример ссылки на материал, размещенный на Интернет-ресурсе

- Maternal, infant and young children nutrition. WHA65.6, 26 May 2012. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_R6-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_R6-en.pdf)

#### Пример ссылки на книгу

- Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. Москва: ВИНТИ РАН. 2005. 375 с.

В тексте рукописи ссылки на литературные источники заключаются в квадратные скобки (например, [1–5]), представляются в сквозном порядке, то есть в порядке цитирования.

### XII. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В статье указывается контактная информация на автора, ответственного за переписку (с редакцией, рецензентами, читателями), включающая ФИО (полностью), ученую степень, ученое звание, должность, структурное подразделение и полное наименование организации (основного места работы), почтовый рабочий адрес (с индексом), адрес электронной почты, номер рабочего телефона, номер мобильного телефона (необходим для оперативной связи с автором, в опубликованном варианте рукописи не указывается). Для соавторов статьи указывается ФИО и наименование организации (основного места работы).

#### При подготовке данного свода правил и рекомендаций использованы следующие источники:

1. Мохер Д., Шульц К. Ф., Альтман Д. Г. Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT): пересмотренный вариант рекомендаций по повышению качества отчетов о рандомизированных контролируемых испытаниях. *Международный журнал медицинской практики.* 2001. URL: <http://www.mediasphera.aha.ru/mjimp/2001/4/r4-01-1.htm>
2. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F., Montori V., Gotzsche P. C., Devereaux P. J., Elbourne D., Egger M., Altman D. G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010 Mar 23; 340: 869.
3. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2013. URL: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
4. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта (4-е изд.). Москва. 2009. 316 с.
5. Higgins J. P. T., Green S. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.* URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
6. Сайгитов Р. Т. Эффективность редакционной деятельности при подготовке рукописей, содержащих результаты оригинальных работ: итоги слепого рандомизированного контролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (6): 5–15.