

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527

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.

Богомилский 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.

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.

Моя 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.

Школьников 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.

621

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 6

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 «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11.

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

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527

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.

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.

Katsova 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 LLC
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 by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 638 О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Э.А. Абашидзе, В.В. Алтуний, В.В. Лебедев
О РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА У ДЕТЕЙ

- 645 Л.Л. Нисевич, О.В. Кригер, Н.С. Селютина, И.Н. Никищев, Т.Н. Коноплёва, М.С. Павлова
К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 652 Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.М. Чомахидзе, Т.В. Слепцова, А.Н. Фетисова, О.Л. Ломакина, М.А. Солошенко
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ЭТАНЕРЦЕПТОМ И ЭТАНЕРЦЕПТОМ С МЕТОТРЕКСАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

- 661 Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, И.П. Никишина, Е.С. Жолобова, С.Р. Родионовская, М.И. Каледа, Л.А. Галстян, И.Б. Алакаева, Е.А. Короткова, А.В. Артемов, Д.Ю. Вурдов
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ОБЩЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 674 В.А. Кельцев, Л.И. Гребёнкина, Е.Д. Моисеева
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ С МЕТОТРЕКСАТОМ И МОНОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

- 681 С.И. Малявская, И.Н. Захарова, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев, Е.В. Голышева, И.В. Суранова, И.Д. Майкова, Е.А. Евсеева
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ АРХАНГЕЛЬСКЕ

- 686 М.Ю. Рыков, Н.А. Сусулёва, О.В. Чумакова, Е.Н. Байбарина, В.Г. Поляков
ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕГО ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ (ВРАЧАМИ, КОЕЧНЫМ ФОНДОМ, ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ И ЛЕЧЕБНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ): АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЗА 2013 г.

- 692 В.В. Черников, И.В. Винярская, К.А. Соболева, Е.Н. Басаргина, О.П. Жарова
ЛИНГВИСТИЧЕСКАЯ РАТИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО МОДУЛЯ PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY 3.0

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 699 Л.А. Гандаева, Т.Э. Боровик, Е.Н. Басаргина, Н.Г. Звонкова, В.А. Скворцова, Н.Н. Семёнова, Т.Н. Степанова, Т.В. Бушуева
АКТУАЛЬНОСТЬ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

- 706 И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, Ю.А. Дмитриева, В.И. Свиницкая
ВКУСОВЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ЧТО ИХ ОПРЕДЕЛЯЕТ?

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 710 Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Э.Т. Амбарчян
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЕЛЕНОЧНОГО ДЕРМАТИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- 714 С.С. Дерябина
НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ РАСШИРЕНИЯ СПЕКТРА СКРИНИРУЕМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 724 Е.П. Колесникова, Л.М. Кузенкова, К.В. Савостьянов, О.В. Глоба, Т.В. Подклетнова
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ЛАКТАТА ПРИ МР-СПЕКТРОСКОПИИ (МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ АСПАРИЛ-ТРНК- СИНТЕАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

- 732 С.Л. Моисеева, К. Бетцлер, Т. Херберхольдт, Г. Ключер, М. Штаудт
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕМИПЛЕГИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 735 А.А. Айзенштадт
АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОПИЧЕСКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 738 **ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 740 **БАНК ДОНОРСКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА ЗА ПЕРВЫЙ ГОД РАБОТЫ ПОМОГ БОЛЕЕ ЧЕМ 50 МАЛЕНЬКИМ ПАЦИЕНТАМ**



* ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ

** БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКА

Пиковит®

Витамины и минералы для
успеха Вашего ребенка!

www.pikovit.ru



Реклама

Лекарственное средство:

«Пиковит» РУ № ПН013559/02 от 31.08.2007

«Пиковит» таблетки РУ № ПН013559/01 от 05.09.2007

«Пиковит» Д РУ № – ПН013771/01 от 07.12.2007

«Пиковит» Форте РУ № ПН013746/01 от 26.11.2007

БАД:

«Пиковит Юник» СГР № RU.77.99.11.003.E.006991.08.14 от 27.08.2014

«ПИКОВИТ ПЛЮС» СГР № RU.77.99.11.003.E.006992.08.14 от 27.08.2014

И НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
АРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

CURRENT PEDIATRICS / 2015 / volume 14 / № 6

CONTENT

LITERATURE REVIEW

- 638 O.V. Kozhevnikova, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Abashidze, V.V. Altunin, V.V. Lebedev
ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDREN WITH SLEEP DISORDERS

- 645 L.L. Nisevich, O.V. Kriger, N.S. Selyutina, I.N. Nikishtsev, T.N. Konopleva, M.S. Pavlova
ON THE QUESTION OF THE DIAGNOSIS OF SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME

ORIGINAL ARTICLES

- 652 T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valieva, R.V. Denisova, K.B. Isaeva, Ye.G. Chistyakova, A.M. Chomakhidze, T.V. Sleptsova, A.N. Fetisova, O.L. Lomakina, M.A. Soloshenko
EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF ETANERCEPT AND ETANERCEPT + METHOTREXATE THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS
- 661 Ye.I. Alekseeva, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, I.P. Nikishina, Ye.S. Zholobova, S.R. Rodionovskaya, M.I. Kaleda, L.A. Galstyan, I.B. Alakaeva, Ye.A. Korotkova, A.V. Artyomov, D.Yu. Vurdov
CHARACTERISTICS OF THE DISEASE PROGRESSION AND HOSPITAL TREATMENT OF CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: FIRST RESULTS FROM THE ANALYSIS OF THE ALL-RUSSIAN REGISTER OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
- 674 V.A. Keltsev, L.I. Grebyonkina, Ye.D. Moiseeva
THE EFFICACY OF COMBINATION THERAPY BY ADALIMUMAB WITH METHOTREXATE AND OF MONOTHERAPY BY METHOTREXATE FOR CHILDREN SUFFERING FROM POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
- 681 S.I. Malyavskaya, I.N. Zakharova, G.N. Kostrova, A.V. Lebedev, Ye.V. Golyшева, I.V. Suranova, I.D. Maykova, Ye.A. Yevseeva
THE SUFFICIENCY OF VITAMIN D OF THE POPULATION OF VARIOUS AGE GROUPS IN THE CITY OF ARKHANGELSK
- 686 M.Yu. Rykov, N.A. Susulyova, O.V. Chumakova, Ye.N. Baybarina, V.G. Polyakov
CANCER INCIDENCE OF CHILD POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION AND ITS PROVISION OF MEDICAL CARE (DOCTORS, BEDSPACE, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC TECHNOLOGIES): ANALYSIS OF STATISTICAL DATA FOR 2013

- 692 V.V. Chernikov, I.V. Vinyarskaya, K.A. Soboleva, Ye.N. Basargina, O.P. Zharova
LINGUISTIC RATIFICATION AND VALIDATION OF PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY 3.0 CARDIAC MODULE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 699 L.A. Gandaeva, T.E. Borovik, Ye.N. Basargina, N.G. Zvonkova, V.A. Skvortsova, N.N. Semyonova, T.N. Stepanova, T.V. Bushueva
THE RELEVANCE OF ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEART FAILURE
- 706 I.N. Zakharova, N.G. Sugyan, Yu.A. Dmitrieva, V.I. Svintsitskaya
TASTE PREFERENCES IN INFANTS: WHAT DEFINES THEM?

A DOCTOR'S AID

- 710 N.N. Murashkin, A.I. Materikin, R.V. Yepishev, E.T. Ambarchyan
PECULIARITIES OF THE COURSE AND PREVENTION OF DIAPER DERMATITIS IN NEWBORNS AND INFANTS

EXPERT OPINION

- 714 S.S. Deryabina
NEONATAL SCREENING: SOME ETHICAL ISSUES OF EXPANDING SPECTRUM FOR GENETICALLY DETERMINED DISEASES

CLINICAL OBSERVATIONS

- 724 Ye.P. Kolesnikova, L.M. Kuzenkova, K.V. Savostyanov, O.V. Globa, T.V. Podkletnova
CLINICAL CASES OF LEUKOENCEPHALOPATHY WITH PREDOMINANT LESION OF THE BRAIN STEM, SPINAL CORD AND HIGH BLOOD LACTATE IN THE MR SPECTROSCOPY (MITOCHONDRIAL ASPARTYL-TRNA-SYNTHETASE DEFICIENCY)
- 732 S.L. Moiseeva, C. Betzler, T. Herberholdt, G. Kluger, M. Staudt
PECULIARITIES OF HEMIPLEGIC MIGRAINE IN CHILDREN

SHORT REPORTS

- 735 A.A. Ayzenshtadt
THE RELEVANCE OF USING TOPICAL ANTIINFECTIVES IN THE COMBINATION THERAPY OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 738 **XIX CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"**

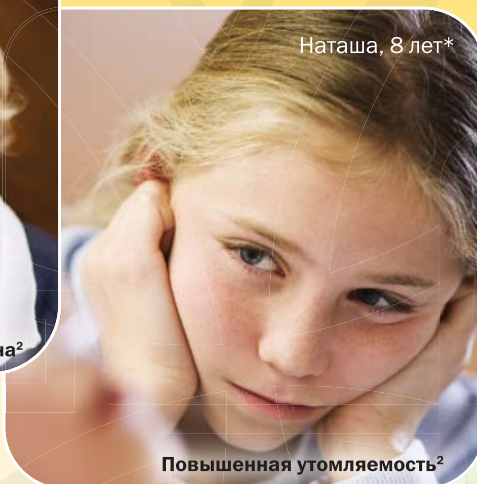
PRESS-RELEASE

- 740 **DONATING BREAST MILK BANK HAS HELPED MORE THAN 50 YOUNG PATIENTS DURING THE FIRST YEAR OF OPERATION**

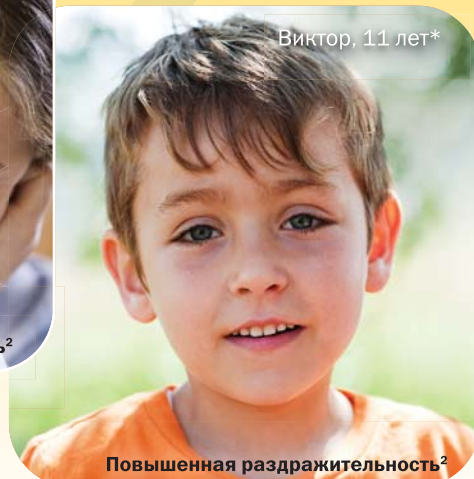
МАГНЕ В₆[®] — препарат первого выбора при лечении дефицита магния у детей от года^{1,2}



Егор, 3 года*



Наташа, 8 лет*



Виктор, 11 лет*

Курс Магне В₆[®]

поможет устранить дефицит магния и связанные с ним симптомы³

Магне В₆[®] ампулы: раствор для приема внутрь для детей от 1 года²



- обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2–3 часов)⁴
- возможность более точного дозирования⁵
- простой способ применения — разведение раствора в воде для приема внутрь²
- имеет приятный запах карамели²
- не содержит сахара²

Магне В₆[®] форте для детей от 6 лет



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух⁶

Per. уд. МЗ РФ П №013203/01. Per. уд. МЗ РФ П №013203/02. ЛСР-007053/09

¹Доля в назначениях магнийсодержащих препаратов среди педиатров России по данным Synovate Compton Healthcare Prindex «Drug Prescriptions Monitoring», 11 городов, осень 2014. ²Инструкция по медицинскому применению Магне В₆[®] (ампулы), ³Громова О. А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы ЮНЕСКО. М. 2006. С.176. ⁴Громова О. А. и пр. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. Фарматека. 2009;10:63-68. ⁵Заваденко Н. Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии 2012. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(1): 54-62. ⁶Отличие от формы приема Магне В₆[®] N50. * Данные пациента изменены.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидрогидрат** — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы - изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), одновременный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипертонии. **Применение при беременности и в период лактации.** Магне В₆[®] может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4 - 1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимая во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадрывающийся ампулы с Магне В₆[®] не требуют использования иглы. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройства желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклинов, рекомендуется делать интервал в 3 часа перед применением Магне В₆[®]. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамин В₆ угнетает активность леводопы. **Особые указания.** Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. **С осторожностью.** В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и эмоциональных нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®] форте.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствуют уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии), при одновременном дефиците кальция и магния. **Беременность и период грудного вскармливания.** Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Аллергические реакции, в т. ч. кожные, расстройства желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме (угнетение ритма сердца), угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурия. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказанные комбинации: с леводопой. **Нерекомендуемые комбинации.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

АО Санофи Россия.125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. www.sanofi.ru. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению



АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹



Водный раствор вит. D₃ всасывается
в ЖКТ ребенка независимо от степени
его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ: АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9506

¹ <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на октябрь 2015

² Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим

³ Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) — структурное подразделение Научного центра здоровья детей, оказывающее полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет.

В консультативном отделении Центра медицинскую помощь оказывают свыше 200 специалистов по 36 специальностям, функционирует также Центр семейной вакцинопрофилактики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛУЖБЫ КДЦ

• Отдел лучевой диагностики

MPT, КТ-исследования с анестезиологическим обеспечением. Также выполняются КТ-исследование коронарного кальция (Ca-score); КТ-коронарография, МРТ проводящих путей головного и спинного мозга (диффузионно-тензорная трактография), чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, УЗИ дистального отдела толстой кишки

и анального сфинктера с акваконтрастированием (комбинированная методика). Отделение оснащено четырьмя МР-томографами (один с напряженностью в 3,0 Тесла), двумя КТ-аппаратами с возможностью «двухэнергетического сканирования», маммографом, денситометром, УЗ-приборами экспертного класса.

• Отделение инструментальной и лабораторной диагностики

Длительные мониторинги ЭЭГ в ночное и дневное время; суточные мониторирования ЭКГ, АД; комбинированные мониторинги; полисомнография; кардиореспираторные мониторинги, исследования функции внешнего дыхания (спонтанное дыхание во время сна) у детей грудного и раннего возраста; исследования вызванных потенциалов (соматосенсорных, зрительных, слуховых); электронейромиография (поверхностная и стимуляционная). В кабинете лабораторной диагностики проводятся исследования с целью раннего выявления предикторов сахарного диабета (гликированный гемоглобин в крови, микроальбумин в моче); аллергодиагностика (на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250; Phadia, Швеция, признанном «золотым стандартом» аллергодиагностики во всем мире), а также диагностика аутоиммунных заболеваний.

Тесное взаимодействие двух составных частей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей — КДЦ и Реабилитационного центра — позволяет осуществлять восстановительные и профилактические мероприятия в полном объеме для всех обратившихся пациентов.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2,

тел.: регистратура — +7 (495) 967-14-20, +7 (499) 134-03-64, +7 (495) 798-26-51, кабинет МРТ — +7 (499) 134-10-65, Центр семейной вакцинопрофилактики — +7 (499) 134-20-92

Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru



МОНТЕЛУКАСТ
4 мг, 5 мг, 10 мг

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

НА ОДНОМ ДЫХАНИИ



Повышает эффективность базисной терапии
бронхиальной астмы¹



Альтернатива низким дозам ИГКС¹



Удобство применения без техники ингаляции²

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2013 г.

2. Инструкция по применению препарата Синглон®.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE).

ПОКАЗАНИЯ.

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше.

Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

Атопическая бронхиальная астма:

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели.

Хроническая идиопатическая крапивница:

Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата.

ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром



Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь.

Очень часто: головная боль. *Часто:* гипертермия (очень часто — у детей 6–12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату.

При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, отечность суставов.

ФОРМА ВЫПУСКА.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем — вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.

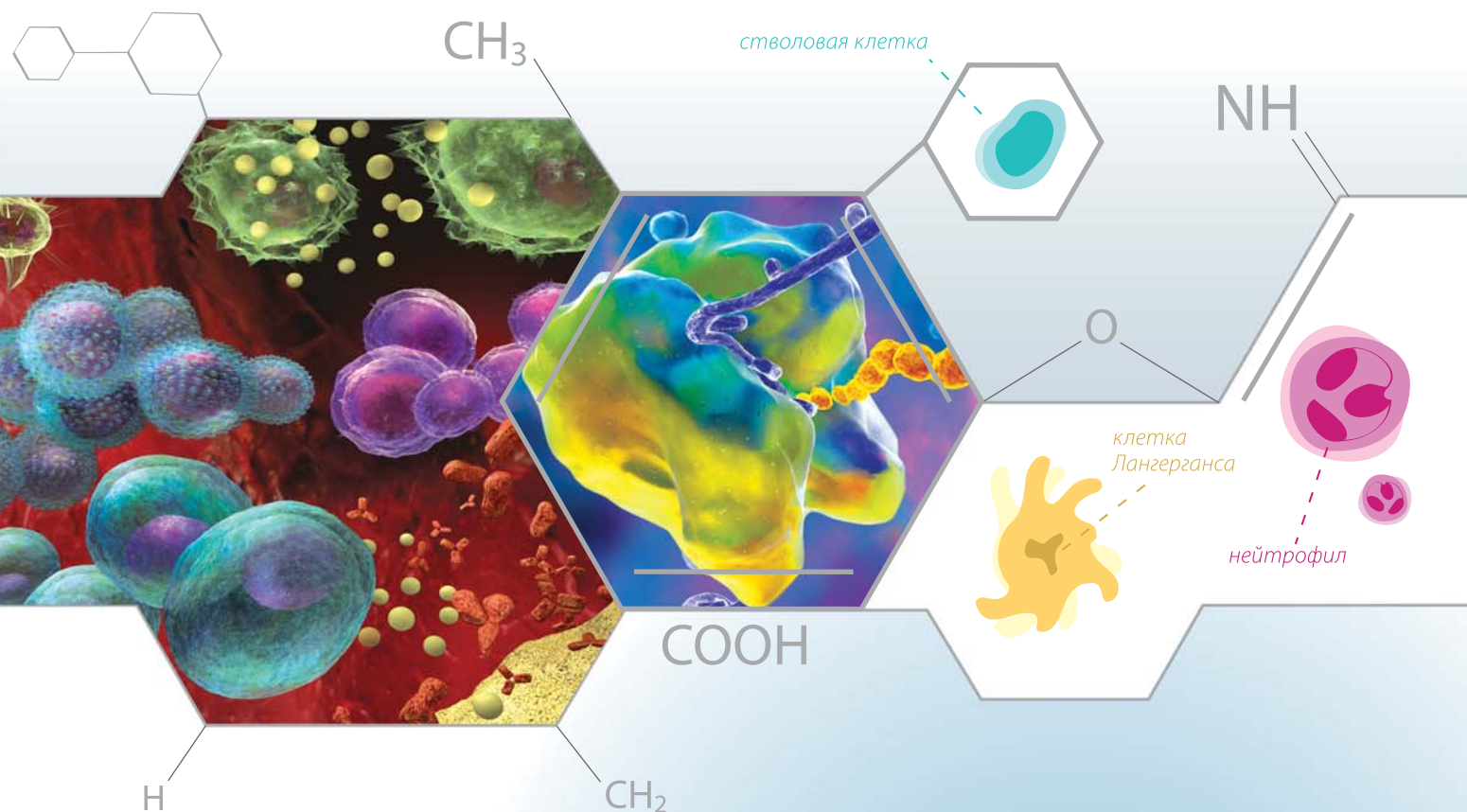
Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий»

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

Побеждает вирусы в любое время года!



**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью
для комплексной терапии вирусных
инфекций у взрослых и детей¹**

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Инфатрини – оптимально сбалансированная смесь для коррекции роста и веса у детей

ГРУДНОЕ МОЛОКО – ЛУЧШЕЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИНФАТРИНИ + Я = РАСТУ БЫСТРЕЕ

Новая упаковка 125 мл

NUTRICIA Infatrin
For infants

бутылка, 125 мл	
ккал 126	белок 3,3 г
GOS/FOS	пищевые волокна 0,8 г

125 ml e

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

Год издания: 2015

Количество страниц: 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

Под редакцией А.А. Баранова,
Л.С. Намазовой-Барановой



Москва
ПедиатрЪ
2015

Идеальной пищей для грудного ребёнка является молоко матери, но когда врач по медицинским показаниям рекомендует специальное питание, продукты PreNAN® могут стать подходящей альтернативой.

Впервые!

Готовая к употреблению смесь с частично гидролизованным белком*



PreNAN® FM 85

- ▶ Гипоаллергенный обогатитель грудного молока.
- ▶ Высокогидролизованный 100%-ный сывороточный белок.
- ▶ Возможность раннего начала обогащения (1 стик — 1 г/20 мл грудного молока).

PreNAN® Stage 0**

- ▶ Готовая к употреблению смесь.
- ▶ Подходит в качестве единственного источника питания, в том числе для детей с массой тела менее 1000 г.
- ▶ Частично гидролизованный 100%-ный сывороточный белок.
- ▶ Содержание белка 3,6 г/100 ккал.

PreNAN®

- ▶ Сухая смесь для оптимального роста и развития недоношенных детей.
- ▶ Содержание белка 2,9 г/100 ккал.
- ▶ Возможно разведение на 70 и 80 ккал на 100 мл готовой смеси.

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: в соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (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 её внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребёнок 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 некипячёной воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка. *См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

PreNAN® Stage 0 и PreNAN® — для детей с рождения. Необходима консультация специалиста. Товар зарегистрирован. ООО «Нестле Россия». Вопросы направлять по адресу: contact@ru.nestle.com.
Бесплатная горячая линия: 8-800-200-20-55.

* В линейке смесей, маркированных товарным знаком PreNAN®.

** Stage 0 — ступень 0.

© Владелец товарных знаков: Societe des Produits Nestle S. A. (Швейцария).

Вся палитра Франции в ваших руках!

Полидекса



Отофа

Гексализ

Гексаспрей

Изофра

Полидекса
с фенилэфрином

Местная антибактериальная терапия отитов



-  обострение хронических отитов
-  наружные отиты
-  острые перфоративные отиты

ООО «Русфик», Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ
E-mail: info@rusfic.com, тел./факс: + 7 495 258 20 06



LAB. BOUCHARA RECORDATI

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

КАРМАНЫЙ
СПРАВОЧНИК

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



World Health
Organization

Цена без учета доставки 500 руб.

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, беременным и рожающим 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.

Необходима консультация специалиста. **Информация только для медицинских работников.**

contact@ru.nestle.com

8-800-200-20-55

Беларусь: 88-200-011-05-37

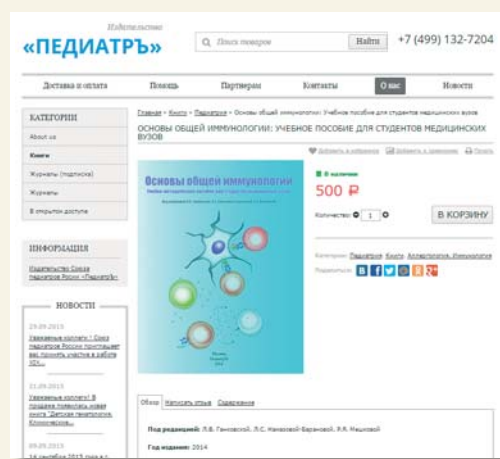


Линия ЗАБОТЫ Nestlé

Ответы на вопросы по питанию

Nestlé
Расти Здоровым
с Первых Дней.

Информация о сайте www.spr-journal.ru



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

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

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



<http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/onco>



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru



Создает ВОЗМОЖНОСТИ

Избавляет
от страданий*

destination you™

О.В. Кожевникова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Э.А. Абашидзе¹, В.В. Алтунин¹, В.В. Лебедев¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

О развитии сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей

Контактная информация:

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением инструментальной и лабораторной диагностики КДЦ НЦЗД

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

Статья поступила: 12.10.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из главных причин высокой смертности во всех странах мира. В последние годы значимость сосудистых поражений сердца и головного мозга в структуре причин смерти подростков возросла. Основным фактором риска фатальных исходов и тяжелых жизнеугрожающих осложнений ССЗ является избыточный вес и, в частности, ожирение. За последние 20 лет распространенность этого фактора риска среди детей в возрасте 6–11 лет увеличилась вдвое, среди подростков 12–19 лет — в 3 раза. Ожидается, что актуальность проблемы в будущем только увеличится. На протяжении последних 40 лет активно изучали связь ожирения с нарушением дыхания во время сна. При этом синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна рассматривают как одну из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф у взрослых. В настоящем обзоре представлены результаты анализа проблемы развития ССЗ при нарушениях сна с оценкой педиатрического аспекта этой проблемы.

Ключевые слова: дети, подростки, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения сна, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ, полисомнография.

(Для цитирования: Кожевникова О. В., Намазова-Баранова Л. С., Абашидзе Э. А., Алтунин В. В., Лебедев В. В. О развитии сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 638–644. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1471)

ВВЕДЕНИЕ

В научных работах последних 40 лет освещена связь ожирения, сердечно-сосудистой патологии и нарушения дыхания во время сна, а синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) рассматривают как одну из основных причин развития сердечно-сосудистых катастроф у взрослых [1]. Показано, что проблема нарушений сна у детей недостаточно изучена и привлекает внимание как врачей, так и родителей [2]. В современном мире число факторов, приводящих к нарушениям сна, вызывающих сокращение его продолжительности, а также разного рода метаболические нарушения, велико. В настоящем обзоре литературы представлены результаты анализа проблемы развития ССЗ при нарушениях сна с акцентом на педиатрический аспект этой проблемы.

СОН И МЕТОД ЕГО АНАЛИЗА — ПОЛИСОМНОГРАФИЯ

Сон ребенка любого возраста является одним из важнейших критериев состояния его здоровья [3–5]. Существует множество определений сна, часть из которых представляет только исторический интерес. В. М. Ковальзон предлагает следующее определение: «Сон — это особое генетически детерминированное состояние организма человека (и теплокровных животных, т. е. млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий» [5].

«Золотым стандартом» в исследовании нарушений сна и дыхания во время сна признан метод полисомнографии (ПСГ) [6, 7]. Это объективный полифункциональ-

O.V. Kozhevnikova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.A. Abashidze¹, V.V. Altunin¹, V.V. Lebedev¹¹ Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

On the Development of Cardiovascular Diseases in Children with Sleep Disorders

Cardiovascular disease (CVD) is one of the main reasons for the high mortality rate in the world. In recent years, the importance of vascular lesions of the heart and brain in the structure of causes of death among adolescents has increased. The main risk factor for deaths and serious life-threatening complications of CVD is overweight and, in particular, obesity. Over the past 20 years the prevalence of this risk factor among children aged 6–11 years has doubled, and among teens aged 12–19 years — tripled. It is expected that the urgency of the problem will increase in the future. Over the past 40 years the association of obesity with sleep-disordered breathing has been actively studied. Therewith, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome is considered as one of the main causes of the development of cardiovascular accidents in adults. This review presents the results of analysis of the problem of CVD development in children with sleep disorders assessing the pediatric aspect of this problem.

Key words: children, adolescents, cardiovascular diseases, sleep disorders, obstructive sleep apnea/hypopnea, polysomnography.

(For citation: Kozhevnikova O.V., Namazova-Baranova L.S., Abashidze E.A., Altunin V.V., Lebedev V.V. On the Development of Cardiovascular Diseases in Children with Sleep Disorders. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 638–644. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1471)

ный метод исследования, включающий одновременную с видеомониторированием регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы, мышечных потенциалов, электрокардиограммы, дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки, ороназального потока воздуха, насыщения крови кислородом, температуры тела, синхронного видеомониторирования. Анализ ПСГ и определение стадий сна осуществляют в соответствии с критериями, предложенными A. Rechtshaffen и A. Kales [8].

Физиология сна

Архитектура сна основывается на выделении 2 его фаз: медленного и быстрого сна. Эти фазы определяются по различающимся ПСГ-характеристикам электроэнцефалограммы, движениям глаз и мышечному тону. Фаза медленного сна — период относительно низкой активности мозга, во время которой активно выполняется регуляторная функция мозга, и движения тела сохранены. Фазу медленного сна подразделяют на следующие стадии:

- **стадия I (S_1)** — переход от бодрствования ко сну, часто характеризуется как «поверхностный сон»; сопровождается появлением фрагментарных зрительных образов или гипногагических галлюцинаций; могут иметь место короткие непроизвольные сокращения мышц; в большинстве случаев все эти феномены являются вариантами нормы;
- **стадия II (S_2)** сна характеризуется высокочастотной ритмической ЭЭГ-активностью, называемой «сонные веретена», и высокоамплитудными медленноволновыми зубцами, называемыми К-комплексами и вертекс-потенциалами;
- **стадии III и IV (S_3 и S_4)** иначе известны как «глубокий», «медленноволновой» или «дельта» сон; для них характерны снижение частоты дыхательных движений и высокий порог пробуждения.

Фаза быстрого сна характеризуется полным отсутствием мышечного тонуса (исключая дыхательную мускулатуру и эректильные ткани), высоким уровнем кортикальной активности (низкий вольтаж, смешанные частоты), что сочетается со сновидениями и эпизодическими периодами быстрого движения глаз. Фазы медленного и быстрого сна чередуются в течение ночи циклически [6, 8].

Нарушения сна

Диапазон расстройств сна по своей природе широк и разнообразен. В практической деятельности также используют упрощенную классификацию, основанную на клинической симптоматике. Выделяют пре- (трудности засыпания), интра- (частые ночные пробуждения) и постсомнические (беспокойность по утрам, дневная сонливость, эмоциональная неустойчивость) расстройства и их сочетания [9–11].

Как качество сна, так и его продолжительность оказывают значительное влияние на развитие нервной системы ребенка. Существование проблем со сном в детском возрасте обостряет фактически все соматические, психиатрические, психосоциальные проблемы развития детей [12–14]. Безусловно, нарушение сна влияет и на физическое развитие ребенка. Так, серьезное нарушение структуры сна приводит к замедлению роста [14].

Значимость нарушений сна у ребенка высока, т.к. данная проблема может трансформироваться в нарушения сна у взрослых. К сожалению, это направление недостаточно подробно описано в учебниках и руководствах, и врачи склонны недооценивать влияние нарушенного сна на здоровье ребенка и формирование отдаленных последствий [2, 4].

Австралийские, немецкие и шведские педиатры отметили, что из 32–37% родителей детей, у которых объек-

тивно были подтверждены дыхательные ночные нарушения, только 15–18% обращались за врачебной помощью. Из этого можно заключить, что родители не замечают или не придают значения качеству сна у детей и возможным последствиям его нарушения. Постулат, что нарушения сна в детском возрасте встречаются реже, чем во взрослом, часто подвергают сомнению [15–17].

ПСГ-корреляты расстройств сна — это увеличение процента представленности от общего времени сна неглубоких, поверхностных, стадий сна (S_1 и S_2 -стадии фазы медленного сна), частые и/или длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция глубокого медленного сна (S_3 , S_4), увеличение эпизодов движения тела и конечностей [2, 6].

СИНДРОМ АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Наибольшее внимания среди нарушений сна заслуживают нарушения ночного дыхания в виде эпизодов прекращения и/или ослабления дыхания (апноэ/гипопноэ ночного сна).

Впервые обструктивное апноэ сна у детей в литературе было описано С. Guilleminault в 1975 г. как состояние, потенциально угрожающее жизни пациента вследствие нарушения газообмена (гипоксемии, гиперкапнии), гемодинамических расстройств и нестабильности сердечной деятельности на фоне фрагментации ночного сна и, как следствие, развития дневной сонливости. Апноэ сна часто сочетается с периодами гипопноэ, вызванными периодическим нарушением проходимости дыхательных путей, вследствие чего принято рассматривать эти состояния в рамках одного синдрома — синдрома обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Гипопноэ характеризуется частичным снижением ороназального воздушного потока, уменьшением его амплитуды более чем на 50%, падением насыщения крови кислородом на 3–4%, длительностью события не менее 10 с [18].

Различают 3 вида апноэ в зависимости от его этиологии: центральное, обструктивное и смешанное. При нарушениях центральных механизмов регуляции дыхания на фоне анатомических повреждений центральной нервной системы и проводящих путей формируется центральный, а при присоединении признаков обструкции дыхательных путей — смешанный тип апноэ [6, 18]. Известно, однако, что большинство (до 90%) всех эпизодов апноэ/гипопноэ во время сна являются следствием обструкции верхних дыхательных путей (продолжительной частичной или преходящей полной) [16, 18].

Распространенность СОАГС в детской популяции оценивается в пределах 2–3% [6, 19]. Однако далеко не все дети и подростки, страдающие этой патологией, и их родители могут привести адекватные жалобы, способствующие диагностике этого синдрома, вследствие чего его распространенность среди детского населения может быть оценена только приблизительно, поскольку существует ряд прямых и косвенных признаков нарушения дыхания во сне. Более широкая трактовка дыхательных нарушений во сне приводит к повышению уровня распространенности этих состояний в детской популяции до 5% [17]. Более того, учет храпа как одного из часто встречающихся симптомов дыхательных нарушений во время сна приводит к увеличению значений распространенности СОАГС до 7–15% [6, 15].

Пик встречаемости СОАГС приходится на возраст 2–8 лет, в котором аденотонзиллярная гипертрофия также является наиболее частой находкой. У детей, в отличие от взрослых (чаще подвержены СОАГС мужчины), отмечается примерно одинаковая распространенность этого синдрома среди мальчиков и девочек [19].

Обструкция верхних дыхательных путей разной степени выраженности, сопровождающаяся храпом, наблюдается у детей всех возрастов, включая младенцев. У 1615 детей в возрасте от 6 до 13 лет, обследованных в Италии, в 7,3% случаев частый храп был обусловлен повышенным индексом массы тела (ИМТ), но при наличии у детей ринита храп выявлялся вдвое чаще. Наиболее общими причинами нарушений дыхания у детей и подростков были хроническая патология ЛОР-органов, пассивное курение [20].

Степень выраженности дыхательных нарушений может меняться от легкого первичного храпа до тяжелых остановок дыхания во сне. В настоящее время в качестве критериев степени тяжести дыхательных расстройств используют индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который предусматривает количественную оценку эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна. Для детей диагностическим критерием СОАГС считается ИАГ больше 1 события/ч от общего времени сна (по Montgomery–Downs [16, 21]) или больше 2 событий/ч со снижением оксигенации менее 92% (по A. Rechtschaffen и A. Kales [8]). В настоящее время принято считать ИАГ 1–5 событий/ч признаком СОАГС легкой, 5–10 событий/ч — СОАГС средней степени тяжести, более 10 событий/ч — тяжелым СОАГС. Частота, выраженность и продолжительность эпизодов десатурации, а также степень нарушений структуры сна влияют на тяжесть СОАГС. ИАГ более 5 событий/ч со снижением оксигенации считается показанием для проведения адентонзиллэктомии [22] или ее модификаций [23].

Любые анатомические врожденные и приобретенные, явные или скрытые нарушения ротоглотки, приводящие к повышенному сопротивлению в области носа, тоже могут служить причинами СОАГС у детей (большой язык, хоанальный стеноз, утолщение ткани мягкого неба, искривление носовой перегородки, коллапс стенки верхних дыхательных путей, утолщение мышц впереди шейного отдела позвоночника, жировая инфильтрация мягкого неба и языка при ожирении). Сюда же относятся аллергические болезни верхних и нижних дыхательных путей с отеком носоглотки и гортани, синуситы, артериальная гипотония, ожирение и др. [12, 13].

СОАГС тяжелой степени сопровождается частыми пробуждениями вследствие изменений электрической активности мозга, вызванных выраженной гипоксией, гиперкапнией. Этому могут сопутствовать храп, раздражительность, утренняя головная боль, снижение аппетита, ночной энурез, снохождение, изменение некоторых черт личности и снижение интеллекта, задержка роста, повышенная возбудимость в течение дня, нарушение внимания и плохая успеваемость [2, 16, 21]. Следует отметить, что ведущим «дневным» признаком синдрома у детей является повышенная дневная сонливость [2, 11, 24].

СОАГС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У ВЗРОСЛЫХ

СОАГС наиболее изучен у взрослых, поэтому большая часть представленного материала показывает результаты исследований в контексте формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [25, 26]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что СОАГС в 2–3 раза чаще встречается среди больных с ССЗ [25–27]. Это позволяет рассматривать синдром в качестве самостоятельного фактора риска развития ССЗ и, в частности, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, наступления внезапной смерти во время сна [27–29]. Известно также, что храп —

маркер обструктивного апноэ сна — является предиктором гипертонии, заболеваний сердца и сосудов, сахарного диабета 2-го типа [30–32]. Патофизиологический механизм такой связи может быть обусловлен повышением симпатической активности, возникающей на фоне ночной гипоксемии и/или вследствие депривации жизненно важных стадий сна [33, 34]. Более того, при СОАГС повышение симпатической активности отмечается и во время спокойного бодрствования [35]. Механизм повышения этой активности до конца не ясен. Однако вдыхание 100% кислорода в период спокойного бодрствования пациентами с СОАГС значительно снижает уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровень симпатической активности [32, 34].

Показано, что гормональные изменения, возникающие у пациентов с СОАГС на фоне симпатической активации, вносят определенный вклад в развитие инсулинорезистентности независимо от ИМТ [33, 35]. В эпидемиологических исследованиях показано, что распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний сердца и инсульта была выше у пациентов с апноэ [28, 36, 37]. Повышение содержания катехоламинов, депривация сна, а также другие патофизиологические характеристики СОАГС могут быть связаны с инсулинорезистентностью [38–40]. Ряд исследователей демонстрирует связь СОАГС и нарушения толерантности к глюкозе независимо от ИМТ [41–43]. В настоящее время появились основания говорить о кардиометаболическом континууме. Сосудистые и другие неблагоприятные последствия резистентности к инсулину могут способствовать развитию ССЗ при апноэ [44–46].

Результаты недавнего исследования показали, что молодые взрослые с сахарным диабетом 2-го типа и СОАГС, набравшие высокие баллы по шкале сонливости Эпворта, имели тяжелую ночную гипогликемию значительно чаще, чем пациенты без СОАГС. На основании регрессионного анализа, включавшего такие переменные, как возраст, пол, длительность диабета, уровень гликированного гемоглобина, ИМТ и особенности лечения, повышенная дневная сонливость была показана как значимый предиктор риска внезапной смерти у этой группы пациентов [47].

В некоторых работах установлено, что коррекция апноэ сна методом СИПАП-терапии¹ может снизить резистентность к инсулину [48], однако противоречивые результаты клинических исследований позволяют считать вопрос эффективности метода открытым.

У значительной части взрослых пациентов с артериальной гипертензией, различными нарушениями сердечно-сосудистой деятельности, в т.ч. при инфарктах, инсультах и фибрилляции предсердий, выявляется СОАГС [19, 37, 47]. Остается до конца не ясным вопрос о первичности ССЗ или апноэ сна, о степени их взаимного влияния, и хотя проделана большая экспериментальная и клиническая работа по изучению этих состояний, все же существует необходимость в расширении накопленных знаний и получении доказательств в пользу той или иной гипотезы [37, 42].

Факторы риска для синдрома апноэ/гипопноэ при наличии или отсутствии ССЗ могут отличаться. Показано, что при ССЗ для мужчин фактором риска апноэ является ожирение, а для женщин — возраст. Кроме того, повышенная дневная сонливость не была выявлена у пациентов с СОАГС на фоне сердечной недостаточности [47]. Изменения нормального профиля артериального давления (АД) во время ночного сна с периодами его значительных подъемов у взрослых происходят вследствие

¹ От англ. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) — способ искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

повышенного отрицательного внутригрудного давления, активации катехоламинергических структур, нарушения биоэлектрической активности мозга, изменения архитектуры сна [34, 40, 48]. Эпизоды избыточного повышения уровня АД у взрослых наблюдаются как в фазу REM, так и в фазу медленного сна, при этом в фазе REM-сна подъемы АД регистрируют значимо чаще. Установлена связь между степенью повышения уровня АД и продолжительностью периодов снижения насыщения гемоглобина кислородом [49–51].

При ожирении пациенты с СОАГС имеют меньшую вариабельность ритма сердца (BPC) ночью и повышенные BPC и артериальное давление в период спокойного бодрствования [52, 53]. У пациентов при ССЗ и без апноэ снижение BPC было менее выражено [37]. В Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) показали низкую BPC как предиктор развития артериальной гипертензии, а повышенную вариабельность АД — как предиктор поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии [54].

СОАГС может быть причастен к запуску окислительных механизмов стресса [55, 56]. Периодические гипоксемические стрессы вызывают повышение содержания вазоактивных и трофических веществ, которые могут вызвать стойкое сужение сосудов в течение длительного времени. При гипоксии отмечено повышение уровня эндотелина в эксперименте и у пациентов с апноэ [57]. Более поздние данные подтверждают значение эндотелина в повышении АД у пациентов с апноэ [48]. Системное воспаление, активация симпатической нервной системы, волны пульсового давления, окислительный стресс могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [37]. Однако доказательства того, что эндотелиальная дисфункция есть следствие СОАГС, еще не убедительны, т.к. были получены в небольших исследованиях. Противоречивые результаты по этому поводу у взрослых в первую очередь связаны с наличием коморбидных состояний, сопутствующих СОАГС. Несмотря на это, недавние исследования свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции на фоне коррекции СОАГС методом СИПАП-терапии [36].

Еще в одном исследовании продемонстрирована независимая ассоциация между ночным диастолическим АД и частотой ночной десатурации [58]. Ночная десатурация кислорода — независимый предиктор нарушения релаксации миокарда в период диастолы [55, 59]. Было предложено, что гипертрофия левого желудочка более тесно связана с гипертензией в период сна, чем во время бодрствования [28, 60].

У взрослых СОАГС предложен как независимый фактор риска артериальной гипертензии, т.к. может предшествовать и предсказывать ее развитие [37]. Повторяющиеся колебания гемодинамики, вызванные частыми эпизодами апноэ, приводят к нейрогуморальным и сосудистым изменениям, обуславливающим повышение АД в период бодрствования, и развитию артериальной гипертензии, а также затрудняют возврат АД к исходному уровню [37, 50, 60]. До 50% пациентов с СОАГС имеют артериальную гипертензию, тогда как 30% пациентов с артериальной гипертензией страдают от СОАГС, который врачи часто пропускают [36]. Исследователи в штате Висконсин (США) обнаружили линейную зависимость между ИАГ и уровнем среднесуточного АД, которая не коррелировала с ИМТ. Показано, что СОАГС вызывает повышение преимущественно систолического АД и преимущественно у более молодых пациентов [28]. Пациенты с суточной динамикой non-dipper значимо чаще имели сопутствующий СОАГС. По результатам исследования методом суточного мониторинга АД установлено, что для взрослых с СОАГС характерно не только отсутствие физиологического снижения АД во сне (тип суточной

динамики non-dipper), но также регистрируются подъемы АД в ночные часы (тип суточной динамики night-peaker). Ночная активация симпатической нервной системы может ослаблять физиологические ночные понижения АД [33, 38]. В последних исследованиях среди 4000 пациентов показали повышение смертности от ССЗ при отсутствии снижения АД в ночное время суток [39].

Сердечная аритмия, как сообщается в ряде исследований, чаще наблюдается у пациентов с СОАГС и увеличивается по мере нарастания тяжести апноэ, сопутствующей гипоксемии [43, 61, 62]. Ночные аритмии обнаруживают более чем у 50% пациентов с СОАГС. Наиболее частые — это желудочковая тахикардия, блокада синусового узла, АВ-блокада 2-й степени, частые преждевременные желудочковые сокращения [63, 64]. Облегчение дыхания у этих пациентов вызывало уменьшение проявлений аритмии, кроме преждевременных желудочковых сокращений [64].

Длительные апноэ и гипоксемия, наряду с активацией симпатической системы, могут вызвать и вагусную активацию, хотя это наблюдали у небольшого числа пациентов (менее 10%). При этом зафиксировано появление брадикардии вследствие АВ-блокады и синдрома слабости синусового узла даже при отсутствии нарушения проводимости. Это наблюдалось во время сна и чаще — при падении сатурации на 4% [55]. Электрофизиологические характеристики синусового узла и проводящей системы сердца во время бодрствования были нормальными, применение СИПАП-терапии приводило к исчезновению ночных аритмий, что помогло сделать вывод об их причинах [65].

Непостоянная гипоксемия, ацидоз, эндотелиальная дисфункция, повышенное АД, симпатическая вазоконстрикция одновременно с повышением внутригрудного и трансмурального внутрисердечного давления — все эти нарушения сопровождают СОАГС и являются потенциальными триггерами для ишемии сердца [56, 66, 67].

В то же время установить причинно-следственную роль для изучения СОАГС как первопричины ССЗ сложно, поскольку не хватает пациентов с доклиническими и бессимптомными проявлениями ССЗ. Исследователи подчеркивают, что существует большой процент невыявленных апноэ у пациентов с ССЗ [37]. Особое значение это приобретает вследствие полученных результатов исследования, согласно которым более молодые пациенты (младше 50 лет) с апноэ чаще подвержены риску развития ССЗ, таких как артериальная гипертензия [29] и фибрилляция предсердий, в большей степени страдают от смертности при ССЗ. Это может склонить к более «агрессивному» подходу при диагностике и лечении СОАГС у молодых пациентов и больных среднего возраста.

Число работ, в которых продемонстрирована независимость СОАГС и ССЗ, ограничено. Недавно в длительном исследовании было показано, что если временное окно как традиционное время сердечно-сосудистой уязвимости у пациентов, страдающих ССЗ без СОАГС, с 6 до 11 утра, то для пациентов с СОАГС и ССЗ это окно смещено на ночные часы (между 22 ночи и 6 утра). Таким образом, СОАГС изменяет время внезапной смерти [30, 68]. Лечение СОАГС у пациентов с ССЗ может иметь особое значение, и алгоритм ведения должен быть тщательно продуман. В настоящее время специалистами поднимается вопрос, который скорее всего будет решен положительно — о необходимости проведения ПСГ всем взрослым пациентам при артериальной гипертензии, в особенности резистентной к терапии, при фибрилляции предсердий и ночной стенокардии, в частности, если эти состояния сопровождаются апноэ сна (чему есть свидетели), выраженным храпом, а также при ожирении, повышенной дневной сонливости [30, 61, 63].

СОАГС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Для патогенеза детского СОАГС характерно развитие прерывистой гипоксемии, нередко сочетающейся с ночной гиперкапнией, с нарушением вегетативной и гемодинамической реакции организма на сон [16, 37]. Схема патогенеза детского СОАГС в контексте развития ССЗ, принятая в настоящее время, признается специалистами не совсем корректной, т.к. частично заимствована у взрослых [6].

В то же время, как и у взрослых, у детей проведены исследования, демонстрирующие увеличение содержания маркеров системного воспаления при СОАГС [67]. Будут ли эти посредники предсказывать риск развития ССЗ у детей и подростков, до сих пор не ясно. Так, в одном из исследований у 30 детей в возрасте $9,5 \pm 2,8$ года с первичным храпом скорость распространения пульсовой волны с предплечья была выше по сравнению с контрольной группой ($9,7 \pm 1,6$ против $7,9 \pm 2,0$ м/с). При этом множественный регрессионный анализ определил только храп как значимый фактор повышения скорости распространения пульсовой волны [68]. Исследование СОАГС у детей имеет объективные и субъективные сложности. Большой процент пациентов в центрах нарушения сна и дыхания составляют дети с генетической патологией, нарушениями центральной регуляции дыхания, патологией дыхательной мускулатуры, поэтому зачастую в отчетах описывают связь ССЗ и нарушения дыхания на фоне сопутствующей патологии, что не позволяет оценить риск ССЗ при СОАГС [68–70].

По результатам исследования S. Redline и соавт., среди 238 обследованных подростков у пациентов с низкой эффективностью ночного сна среднее систолическое АД было на 3,99 мм рт. ст. выше в сравнении с подростками, чей сон не был изменен. У детей с простым храпом по сравнению с контрольной группой без храпа дневное систолическое и диастолическое АД оказалось выше [71]. Дети с сердечной недостаточностью при апноэ и артериальной гипертензии показали улучшение АД на фоне СИПАП-терапии. Более высокое диастолическое АД днем и ночью отмечено у детей с СОАГС по сравнению с первичным храпом. Возможно, различия в распространенности систолической артериальной гипертензии между двумя выборками не было выявлено из-за размера выборки [72–74].

Изучение 23 японских детей показало, что уровень апноэ/гипопноэ влиял на индексы артериальной гипертензии: при более высоком ИАГ оказалось выше систолическое и диастолическое АД. Правда, при этом не был учтен фактор ИМТ [29].

Суточное мониторирование АД показало повышение вариабельности АД у детей с СОАГС в отличие от детей с обычным храпом, а также недостаточное снижение уровня АД ночью [51, 52, 74]. Общим наблюдением среди всех перекрестных исследований, которые были опубликованы за последние 10 лет, является тот факт, что уровень АД при СОАГС у детей повышается, но при этом редко превосходит 95-й перцентиль. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что установленная артериальная гипертензия является общим осложнением СОАГС у детей и подростков, однако тяжелая гипертония была описана на поздних стадиях СОАГС. Кроме того, в недавнем исследовании амбулаторно изучали АД у 140 детей в возрасте 7–13 лет с ночным храпом и тонзиллярной гипертрофией. При повышении ИАГ более 5 событий/ч у них отмечалось повышение утреннего АД, индекса времени АД (превышающего 95-перцентиль) и среднего уровня суточного АД [63, 75, 76].

В исследованиях на животных (крысы и собаки) установлены возможные механизмы, с помощью которых

СОАГС приводит к прогрессированию артериальной гипертензии: прерывистая гипоксия, хеморецепторная стимуляция, симпатическая активация и участие ренин-ангиотензиновой системы [77]. Повторные ночные акустические раздражения для прерывания сна, но без окклюзии дыхательных путей, не вызвали повышения дневного АД, что указало на важность именно гипоксемического стресса. В эксперименте на крысах продемонстрирована триггерная роль происходящих гипоксических эпизодов, возникающих в определенные возрастные периоды, для развития резистентной формы артериальной гипертензии в последующем [77].

Маловероятно, что умеренный СОАГС может привести к значительной сердечной дисфункции в педиатрическом возрастном диапазоне. Также все еще остается неясным, предрасполагает ли мягкий СОАГС в раннем детстве к сосудистым повреждениям и/или нарушениям регуляции АД в подростковом возрасте и взрослой жизни [16, 17], и является ли СОАГС независимым фактором риска для системной гипертензии у детей. В литературе недостаточно информации о формировании АГ у детей и подростков вследствие нарушения дыхания во время сна, а имеющиеся данные противоречивы. Американские исследователи СОАГС указывают, что более чем у 3% детей и подростков с кардиоваскулярными нарушениями имеются апноэ сна. Однако намного больше (11–12%) детей имеют «привычный» храп и поэтому состоят в группе риска по возникновению СОАГС [17, 37].

Синдром апноэ/гипопноэ у детей часто связывают с патологией ЛОР-органов в связи с сужением дыхательных путей, и при этом отводят скромную роль ожирению. Эпидемия ожирения, наблюдаемая в последнее время в детском возрасте, может изменить в ближайшее время и картину эпидемиологии СОАГС у детей [34].

Гипогликемия наиболее активно изучается у детей и подростков, больных сахарным диабетом, и часто недооценивается в широкой практике, хотя и не является редким явлением. Наиболее важная проблема у детей — эпизоды скрытых ночных гипогликемий [39, 48]. При исследовании детей, больных сахарным диабетом, по данным R. Amin и соавт., установлена частота ночной гипогликемии у детей в возрасте до 12 лет, равная 78%. При этом необходимо подчеркнуть, что в 91% случаев она протекает бессимптомно [45, 46, 50]. Помимо возможных травм и случаев смерти, эпизоды гипогликемии могут оказывать проаритмогенное действие [78], вызывая удлинение электрической систолы желудочков — интервала Q–T [32, 49, 79], что может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий [35]. Удлинение скорректированного интервала Q–T (Q–Tc), снижение BPS, регистрируемое при гипогликемии, и механизмы, приводящие к этому, подробно описаны ранее [79]. Установлены эпизоды ночной гипогликемии при СОАГС у детей с повышенным ИМТ и ростом выше 85-го перцентиля по результатам применения системы непрерывного мониторирования глюкозы [16].

На необходимость проведения полного исследования в период ночного сна методом ПСГ для уточнения диагноза указано в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению СОАГС у детей Американской академии педиатрии. ПСГ дает необходимую информацию врачу для определения тактики лечения и оценки его эффективности [7, 19].

Отсутствие специализированных возможностей для обследования и недостатки стандартизации при анализе и интерпретации данных затрудняют эффективное выявление и лечение СОАГС у детей и подростков, а также выбор и прогноз того или иного способа его лечения [69]. В педиатрическом сообществе до сих пор отсутствует кон-

сенсус по поводу пациентов, которые подлежат обследованию методом ПСГ, и решения порой принимаются спонтанно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, проведенные у взрослых, свидетельствуют об ассоциации СОАГС с развитием инсульта, арит-

мии, коронарной болезни сердца, ишемии миокарда, инфаркта. Подобные исследования нарушений сна у детей и подростков крайне необходимы. Они позволят изучить причины и ранние признаки развития ССЗ, определить мероприятия по первичной профилактике. Существуют основания считать, что это приведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф в последующем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, Lopez-de-Sa E, Lopez-Sendon JL. Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications. *Pulm Med*. 2013;2013:768064.
2. Абашидзе ЭА, Намазова-Баранова ЛС, Кожевникова ОВ, Алтунин ВВ, Геворкян АК. Оценка качества и структуры сна у детей с патологией ЛОР-органов, бронхиальной астмой и наиболее распространенными болезнями нервной системы. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):87–91.
3. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. ЛС Намазовой-Барановой. М. 2011. С. 268–474.
4. Баранов АА. Профилактика расстройств сна у детей и подростков. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М. 2006. 103 с.
5. Ковальзон ВМ. Нейрохимия сна и сновидений. *Нейрохимия*. 1999;16(1):157–160.
6. Mindell JA, Owens J. Pediatric sleep. Diagnosis and management of sleep problems. NY. 2010. 232 p.
7. Anders TF, Sadeh A, Appareddy V. Normal sleep in neonates and children. In: Ferber R, Kryger M. Principles and practice of sleep medicine in the child. *Philadelphia: WB Saunders*. 1995. P. 7–18.
8. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Criteria for the Scoring of Stages of Sleep and Wakefulness of Human Subjects. *Washington: Government Printing Office*. 1968. № 204.
9. Stein M, Mendelsohn J, Obermeyer W, Benca R. Sleep and behavior problems in school aged children. *Pediatrics*. 2001;107(4):60.
10. Abad VC, Guilleminault C. Sleep and psychiatry. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2005;7(4):291–303.
11. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768–775.
12. Струева НВ, Полуэктов МГ, Савельева ЛА, Мельниченко ГА. Ожирение и сон. URL: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3860> (дата обращения: 16.07.2015).
13. Capuccio F, Taggart F, Kandala N, Urrie A, Peile E, Strangers S, Miller A. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619–626.
14. Gronfier C, Luthringer R, Follenius MA. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with delayed growth. A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep*. 1996;19:817–824.
15. Gozal D, Pope DW. Snoring during early childhood and academic performance at ages 13–14 years. *Pediatrics*. 2001;107:1394–1399.
16. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook R, Gozal D. Snoring and sleep disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep*. 2004;27:87–94.
17. American academy of sleep Medicine. Task force sleep related breathing disorder in adult. *Sleep*. 1999;22(5):667–689.
18. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med*. 1976;27:465–484.
19. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242–252.
20. Corbo G, Fuciarelli F, Foresi A, Benedetto AF. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ*. 1989;299:1491–1494.
21. Montgomery-Downs HE, Thoman EB. Biological and behavioral correlates of quiet sleep respiration rates in infants. *Physiology and Behavior*. 1998;64(5):637–643.
22. Hendele-Amitai A., Kozminsky E. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26:999–1005.
23. Русецкий ЮЮ, Черниченко ИЮ, Седых ТК. 10-летний опыт эндоскопической органосохраняющей аденотомии. *Российская ринология*. 2012;3:4–7.
24. Бабак СЛ, Чучалин АГ. Нарушения сна. *Русский медицинский журнал*. 2006;14:16.
25. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways disease. *Chest*. 1987;91:540–546.
26. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124:1400–1405.
27. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147–2165.
28. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age dependent associations between sleep disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005;111:614–621.
29. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*. 2003;88:139–142.
30. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FHS, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008;133:793–804.
31. Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008;51:605–608.
32. Kim NH. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabet Metab J*. 2012;36(4):268–272.
33. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: Cardiovascular implications. *Sleep Med*. 2011;12(5):483–488.
34. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation, and apnea: what is the future for our children? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:202–203.
35. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Somers VK, Dyken ME. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772–776.
36. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1744–1749.
37. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R,

- Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686–717.
38. NSpiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *Appl Physiol*. 2005;99:2008–2019.
39. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25:735–741.
40. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984;108:373–376.
41. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:521–530.
42. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490–494.
43. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670–676.
44. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:387–393.
45. Inkster B, Riha RL, Van Look L, Williamson R, McLachlan S, Frier BM, Strachan MW, Price JF, Reynolds RM. Association between excessive daytime sleepiness and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4157–4159.
46. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252–259.
47. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1716–1722.
48. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi W. Endothelial dysfunction in non-hypertensive children: potential contribution of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;141:682–791.
49. Ip MS, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:348–353.
50. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, Bokulic R, Daniels SR. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in children with sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:950–956.
51. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM. Twenty-four hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130:1009–1017.
52. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071–1077.
53. Кожевникова ОВ, Намазова-Баранова ЛС, Абашидзе ЗА, Алтуниин ВВ, Балабанов АС, Широкова ИВ, Кондрахина ИИ, Полунина ТА, Маргиева ТВ. Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии. *Вестник РАМН*. 2015;1:32–40.
54. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–1046.
55. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997;15:1593–1603.
56. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35–38.
57. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17:61–66.
58. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002;121:422–429.
59. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, Fersini C, Lugaresi E. Undiagnosed sleep disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1227–1233.
60. Gjørup PH, Sadauskienė L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:44–52.
61. Randazzo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 1996;29:65–67.
62. Liston R, Deegan PC, McCreery C, McNicholas WT. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias. *Postgrad Med J*. 1994;70:275–280.
63. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49:1235–1241.
64. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients 67 with heart failure. *Circulation*. 2000;101:392–397.
65. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133:927–933.
66. Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Fregosi RF. Feasibility of using unattended polysomnography in children for research report of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep*. 2001;24(8):937–944.
67. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *Child Health*. 2006;42:277–282.
68. Kwork KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest*. 2003;123:1561–1566.
69. Kirk V, Midgley J, Giuffre M, Ronksley P, Nettel-Aguirre A, Al-Shamrani A. Hypertension and obstructive sleep apnea in Caucasian children. *World J Cardiol*. 2010;2(8):251–256.
70. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:612–617.
71. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269–277. Doi: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
72. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1098–1103.
73. Мадаева ИМ, Шавырталова ОН, Долгих ВВ. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования. *Педиатрия. Consilium medicum*. 2009;3.
74. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, McPhail G, Morgenthal A, Fenchel M, Bean J, Kimball T, Daniels S. Activity adjusted 24 hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension*. 2008;51:84–91.
75. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatrics clinics. *J Pediatr*. 2002;140:97–102.
76. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–1384.
77. Soukhova O'Hare G.K., Roberts A.M., Gozal D. Impaired control of renal sympathetic nerve activity following neonatal intermittent hypoxia in rats. *Neurosci Lett*. 2006;399(3):181–185.
78. Лаптев ДН, Шмушкович ИА. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*. 2012;1:25–30.
79. Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Соболев АВ, Сеид-Гуссейнов АА, Волков ИЭ. Исследование интервала Q–T у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторировании ЭКГ. *Сахарный диабет*. 2007;2:19–23.

Л.Л. Нисевич¹, О.В. Кригер², Н.С. Селютина², И.Н. Никищев², Т.Н. Коноплёва¹, М.С. Павлова²¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

К вопросу о диагностике синдрома внезапной смерти младенцев

Контактная информация:

Нисевич Лика Львовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2 стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-50, e-mail: nis-lika@yandex.ru

Статья поступила: 20.08.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ) — одна из ведущих причин смерти детей первого года жизни в большинстве развитых стран мира. В обзоре рассмотрены вопросы терминологии и изучения СВСМ в развитых странах, представлены проблемы диагностики СВСМ в России в сопоставлении с результатами собственных исследований, проанализированы факторы риска, универсальные как для СВСМ, так и для перинатальной и младенческой смерти в целом. Большой разброс значений СВСМ в России объясняется тем, что при постановке такого диагноза не всегда соблюдается международный стандарт: патологоанатомическое исследование случаев скоропостижной внебольничной смерти часто производится судебно-медицинским экспертом, а не детским патологоанатомом, не используются вирусологические и микробиологические методы исследования. В ряде случаев отсутствует история развития ребенка или история болезни из детской поликлиники.

Ключевые слова: синдром внезапной смерти младенцев, терминология, диагностика, перинатальные факторы риска.

(Для цитирования: Нисевич Л.Л., Кригер О.В., Селютина Н.С., Никищев И.Н., Коноплёва Т.Н., Павлова М.С. К вопросу о диагностике синдрома внезапной смерти младенцев. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 645–651. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1472)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ), детей грудного и раннего возраста остается еще не до конца изученной проблемой медицины. Результаты аутопсии первого известного случая внезапной младенческой смерти, проведенной S. Fearn в 1834 г., были описаны в журнале Lancet (по данным Л.А. Кравцовой и соавт. [1]), и на протяжении почти 100 лет после этого сообщения о внезапной смерти младенцев «смерть в колыбели» появлялись в разных странах мира.

В 1972 и 1973 гг. на парламентских слушаниях в США было принято решение о всесторонней обязательной поддержке исследовательских программ, посвященных СВСМ [2]. В 1976 г. был принят закон (так называемый Калифорнийский протокол расследования и вскрытия случаев СВСМ), который рекомендовали судмедэкспертам и следователям, расследу-

ющим насильственные или скоропостижные смерти [3]. Протокол предписывал обязательное посмертное исследование всех случаев внезапной и необъяснимой смерти детей первого года жизни, которую следовало считать одной из причин младенческой смерти. Калифорнийский протокол действовал на территории ряда штатов США.

В 1996 г. был опубликован типовой протокол (форма отчета) о расследовании внезапной необъяснимой младенческой смерти, который не требовал включения данных о прививках. В 2006 г. согласно переработанной форме отчета сбор данных прививочного анамнеза стал обязательным [4]. В большинстве промышленных стран мира СВСМ составляет 25–30% всех случаев смерти младенцев в возрасте от 1 мес до 1 года, что дает основание считать СВСМ значимой медико-социальной проблемой [5].

L.L. Nisevich¹, O.V. Kriger², N.S. Selyutina², I.N. Nikishtsev², T.N. Konopleva¹, M.S. Pavlova²¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Bureau of Forensic Medical Examination of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

On the Question of the Diagnosis of Sudden Infant Death Syndrome

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is one of the leading causes of postneonatal mortality of infants in most developed countries. This paper presents data on terminology and on the study of SIDS in developed countries, and also examines problems of SIDS diagnostic in Russia in comparison with the results of own researches, analyzes risk factors, which are universal as for SIDS, and also for perinatal and infant death in general. The large variability of SIDS diagnosis in Russia suggests that this diagnosis often does not comply with international standard: post-mortem examination of community-acquired sudden death cases is often carried out by a forensic expert, but not by a children's pathologist, and they do not use virological and microbiological methods of investigation. In some cases, there is no infant's record or case record from children's polyclinic.

Key words: sudden infant death syndrome, terminology, diagnosis, perinatal risk factors.

(For citation: Nisevich L. L., Kriger O. V., Selyutina N. S., Nikishtsev I. N., Konopleva T. N., Pavlova M. S. On the Question of the Diagnosis of Sudden Infant Death Syndrome. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 645–651. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1472)

ТЕРМИНОЛОГИЯ

С 1970 г. СВСМ принято обозначать как «внезапную смерть детей первого года жизни, для которой отсутствуют адекватные для объяснения причины» [6].

В настоящее время СВСМ определяют как неожиданную ненасильственную смерть видимо здорового ребенка в возрасте от 1 мес до 1 года с возникновением смертельного эпизода, очевидно, во время сна, который остается необъяснимым после тщательного исследования обстоятельств смерти, включая проведение полной аутопсии, пересмотр обстоятельств смерти и клинической истории [7]. Таким образом, констатируется смерть без предшествующих проявлений болезни.

В связи с этим нельзя не согласиться с мнением детского патологоанатома Б. И. Глуховца [8], что термин «синдром» противоречит своему смыслу, который включает комплекс нескольких симптомов (признаков), имеющих общий механизм возникновения. По мнению автора, понятие «внезапная смерть по неустановленной причине» более соответствует ее формальной характеристике.

По сути, СВСМ является диагнозом исключения, который ставят, когда другие возможные причины, в т. ч. метаболические расстройства, исключены. К метаболическим состояниям, которые могут послужить причиной внезапной смерти, относят лактат-ацидемию, аминокацидопатию, болезни накопления гликогена, гиперглицинемию и др.

Несмотря на длительное изучение СВСМ, ряд авторов отмечает, что часто имеют место путаница и разночтения в определении диагнозов («синдром внезапной младенческой смерти» и «неклассифицированная внезапная смерть младенца»), или же СВСМ подменяется другими диагнозами [9–11].

Наряду с термином СВСМ (SIDS¹) относительно недавно в литературе начали употреблять такие термины, как «внезапная неожиданная младенческая смерть» (SUID²) и «внезапная неожиданная смерть во младенчестве» (SUDI³). Центры по контролю и профилактике заболеваний США в последнее время также часто используют термин SUID для описания всех неожиданных случаев смерти.

Внезапные неожиданные случаи смерти (SUID [12–14] или SUDI [15, 16]) подразделяют на объяснимые и необъяснимые. Среди необъяснимых случаев 80% составляет СВСМ [17]. К необъяснимым внезапным и неожиданным случаям смерти (SUID или SUDI) относят также те из них, которые не определяются как СВСМ, но при которых по мнению судебно-медицинского эксперта после полного патологоанатомического исследования отсутствует четкое объяснение причины наступления летального исхода в связи с недостаточно выясненными обстоятельствами.

Объяснимыми случаями внезапной неожиданной смерти (SUID) считаются те из них, при которых судебно-медицинский эксперт выявляет конкретную причину (следствие заболевания, включающее болезни обмена веществ, а также следствие жестокого обращения с детьми). Эта подгруппа включает также смерть при случайном удушении [18–20]. Вопрос о необходимости изменений в классификации и терминологии для обозначения случаев внезапной смерти поднимался в начале 2000-х гг. [21–23] и продолжает обсуждаться по настоящее время [14, 18, 24].

В связи с этим представляет интерес исследование М. Н. Malloy и М. MacDorman [23], в котором представ-

лены данные о постнеонатальной младенческой смертности за период с 1992 по 2001 г. в США. По данным авторов, за указанный период младенческая смертность в целом снизилась на 27%, а частота СВСМ — на 55%. С 1999 по 2001 г. уровень постнеонатальной смертности существенно не изменился, а частота СВСМ снизилась на 17%. Параллельно было установлено весьма значительное увеличение числа случаев смерти по неизвестным и неуточненным причинам (до 90%). По мнению авторов, такое расхождение в показателях дает основание предполагать, что случаи, которые ранее рассматривались как СВСМ, в последние годы не были расценены в качестве таковых.

ИЗУЧЕНИЕ СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ

Сообщения о случаях внезапной смерти детей первого года жизни при отсутствии истории заболевания и патоморфологических изменений, которые могли бы объяснить причину смерти, регистрируют в разных странах мира [12, 25, 26]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра, принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения, СВСМ обозначен как «внезапная смерть грудного ребенка» под рубрикой R95 в разделе «Неизвестные причины смерти». После того, как в 80-х гг. в большинстве стран мира были приняты критерии определения синдрома и разработан стандартный протокол патологоанатомического исследования случаев скоропостижной смерти детей первого года жизни, появились и первые статистические данные по СВСМ.

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваемости в США, СВСМ признан одной из ведущих причин смерти младенцев в возрасте от 1 мес до 1 года [27–29] и составляет менее 1 случая на 1000 живорожденных в большинстве промышленно развитых стран. Частота встречаемости синдрома в странах Европы и США составляет 0,51–0,57 на 1000 живорожденных [22, 28]. В 2–3 раза более высокие показатели зафиксированы у афроамериканцев, американских индейцев и коренных жителей Аляски [30, 31].

За время изучения СВСМ опубликованы десятки тысяч работ, посвященных различным аспектам этой проблемы. Масштабные исследования, начавшиеся в 60-х гг. XX в., продолжают и в настоящее время, привлекая внимание патологоанатомов и педиатров различных специальностей. Такое внимание медицины к проблеме внезапной детской смерти связано с тем, что наряду с постепенным снижением в развитых странах младенческой смертности от инфекционных заболеваний и других причин [27, 28], частота синдрома в течение длительного времени оставалась на достаточно высоком уровне, что свидетельствует о чрезвычайной актуальности проблемы.

Для определения факторов [32, 33] и групп риска [34, 35] по развитию СВСМ был осуществлен ряд международных проектов [36] и разработаны рекомендации по снижению частоты возникновения СВСМ [37–39]. Внедрение рекомендаций, одобренных Центром по контролю и профилактике заболеваний, позволило большинству развитых стран добиться существенного снижения смертности от данного синдрома с тенденцией к дальнейшему снижению [40, 41]. Снижение частоты СВСМ привело к снижению постнеонатальной младенческой смертности [27, 28].

¹ От англ. Sudden Infant Death Syndrome.

² От англ. Sudden Unexpected Infant Death.

³ От англ. Sudden Unexpected Death in Infancy.

В 1980 г. в США вышло 2-е издание книги Н. Althoff «Синдром внезапной смерти у детей грудного и раннего возраста» [42]. В 1-м издании монографии (1973) представлены результаты материалов вскрытий и всестороннего изучения 292 случаев внезапной и неожиданной смерти детей грудного и раннего возраста в период с 1964 по 1970 г. Второе издание дополнено описанием новых 350 случаев СВМС за последующие годы, что подтвердило актуальность проблемы. Вместе с тем более поздние исследования позволили сделать выводы, которые настоятельно потребовали пересмотреть комплекс методов диагностики, ранее применявшихся в подобных случаях. В 1983 г. эта монография была переведена на русский язык и напечатана в нашей стране [43].

ИЗУЧЕНИЕ СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ В РОССИИ

Следует отметить факт, что в литературе крайне мало работ отечественных исследователей, хотя единичные упоминания о СВМС появились еще в 50–70-х гг. XX в. [44–46]. В 50-х гг. в большинстве случаев использовали термин «скоропостижная смерть». В качестве причины внезапной смерти ребенка указывали вирусное поражение сердца [47], изменения эндокринных желез [48] и другие причины. Однако чаще всего диагностировали заболевания респираторного тракта [44].

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие клинических и морфологических признаков заболевания, причина смерти в случаях внезапной смерти ребенка первого года жизни все равно указывалась, хотя оснований для этого было явно недостаточно. При этом локализация выявленных изменений ограничивалась носоглоткой, трахеей, практически не затрагивая крупные бронхи и ткань легких. Если же после патологоанатомического исследования в окончательном заключении все же указывали на интерстициальную или мелкоочаговую катарально-десквамативную пневмонию, а также на признаки нарушения микроциркуляции (обнаруживаемые практически во всех случаях внезапной смерти), обращало на себя внимание отсутствие признаков инфекционно-токсического шока или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это свидетельствует о том, что диагностированная в результате патологоанатомического исследования пневмония никак не могла стать причиной летального исхода.

На этот факт в 1988 г. обратили внимание В.К. Таточенко и соавт. [49]. На основании данных Бюро судебно-медицинской экспертизы Главного управления здравоохранения Москвы 1985–1987 гг. авторы провели анализ клинических и патологоанатомических данных 88 детей, умерших на дому, и 106 младенцев, скончавшихся от острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и пневмонии в стационаре. Целью было определить возможность постановки диагноза «Синдром внезапной смерти». Диагностика СВМС базировалась на изучении обстоятельств смерти, анализе протоколов вскрытия и результатах гистологического исследования. При таком подходе диагноз СВМС не вызывал сомнений, поскольку учитывались все его основные критерии. Авторами показано, что ежегодно в Москве СВМС можно было бы с уверенностью диагностировать у 40–45 умерших детей.

Вместе с тем при анализе причины смерти более 1500 младенцев, умерших в 1983–1988 гг. на дому, фактически на том же материале [50] авторы пришли к выводу, что ведущей причиной смерти были болезни органов дыхания, особенно часто встречающиеся у детей первого года жизни (76,3%). При этом в 90% случаев речь

шла об ОРВИ. За указанные годы зафиксировано всего лишь 2 случая СВМС. Представленные материалы отражали точку зрения судебных медиков на роль различных факторов в танатогенезе скоропостижной смерти детей.

В комментарии к статье [51] В.К. Таточенко отметил, что указание в протоколах гистологического исследования катарально-десквамативной пневмонии как основной причины смерти при отсутствии во всех случаях макроскопически видимой пневмонии является дезинформирующим педиатров и затрудняющим решение этой актуальной проблемы в нашей стране.

В целом же сам факт существования СВМС игнорировали и не регистрировали. Это объясняется тем, что в Советском Союзе существовала установка на обязательное установление причины смерти. Тем не менее сотрудники кафедры детских болезней Ленинградской (Санкт-Петербургской) педиатрической академии И.М. Воронцов и И.А. Кельмансон [52, 53] на протяжении ряда лет анализировали и собирали данные обо всех случаях внезапной смерти детей первого года жизни, родившихся или проживавших в этом городе. Помимо регистрации и анализа случаев СВМС оценивали роль микросоциального окружения у скоропостижно скончавшихся детей [54], изучали особенности поведения детей, угрожаемых по развитию СВМС [55], факторы риска нарушения сна у внезапно умерших детей [56] и ряд других аспектов. Работы представляли интерес не только для педиатров России, где серьезные исследования в этой области начали проводиться относительно недавно, и о СВМС было известно не очень много. Результаты исследований И.М. Воронцова [57, 58] и И.А. Кельмансона [54, 59] неоднократно публиковались за рубежом.

В середине 90-х гг. стало очевидным, что проблема СВМС является актуальной и для России, ввиду чего для изучения механизмов СВМС на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии был создан Федеральный детский научно-практический центр диагностики и лечения нарушений ритма сердца во главе с М.А. Школьниковой. Особое внимание в Центре уделяли изучению сердечных и других факторов риска развития СВМС и других жизнеугрожающих состояний. Регистрация случаев СВМС в соответствии с международными стандартами внедрена в практику здравоохранения на всей территории РФ в 1999 г.

Работы Л.А. Кравцовой и М.А. Школьниковой [2, 60, 61] в немалой степени способствовали повышению интереса к этой проблеме. В последние годы исследования, посвященные СВМС, начали активно проводиться не только в Санкт-Петербурге и Москве, но и в других городах России (Иркутске [62], Кемерово [63], Самаре [64], Екатеринбурге [65], Перми [66], Сыктывкаре [67], Казани [68], Саратове [69]), а также в республиках бывшего Советского Союза (Белоруссии [70] и Украине [71]).

Внезапно и неожиданно смерть может наступить и при многих тяжелых заболеваниях с явно выраженными клиническими проявлениями, которые могут быть расценены как жизнеугрожающие состояния. В этих случаях используется термин «скоропостижная смерть». Среди подобных состояний у детей раннего возраста ведущее место занимают инфекции (как врожденные генерализованные, так и острые респираторные с поражением органов дыхания) [72].

Патологические находки, свидетельствующие о наличии воспалительных реакций и инфекций, описаны не только при жизнеугрожающих состояниях, но и при СВМС [73, 74]. При этом речь идет как о вирусных [66, 75], так и о бактериальных инфекциях [76]. По мнению авто-

ров [66], анализировавших медицинскую документацию и протоколы аутопсии детей первого года жизни, внезапно умерших на дому, основными причинами СВСМ в 66,7% являются оппортунистические инфекции с хроническим течением (цитомегаловирусная инфекция) и в 33,3% — ОРВИ (чаще грипп) на фоне фетопатий и выраженного иммунодефицита. При этом ОРВИ, вызываемые РНК-содержащими вирусами (грипп, парагрипп и RS-вирус), могут играть роль триггера активации внутриутробных оппортунистических инфекций или развития собственно СВСМ [75].

Известно, что прижизненная диагностика внутриутробной инфекции в период новорожденности при неявно выраженных клинических признаках часто бывает весьма затруднительна [72]. Даже после аутопсии без гистологического и вирусологического исследования, включающих быстрый культуральный метод, ПЦР и ПЦР *in situ* [77], не всегда удается поставить диагноз внутриутробной инфекции.

На основании данных зарубежных [38, 39] и собственных исследований [2, 61] Л.А. Кравцова и М.А. Школьниковы описали общие признаки, свойственные большинству случаев синдрома, и предложили алгоритм (6 клинических и 12 морфологических признаков), который может послужить вспомогательным методом диагностики при анализе случаев ненасильственной смерти детей с подозрением на СВСМ. В ряде случаев (но далеко не всегда) описанные признаки позволяют осуществить разграничение СВСМ и скоропостижной смерти от жизнеугрожающих состояний.

В 2002 г. совместно с сотрудниками кафедры патологической анатомии Российского государственного медицинского университета (на базе прозектуры Морозовской ДГКБ) было проанализировано 23 случая скоропостижной ненасильственной смерти детей первого года жизни, у которых в направлениях на аутопсию было указано: «Найден мертвым в кроватке», «Синдром внезапной детской смерти» [78]. Анализ результатов патологоанатомического и вирусологического исследования показал наличие у всех внезапно умерших детей признаков врожденной генерализованной вирусной инфекции смешанной этиологии, обусловленной вирусами краснухи, герпеса, цитомегаловирусом, энтеровирусами. В трахее и легком у всех умерших также были обнаружены морфологические признаки острых респираторных заболеваний и пневмонии. В отпечатках трахеи и легкого выявлены антигены респираторных вирусов и гриппа. Ни в одном случае в окончательном заключении диагноз СВСМ не был подтвержден.

Несмотря на то, что во всех случаях у умерших была диагностирована врожденная вирусная инфекция с множественным поражением различных органов и систем, непосредственной причиной смерти были болезни органов дыхания с развитием пневмонии различного характера и этиологии. Это были острые вирусные пневмонии серозно-десквамативного характера, вирусно-бактериальные пневмонии, первичные атипичные пневмонии (более известные как интерстициальные), а также пневмонии, вызванные грибами. Рассматриваемые случаи нельзя отнести к понятию «внезапной смерти на фоне полного здоровья», которая не могла быть предсказана из анамнеза.

Однако в любом случае, если у половины умерших диагноз врожденной генерализованной вирусной инфекции был поставлен только после проведения морфологического и вирусологического исследования, а при жизни и непосредственно после аутопсии врожденная инфекция не была диагностирована, надо полагать, что по крайней мере у половины умерших не было угрожаю-

щего жизни состояния. По-видимому, описанные случаи служат примером скоропостижной внебольничной смерти при неочевидных жизнеугрожающих состояниях. Мы считаем, что в данных случаях ОРВИ являются не пусковым, а разрешающим фактором танатогенеза детей, скоропостижно скончавшихся на дому.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ

Среди факторов риска СВСМ выделяют 2 основные группы: социально-демографические и перинатальные, на которых следует остановиться подробнее. К перинатальным факторам риска СВСМ прежде всего относят материнские [79–81], многие из которых напрямую связаны с вирусной инфекцией [82]. Это, в первую очередь, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Известно, что любая патология беременности (обострение хронических болезней во время беременности, острые инфекционные заболевания, угроза прерывания) приводит к хроническому кислородному голоданию и развитию фетоплацентарной недостаточности [83–85].

В условиях гипоксии повышается активность репликации вирусов, увеличивается вероятность внутриутробного инфицирования плода и накопление вирусов в тканях различных органов плода. В то же время тканевая гипоксия усиливается под воздействием вирусной инфекции, которая индуцирует гипоксические состояния. В результате в организме плода развивается иммунопатологический процесс, сопровождающийся задержкой развития плода, незрелостью к сроку гестации, преждевременными родами [82], рождением ребенка с низкой массой тела [86], в ряде случаев — смертью плода или новорожденного [82].

Таким образом, различная патология во время беременности и родов создает благоприятную основу для временных и более стойких изменений различных систем, что сопровождается выраженным нарушением адаптации организма новорожденного.

К перинатальным факторам риска развития СВСМ относят недоношенность [87, 88], низкую массу тела при рождении [60, 89], наличие признаков морфофункциональной незрелости к сроку гестации, асфиксию в родах [60]. Нарушение основных функций организма ребенка может наблюдаться как непосредственно после родов, так и в более отдаленном периоде [90]. Последствием недоношенности является нарушение контроля и регуляции сердечного ритма [91] и дыхания [92]. Чем более слабым родился ребенок, тем больше его уязвимость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, и тем более высок риск неадекватных компенсаторных реакций в ответ на возникающую асфиксию или гипоксию.

Таким образом, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и другие перинатальные факторы являются универсальными с точки зрения неблагоприятного воздействия на организм как при синдроме внезапной смерти, скоропостижной смерти при очевидных и неочевидных жизнеугрожающих состояниях, так и в случае смерти в перинатальном и младенческом возрасте. И вряд ли можно считать вполне здоровым ребенком недоношенного младенца с низкой массой тела, с признаками задержки развития органов и морфофункциональной незрелости.

Лечение фетоплацентарной недостаточности как основной причины хронической гипоксии может способствовать улучшению функции плаценты и оптимизации условий развития плода, снижению частоты осложнений в родах и вероятности инфицирования плода и новорожденного [84, 85].

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ В РОССИИ

На базе 2-го танатологического отделения Бюро судебной экспертизы (Москва) мы провели анализ 122 протоколов вскрытия детей в возрасте от 1 мес до 1 года, скоропостижно скончавшихся на дому в 2007–2009 гг. В окончательном заключении, по официальной сводке, в 73,8% случаев причиной смерти была указана ОРВИ. Однако инфекционно-токсический шок или интоксикация были выявлены менее чем у половины (43,8%) детей. Пневмония как осложнение ОРВИ была диагностирована в 37,8% случаев. В 9,8% наряду с диагнозом ОРВИ (без признаков интоксикации и пневмонии) был поставлен диагноз «Прочие».

Безусловно, гистопатологический диагноз в высшей степени субъективен. Одни патологоанатомы трактуют обнаруженные гистопатологические проявления как летальные, а другие считают их тривиальными. При этом часто имеет место явная недооценка патологических врожденных изменений в тканях и органах умерших, которые в окончательном диагнозе указываются как «Прочие» [8, 93].

Если исключить из общего числа скоропостижно скончавшихся на дому с ОРВИ и признаками инфекционно-токсического шока, интоксикации и/или пневмонии и случаи с диагнозом «Прочие», за которым может скрываться различная врожденная патология, по крайней мере в нескольких случаях мог бы быть поставлен диагноз СВСМ. Тем не менее, это не было сделано ни в одном случае.

Всего с 2006 по 2013 г. в той же прозектуре были исследованы материалы аутопсии 336 случаев внебольничной скоропостижной смерти детей первого года жизни. Необходимо отметить, что в 34,7% после проведения аутопсии пневмония не была выявлена, а в ряде случаев и наличие ОРВИ вызывало сомнение. В 6 случаях непосредственно после проведения аутопсии был поставлен диагноз «СВСМ (под вопросом)».

После проведения патологоанатомического и вирусологического исследования ОРВИ и пневмония как осложнения (при отсутствии макроскопически видимой пневмонии) были указаны в заключительном диагнозе в качестве непосредственной причины смерти в 88% случаев! В 3 случаях был поставлен диагноз «Синдром внезапной детской смерти», еще в 3 — «Синдром внезапной детской смерти на фоне начинающейся острой респираторной вирусной инфекции». Представленные данные напоминают результаты, опубликованные почти 30 лет назад [50].

Приходится признать, что и в настоящее время ряд патологоанатомов регистрируют ОРВИ с умеренно выраженными проявлениями (явно недостаточными для объяснения летального исхода) в качестве основной причины смерти в патологоанатомическом заключении гораздо чаще, чем это наблюдается в действительности. При этом ведущую роль играет квалификация прозектора. По мнению детского патологоанатома, существу-

ет обратная зависимость между частотой диагностики СВСМ и уровнем специализации прозектора [8].

Представляют интерес данные сравнительной оценки результатов деятельности судебно-медицинских экспертов (2001–2005) и детских патологоанатомов (2006–2010) в Ленинградской обл. [8]. Установлено, что показатели внезапной внебольничной младенческой смертности за учтенный промежуток времени снизились более чем в 3 раза (с 2,51 в 2001 до 0,80‰ в 2010 г). По мнению автора, столь значительное уменьшение числа случаев СВСМ могло быть связано с несовершенством патоморфологического исследования, обусловленным недостатком необходимых знаний у судебно-медицинского эксперта. Детский патологоанатом с более высокой квалификацией обратит внимание на минимальные морфологические признаки инфекционного поражения миокарда в виде диффузного продуктивного воспаления [64, 93], а для этого, кроме строгого соблюдения диагностического стандарта [14, 16, 94], также необходимо использовать широкий спектр лабораторных тестов с поиском в материалах аутопсии энтеровирусов, вирусов краснухи, герпеса, хламидий и микоплазм, вызывающих инфекционное поражение миокарда [8].

Наиболее часто при внезапной смерти выявляют катаральный трахеит, мелкоочаговую пневмонию или катаральный энтероколит. Сами по себе перечисленные выше патологические изменения считаются недостаточными для объяснения причины смерти, но тем не менее их указывают в качестве причины летального исхода. В этих случаях необходимо искать признаки инфекционного поражения жизненно важных центров, к которым относятся ритмогенные структуры сердца [64, 69, 93]. При отсутствии необходимой квалификации судебно-медицинский эксперт констатирует СВСМ.

По-видимому, именно этим объясняются существенные различия в частоте диагностирования необъяснимых случаев смерти младенцев по данным различных прозектур и большой разброс показателей диагностики СВСМ в Российской Федерации: 0,06–2,08 на 1000 родившихся живыми [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При диагностике СВСМ не всегда соблюдают международный диагностический стандарт: отсутствует квалифицированное описание места происшествия; патологоанатомическое исследование часто проводится судебно-медицинским экспертом, а не детским патологоанатомом; в ряде случаев отсутствует история развития или болезни ребенка из детской поликлиники. Вышеперечисленное не позволяет провести полноценный анализ случаев скоропостижной внебольничной смерти. Усилия органов здравоохранения должны быть направлены на совершенствование детской патологоанатомической службы, на обеспечение прозектур, в которых проводится исследование случаев внезапной внебольничной смерти, возможность проведения вирусологических и микробиологических исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравцова ЛА, Школьников МА. Синдром внезапной смерти младенцев — взгляд на проблему из XXI века. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):71–76.
2. Школьников МА, Кравцова ЛА. Медико-социальные аспекты синдрома внезапной смерти младенцев. Информационное письмо Комитета здравоохранения г. Москвы. Приложение 1 от 2000 г. № 9. М., 2001.
3. Jones AM, Weston JT. The examination of the sudden infant death syndrome: Investigative and autopsy protocols. *J. Forensic Sci.* 1976;21:833–841.
4. Soldatenkova VA, Yazbak FE. An investigation of infant deaths following initial hepatitis B vaccination based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1992–2002. *FAAP Medical Veritas*. 2007;4:1414–1421.
5. Moon RY, Horn RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2007;370:1578–1587.
6. Beckwith J.B. Discussion of terminology and definition of the sudden infant death syndrome. In: Proceedings of the Second International Conference on the causes of sudden death in Infant. A.B. Bergman, J.B. Beckwith, J.J. Ray (eds.). Seattle: University of Washington Press. 1970. P. 14–22.
7. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS 2000): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr. Pathol.* 1991;11:677–684.
8. Глуховец БИ. Синдром внезапной детской смерти младенцев: методологические и патогенетические варианты диагноза. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):78–81.
9. Byard RW, Krous HF. Research and sudden infant death syndrome: definitions, diagnostic difficulties and discrepancies. *J. Pediatr. Child. Health*. 2004;40(8):419–421.
10. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant death: a definitional and diagnostic approach. *Clin. Pediatr.* 2004;114:234–238.
11. Moore BM, Fernbach KL, Carolan PL. Impact of changes in infant death classification on the diagnosis of sudden infant death syndrome. *Clin. Pediatr. (Phil.)*. 2008;47:770–776.
12. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, Sidebotham P. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet*. 2004;363:185–191.
13. Carpenter RG, Waite A, Coombs RC. Repeat sudden unexpected and unexplained infant deaths: natural or unnatural? *Lancet*. 2005;365:29–35.
14. Shapiro-Mendoza CK, Camperlengo LT, Kim SY, Covington T. The sudden unexpected infant death case registry: a method to improve surveillance. *Pediatrics*. 2012;129(2):486–493. DOI: 10.1542/peds.2011-0854.
15. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davis TM. Commentary on investigation of sudden unexpected death in infancy. *Forensic Sci. Int.* 2005;155(2–3):231–232.
16. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA. The role of post mortem investigations in determining the cause of sudden unexpected death in infancy. *Arch. Dis. Child.* 2008;93:1048–1053. DOI:10.1136/adc.2007.136739.
17. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(8):795–805.
18. Kim SY, Shapiro-Mendoza CK, Chu SY, Camperlengo LT, Anderson RN. Differentiating cause of death terminology for deaths coded as sudden infant death syndrome, accidental suffocation and unknown cause, an investigation using US death certificates, 2003–2004. *J. Forensic Sci.* 2012;57(2):364–369.
19. Calberg MM, Shapiro-Mendoza CK, Goodman M. Maternal and infant characteristics associated with accidental suffocation and strangulation in bed in US infants. *Maternal Child Health J.* 2012;16(8):1594–1601.
20. Shapiro-Mendoza CK, Kimball M, Tomashek KM, Anderson RN, Blanding S. US infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: are rates increasing? *Pediatrics*. 2009;123(2):533–539.
21. Williams FL, Lang GA, Mage DT. Sudden unexpected infant deaths in Dundee, 1882–1891: overlying or SIDS? *Scottish Med. J.* 2001;46(2):43–47.
22. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Anderson RN, Wingo J. Recent national trends in sudden unexpected infant death: more evidence supporting a change in classification or reporting. *Am. J. Epidemiol.* 2006;163(8):762–769.
23. Malloy MH, MacDorman M. Changes in the classification of sudden infant death: United States, 1992–2001. *Pediatrics*. 2005;115(5):1247–1253.
24. Shapiro-Mendoza CK, Camperlengo LT, Ludvidsen R. Classification system for Sudden Unexpected Infant Death case registry and its application. *Pediatrics*. 2014;134(1):210–219. DOI:10.1542/peds.2014–0180.
25. Kutir J, Paky F. Sudden infant death syndrome (SIDS) in Austria. Socioeconomic risk factors for postneonatal SIDS and non SIDS-mortality. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1997;145(6):613–616.
26. Douglas T, Buettner P, Whitehall J. Maternal awareness of sudden infant death syndrome in North Queensland, Australia: an analysis of infant care practices. *J. Paediatr. Child Health*. 2001;37(5):441–445.
27. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2004;53:1–10.
28. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2007;55(14):1–32.
29. Moon RY. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, SIDS and other sleep related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011;128(5):1341–1347.
30. Tomashek KM, Qin C, Hsia J, Iyasa S, Barfield WD, Flowers LM. Infant mortality trends and differences between American Indian, Alaska Native infants and white infants in the United States 1989–1991 and 1998–2000. *Am. J. Public Health*. 2006;96(12):2222–2227.
31. Powers DA, Song S. Absolute change in case-specific infant mortality for blacks and whites in the US 1983–2002. *Res. Policy Rev.* 2009;28(6):817–851.
32. Pasquale-Styles MA, Tackitt PL, Shmidt CJ. Infant death scene investigation and assessment of potential risk factors for asphyxia: a review of 209 sudden unexpected infant death. *J. Forensic Sci.* 2007;52:924–929.
33. Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of back to sleep campaign. *Pediatrics*. 2012;129:630–638.
34. Sachni R, Fifer WP, Myers MM. Identifying infants at risk for sudden infant death syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007;19:145–149.
35. Malloy MH. Size for gestational age at birth: impact on risk for sudden infant death and other causes of death, USA 2002. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2007;92:473–478.
36. Weyand EH. Sudden, unexplained infant investigations. *FBI Law enforcement*. 2004;73(3):10.
37. Yamey G. New advice issued on prevention of sudden infant death. *Br. Med. J.* 2000;320(7231):335–340.
38. Mitchell EA. Recommendations for sudden infant death syndrome prevention: a discussion document. *Arch. Dis. Child.* 2007;92:155–159.
39. Moon RY. Sudden infant death syndrome: an update. *Pediatr. Rev.* 2012;33(7):314–320.
40. Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics*. 2008;122:660–666.
41. Mitchell EA, Hutchison L, Stewart AW. The continuing decline in SIDS mortality. *Arch. Dis. Child.* 2007;92(7):625–626.
42. Althoff H. Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). *Stuttgart: Gustav Fischer Verlag*. 1980. 139 p.
43. Альтхофф Х. Синдром внезапной смерти у детей грудного и раннего возраста. Пер. с англ. М.: Медицина. 1983. 144 с.
44. Авакян Н.М., Бегларян А.Г. Скоропостижная смерть в раннем детском возрасте от интерстициальной пневмонии. Сб. трудов Ереванского медицинского института. Вып. 1. Ереван. 1956. С. 114–123.
45. Иваницкая ИН. Синдром внезапной детской смерти. Экспресс-информация. *Новости медицины и медицинской техники*. 1976;6:10–15.
46. Медведев НЮ. Некоторые вопросы танатогенеза при синдроме внезапной смерти у детей. *Педиатрия*. 1979;11:34–39.
47. Прохорова ИА. Вирусные поражения сердца как причина внезапной смерти. *Архив патологии*. 1981;43(5):78–82.

48. Митяева НА. Изменение эндокринных желез при скоропостижной смерти детей раннего возраста от острых респираторных заболеваний (Гистологические и гистохимические данные). *Судебно-медицинская экспертиза*. 1971;14(1):18–21.
49. Таточенко ВК, Стерлигов ЛА, Гольдберг НД, Романенко АИ, Темичева ЛС. Об интерпретации причин внезапной смерти. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1988;1:19–21.
50. Баринев ЕХ, Буромский ИВ, Полунина НВ. Анализ внебольничной смертности детей в Москве. *Педиатрия*. 1990;9:76–78.
51. Таточенко ВК, Стерлигов ЛА. О внебольничной смертности детей. *Педиатрия*. 1992;3:77.
52. Воронцов ИМ, Кельмансон ИА, Цинзерлинг АВ. Синдром внезапной смерти грудных детей. *СПб*. 1995. 220 с.
53. Кельмансон ИА. Синдром внезапной смерти грудных детей: факты, гипотезы, перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1996;1:50–55.
54. Kelmanson IA. An assessment of microsocial environment of children diagnosed as sudden infant death using «PROCESS» inventory. *Eur. J. Pediatr.* 1993;152:686–690.
55. Кельмансон ИА. Факторы риска и особенности поведения детей, угрожаемых по развитию синдрома внезапной смерти младенцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;52(6):440–444.
56. Кельмансон ИА. Факторы риска нарушений сна и синдром внезапной смерти младенцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(1):96–100.
57. Vorontsov IM, Kelmanson IA. Generalized view of the origins of the sudden infant death syndrome: computer assisted risk detection. *Med. Hypotheses*. 1990;33(3):187–192.
58. Tsinzerling AV, Vorontsov IM, Kel'manson IA, Ioakimova NV, Korbukov SV. Thymus mass in infants in the first year of life, who died as a result of sudden death syndrome. *Ark. Patol.* 1992;54(9):34–38.
59. Kelmanson IA. Epidemiological aspects of sudden infant death syndrome in Leningrad: anthropometric findings in victims. *Int. J. Epidemiol.* 1999;20(4):944–949.
60. Кравцова ЛА. Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(2):60–67.
61. Школьникова МА, Кравцова ЛА. Синдром внезапной смерти детей грудного возраста. М.: *Медпрактика*. 2004. 32 с.
62. Бочкарева АК, Цибель БН. Функциональная морфология коры надпочечников при так называемом синдроме внезапной смерти детей грудного возраста. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 1995;3(2):16–19.
63. Сутулина ИМ. Синдром внезапной смерти детей в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2008;4:17–20.
64. Юнусова ЮР, Розумный ДВ. Количественный анализ и особенности кардиоморфогенеза у детей первого года жизни при скоропостижной смерти на дому. *Вестник РУДН*. 2009;4:304–307.
65. Ковтун ОП, Цывьян ПБ. Патолофизиологические механизмы синдрома внезапной смерти новорожденных. *Вестник Уральской медицинской академической науки (Екатеринбург)*. 2014;1(47):71–74.
66. Львова ИИ, Фрейнд ГГ, Дерюшова АВ, Леготина НС, Сидор ЕВ. Значение цитомегаловирусной инфекции в генезе синдрома внезапной смерти детей раннего возраста. *Здоровье семьи — 21 век*. 2013;1:110–122.
67. Кораблев АВ, Кораблева НН, Чижкова АН, Труфанов ВН, Кустышев ИГ. Синдром внезапной смерти младенцев в республике Коми. *Детская больница*. 2012;1:4–8.
68. Лутфуллин ИЯ, Сафина АИ. Синдром внезапной смерти у недоношенных младенцев. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(6):81–84.
69. Розумный ДВ. Патоморфология кардиальных изменений при синдроме внезапной детской смерти. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(1):48–52.
70. Каратаева ЛА. Синдром внезапной смерти младенцев. *Здравоохранение*. 2012;7:37–42.
71. Бережной ВВ, Герман ЕЕ. Синдром внезапной детской смерти. Факторы и механизмы развития. *Профилактика. Современная педиатрия*. 2014;1(57):18–24.
72. Нисевич ЛЛ, Талалаев АГ, Каск ЛН, Парсегова ТС, Туманова ЕЛ, Миرونюк ОВ, Куц АА, Меджидова АА. Значение врожденных вирусных инфекций как причины перинатальной и младенческой смерти. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(2):19–25.
73. Goldwater PN. SIDS pathogenesis: pathological findings indicate infection and inflammatory responses are involved. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2004;42:11–17.
74. Highet AR. An infectious etiology of sudden infant death syndrome. *J. Appl. Microbiol.* 2008;105:625–635.
75. Bajanowski T, Rolf B, Jorch G, Brincman B. Detection of RNA viruses in sudden infant death (SID). *Int. J. of Legal Med.* 2003;117(4):237–240.
76. Stray-Petersen A, Vege A, Rognum TO. Helikobacter pylori antigen in stool is associated with SIDS and sudden infant deaths due to infectious disease. *Pediatr. Res.* 2008;64(4):405–410.
77. Адиева АА, Нисевич ЛЛ, Гаджиева ЗС, Цибилов АС, Климова РР, Куц АА. Выявление прямых маркеров вируса простого герпеса и цитомегаловируса в аутопсийном материале плодов и умерших новорожденных с помощью быстрого культурального метода и полимеразной цепной реакции. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;6:17–21.
78. Нисевич ЛЛ, Талалаев АГ, Яцык ГВ, Меджидова АА, Парсегова ТС, Туманова ЕЛ. Острые респираторные заболевания и синдром внезапной смерти. *Пульмонология*. 2002;5:6–9.
79. Li DK, Wi S. Maternal placental abnormalities and the risk of sudden infant death syndrome. *Am. J. Epidemiol.* 1999;149(7):608–611.
80. Li DK, Wi S. Maternal pre-eclampsia/eclampsia and the risk of sudden infant death syndrome in off spring. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2000;14:141–149.
81. Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2004;103:646–652.
82. Нисевич ЛЛ, Талалаев АГ, Каск ЛН, Парсегова ТС, Туманова Е.Л. Перинатальные факторы риска инфицирования плода, патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(4):13–18.
83. Кулаков ВИ, Орджоникидзе НВ, Тютюнник ВЛ. Плацентарная недостаточность. Рук-во для врачей. М. 2004. 494 с.
84. Тютюнник ВЛ. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности инфекционного генеза. *Русский медицинский журнал*. 2008;18(4):1122–1126.
85. Серов ВП, Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. *Русский медицинский журнал*. 2010;4:57–63.
86. Нисевич ЛЛ, Талалаев АГ, Каск ЛН, Миرونюк ОВ, Парсегова ТС, Куц АА, Меджидова АА. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;2:9–14.
87. Smith GCS, Pell JP, Dobbie R. Risk of sudden infant death syndrome and week of gestation of term birth. *Pediatrics*. 2003;111(6):1367–1371.
88. Thompson JM, Mitchell EA. New Zealand Cot Death Study Group. Are the risk factors for SIDS different for preterm and term infants? *Arch. Dis. Child.* 2006;91:107–111.
89. Blair PS, Platt MW, Smith IJ, Fleming PJ. Sudden infant death syndrome in sleeping position in pre-term and low birth weight infants: an opportunity for targeted intervention. *Arch. Dis. Child.* 2006;91(2):101–106.
90. Thach B. Tragic and sudden infant death: potential and proven mechanisms causing sudden infant death syndrome. *EMBO Rep.* 2008;9(2):114–118.
91. Horn RS. Effects of prematurity on heart rate control: implications for sudden infant death syndrome. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006;52:924–929.
92. Thompson M.W., Hunt C.E. Control of breathing: development, apnea of prematurity, apparent life threatening events, SIDS. In: Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Eds. M.G. MacDonald, M.D. Mullett, M. Seshia. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. P 535–552.
93. Глуховец БИ. Миокардиодистрофия с точки зрения детского патологоанатома. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(1):103–105.
94. Krous H.F., Byard R.W. International standardized autopsy protocol for sudden infant death. In: Sudden Infant Death Syndrome: Problems, Progress, Possibilities. R.W. Byard, H.F. Krous (eds.). London. 2001. P. 319–333.

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹, М.А. Солошенко¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, 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: 01.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

652

В настоящее время актуальным является поиск путей преодоления неэффективности и непереносимости терапии метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Перспективным является применение ингибиторов ФНО α в виде монотерапии. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность монотерапии этанерцептом и лечения этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы:** проведено обсервационное исследование с ретроспективной оценкой результатов лечения пациентов, получавших этанерцепт — основная группа ($n = 55$) и комбинацию этанерцепта с метотрексатом — группа сравнения ($n = 136$). Оценку эффективности терапии проводили в течение 3 лет с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}), критериев ремиссии С. Wallace и индекса JADAS71. **Результаты:** всего в исследование были включены 191 пациент с ЮИА без системных проявлений. Уже через 1 мес после первой инъекции этанерцепта клинические и лабораторные показатели активности болезни значимо снизились у 83 и 77%, функциональная способность суставов повысилась у 87 и 74% больных, получавших ингибитор ФНО α и его комбинацию с метотрексатом. Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 зарегистрировали у 98/98/96 и 96/95/86%; стадию неактивной болезни/ремиссию — у 44 и 24% больных, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом. Через 1 год 30/50/70% улучшение было достигнуто у 100 и 100/98/93% пациентов в основной и группе сравнения, стадия неактивной болезни/ремиссия — у 65 и 43% больных. На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировали инфекционные нежелательные явления. В течение первых 6 мес из исследования выбыли 12,7 и 7,3%, в течение первого года — 18 и 10% больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения — 8,4% пациентов, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом. **Заключение:** монотерапия этанерцептом эффективна наравне с комбинированной терапией, но обладает более высоким профилем безопасности и более низкой «выживаемостью» терапии.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, ранний артрит, поздний артрит, этанерцепт, метотрексат, монотерапия этанерцептом.

(Для цитирования: Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л., Солошенко М.А. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 652–660. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1473)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это хроническое иммуноагрессивное деструктивно-воспалительное заболевание суставов, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, нередко приводящее к ранней инвалидизации больных [1]. ЮИА без системных проявлений может протекать по типу олиго-, поли- и энтезитного артрита. Он составляет 80% в структуре ЮИА [1]. Часто развивается в раннем возрасте и характеризуется деформацией суставов, амиотрофией, дистрофией, развитием контрактур и поражением глаз.

ЮИА — это иммуноагрессивное заболевание. Центральную роль в развитии событий при ЮИА играет фактор

некроза опухоли (ФНО) α . С его эффектами связывают развитие синовита и формирование паннуса, активацию хондроцитов и остеокластов, что приводит к деградация хряща, резорбции костной ткани, сужению суставных щелей и формированию костных эрозий [2]. Учитывая результаты действия ФНО α , он является одной из мишеней для терапевтического воздействия. Стандартные иммунодепрессанты, в частности метотрексат, не всегда блокируют активность ФНО α и не позволяют добиться ответа более чем у 50% пациентов [3].

Терапия ингибиторами ФНО α высокоэффективна у пациентов с ЮИА [4]. Однако в ряде случаев возможно подавление действия препарата и развитие инфузион-

ных реакций. Этому может способствовать формирование нейтрализующих антител, которые вырабатываются на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами [5]. Для снижения интенсивности их выработки лечение блокаторами ФНО α проводится в комбинации с метотрексатом. Однако у части пациентов отмечают непереносимость терапии метотрексатом, что не позволяет продолжить его применение.

Учитывая, что антитела к этанерцепту не являются нейтрализующими, т.к. блокируют другие участки молекулы, а активные центры связывания ФНО α остаются свободными, нами было инициировано исследование монотерапии рецептором к ФНО α в сравнении с его комбинацией с метотрексатом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное исследование с ретроспективной оценкой результатов лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR [1], включая активное хроническое поли- или олигоартрикулярное заболевание;
- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес;
- получение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом;

- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии не включения:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя;
- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению использованных препаратов;
- застойная сердечная недостаточность;
- иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
- нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
- социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;
- отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения (первичная неэффективность);

T.M. Bzarova¹, Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹, O.L. Lomakina¹, M.A. Soloshenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept and Etanercept + Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

Background: At present, it is urgent to find ways to overcome the inefficiency of and intolerance to the methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). A promising method is the use of TNF- α inhibitors as monotherapy. **Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of etanercept monotherapy and treatment with etanercept and methotrexate in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods:** Observational study with retrospective assessment of the treatment of patients who received etanercept — the treatment group ($n = 55$) and the combination of etanercept and methotrexate — the control group ($n = 136$). The efficacy was evaluated for 3 years using the pediatric criteria of the American College of Rheumatology (ACR), remission criteria by C. Wallace and index JADAS71. **Results:** Total amount of patients with JIA without systemic manifestations under study is 191. As early as 1 month after the first etanercept injection, clinical and laboratory parameters of disease activity significantly decreased in 83 and 77% and functional ability of joints improved in 87 and 74% of patients treated with TNF- α inhibitor and its combination with methotrexate. After 6 months, the improvement according to the ACR pediatric criteria 30/50/70 was recorded in 98/98/96 and 96/95/86%; inactive stage of the disease/remission was recorded in 44 and 24% of patients who received etanercept and etanercept + methotrexate. After 1 year, the improvement was recorded in 100 and 100/98/93% of patients in the treatment group and the control group and inactive stage of the disease/remission — in 65 and 43% of patients. In the course of etanercept + methotrexate therapy, infectious adverse events were more common. 12.7 and 7.3% of patients treated with etanercept and methotrexate discontinued their participation in the study during the first 6 months and 18 and 10% — during the first year. 8.4% of patients treated with the combination of etanercept and methotrexate discontinued their participation in the study during the second year. **Conclusion:** Etanercept monotherapy is effective on a par with the combination therapy, but it has a higher safety profile and a lower therapy «survival».

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, early arthritis, late arthritis, etanercept, methotrexate, etanercept monotherapy.

(For citation: Bzarova T.M., Alekseeva Ye.I., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chistyakova Ye.G., Chomakhidze A.M., Sleptsova T.V., Fetisova A.N., Lomakina O.L., Soloshenko M.A. Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept and Etanercept + Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 652–660. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1473)

- нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии (вторичная неэффективность);
- длительная стойкая ремиссия (более 2 лет) при отсутствии прогностически неблагоприятных факторов;
- парциальная неэффективность (обострение увеита при ремиссии суставного синдрома);
- отказ родителей от участия;
- организационные проблемы.

Условия проведения

Исследование проведено в период с декабря 2009 по август 2014 г. на базе специализированного ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва).

Медицинское вмешательство

Исследование не подразумевало экспериментально-го медицинского вмешательства, и все лечение осуществлялось в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей с ЮИА [6].

Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование по рекомендациям, утвержденным в Российской Федерации [6].

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по следующим критериям.

Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}):

- общая оценка пациентом (родителями) состояния здоровья;
- глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы);
- функциональная способность по вопроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire); выделяли 4 варианта функциональной недостаточности: отсутствие функциональных нарушений (индекс CHAQ 0–0,13), минимальные (0,13–0,64), умеренные (0,64–1,6), тяжелые нарушения (> 1,6);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции;
- показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ).

АКР_{педи} 30/50/70 означает как минимум 30/50/70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением [7].

Критерии ремиссии заболевания по С. Wallace (2011):

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ;
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
- длительность утренней скованности менее 15 мин [7].

Целевым показателем лечения считали достижение стадии неактивной болезни/ремиссии. Эффективность лечения оценивали у всех пациентов, которые получали исследуемые препараты на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 мес, 1 год, далее 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений (НЯ) — любых неблагоприятных изменений в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{Число НЯ/пациенто-год} \times 100}{\text{Число НЯ на 100 пациенто-лет.}}$$

Под пациенто-годом понимали суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Также эффективность лечения оценивали по показателю «выживаемости» терапии. Выживаемость рассчитывали от введения препарата до любой неудачи лечения или до даты последней явки больного, если неудача не констатирована. Под неудачей лечения понимали прогрессирование заболевания, отсутствие полной ремиссии через 6 мес терапии, обострение, нежелательные явления, требующие отмены терапии или невозможность продолжить лечение по другим причинам (организационные, отказ родителей).

Этическая экспертиза

Выполнение исследования было одобрено на совместном заседании Ученого совета и Локального этического комитета Научного центра здоровья детей (протокол от 09.10.2009 г.). Перед началом лечения от родителей всех детей, а также от детей в возрасте 14 лет и старше получали письменное информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ

Статистический анализ данных производили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (95% доверительный интервал, ДИ). Сравнение количественных показателей основной группы и группы сравнения выполнено с использованием критерия Манна–Уитни, качественных — с помощью критерия Пирсона χ^2 . Сравнение парных значений (до-после лечения) выполнено с помощью критерия Вилкоксона. Для исследования выживаемости пациентов после лечения применяли статистический метод множительных оценок Каплана–Мейера. Сравнение обеих наблюдаемых по выживаемости терапии выполнено с помощью log-rank критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для коррекции различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет индекса соответствия производили при помощи логистической регрессии. Для анализа по методу подбора пар к каждому пациенту из основной группы был подобран пациент из группы сравнения, имевший аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществляли на основе алгоритма greedy matching, реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Под наблюдением находился 191 пациент с ЮИА без системных проявлений, из них 136 (71%) девочек и 55

Таблица 1. Характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Показатель	Основная группа Этанерцепт (n = 55)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136)	p
Девочки, абс. (%)	40 (73)	96 (71)	0,642
Возраст на момент включения в исследование, лет	5,1 (6,2–9,0)	7,8 (7,7–9,2)	0,097
Возраст дебюта заболевания, лет	2,8 (4,0–6,4)	3,0 (3,9–5,1)	0,975
Длительность болезни на момент включения в исследование, лет	1,0 (1,5–3,1)	3,0 (3,5–4,5)	0,001
Олигоартикулярный ЮИА, абс. (%)	31 (56)	52 (38)	0,022
Полиартикулярный ЮИА, абс. (%)	14 (26)	72 (53)	0,001
Энтезитный ЮИА, абс. (%)	10 (18)	12 (9)	0,067

(29%) мальчиков в возрасте от 1 года до 17 лет, медиана 7,5 года (95% ДИ 7,5–8,8). В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на основную группу (n = 55) — получали этанерцепт, и группу сравнения (n = 136) — лечились этанерцептом с метотрексатом. Медиана возраста больных составила 5,1 и 7,8 года, средняя длительность болезни — 1,0 и 3,0 года, соответственно (табл. 1).

У большинства пациентов сравниваемых групп суставной синдром носил полиартикулярный характер. Наряду с высокой клинической активностью болезни у всех больных, включенных в исследование, наблюдались высокие значения лабораторных показателей активности ЮИА — СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ > 1,6) отмечена у 16/55 (29%) и 55/136 (40%), умеренная (индекс CHAQ 0,64–1,6) — у 21/55 (38%) и 47/136 (35%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом, соответственно. Пациенты обеих групп или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое. Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени.

Статистически значимых различий групп по показателям активности болезни обнаружено не было (табл. 2).

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначали по стандартной схеме: 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза/нед с интервалами 3–4 сут между инъекциями в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корректировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов. Метотрексат вводили подкожно или внутримышечно в дозе 10–15 мг/м² поверхности тела в нед.

Всем детям проведено не менее 24 инъекций этанерцепта. В течение 3 мес наблюдали 55 и 136, 6 мес — 45 и 126, 1 года — 33 и 107, 2 лет — 20 и 81, 3 лет — 7 и 45 пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 1,4 (1,1; 1,6) и 2,0 (1,8; 2,2) года (минимальная 3 мес, максимальная 4,5 года). Из исследования были исключены 11/55 (20%) и 28/136 (21%) пациентов (p = 0,498). Трое пациентов основной группы не достигли точки «6 мес», 12 и 15 — точки «1 год», 25 и 32 — точки

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом/метотрексатом

Показатель	Основная группа Этанерцепт (n = 55)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136)	p
Число болезненных суставов, абс.	4,0 (4,7–9,1)	4,0 (6,6–10,0)	0,387
Число припухших суставов, абс.	4,0 (4,9–9,0)	4,0 (6,1–9,0)	0,899
Число суставов с ограничением функции, абс.	4,0 (5,3–9,8)	5,0 (7,4–10,9)	0,399
Число суставов с активным артритом, абс.	4,0 (5,5–10,0)	4,5 (7,2–10,7)	0,461
Длительность утренней скованности, мин	30,0 (38,6–80,3)	40,0 (45,2–69,1)	0,972
СОЭ, мм/ч (норма 2–15)	20,0 (20,8–31,8)	21,0 (23,8–31,1)	0,680
СРБ, мг/л (норма 0–5)	4,6 (9,0–24,7)	6,4 (13,9–25,1)	0,218
Оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы	67,5 (60,4–71,5)	68,0 (64,2–70,6)	0,754
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ, баллы	58,0 (56,0–64,9)	64,0 (59,7–67,0)	0,300
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ, баллы	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (1,2–1,5)	0,309

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire.

«2 года», 37 (67%) и 64 (47%) больных основной и группы сравнения — точки «3 года».

Основные результаты исследования Оценка эффективности лечения по критериям АКР_{педи}

Через 1 мес после начала лечения уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 у больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, не отличался и составил 83/67/36 и 77/60/33% ($p = 0,310$), соответственно.

Через 3 мес уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30/50/70 вырос и составил 96/95/80 и 96/89/70% ($p = 0,218$), через 6 мес — 98/98/96 и 96/95/86% в основной и группе сравнения ($p = 0,678$).

Через 9 мес 70% улучшение было достигнуто у всех больных основной группы и у 93% пациентов группы сравнения, достоверной разницы между группами не было ($p = 0,097$).

Через 1 год лечения уровень ответа по АКР_{педи} 30/50/70 составил 100 и 100/98/93%, через 2 и 3 года — 100 и 98/97/95%; 100 и 97/97/95% у больных, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом.

Оценка эффективности лечения по критериям С. Wallace

Сроки и частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались весь период наблюдения. Так, через 1 мес от начала лечения стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 2 (3,6%) и 3 (2,2%) больных основной и группы сравнения ($p = 0,675$).

Через 3 мес стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 18 (33%) и 20 (15%) больных, через 6 мес — у 22 (49%) и 30 (22%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт в сочетании с метотрексатом, однако достоверной разницы не было получено.

Спустя 9 мес, 1 и 2 года разница между группами сохранялась. В основной группе стадия неактивной болезни/ремиссия у пациентов, лечившихся этанерцептом, регистрировалась чаще, чем в группе сравнения: у 24 (61,5%) и 35 (32,7%), 24 (72,7%) и 43 (40%), 18 (90%) и 40 (49%), соответственно. Через 3 года наблюдения разница между группами нивелировалась, частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии составила 6 (85,7%) и 29 (64,4%) в обеих группах, соответственно.

Оценка эффективности терапии по индексу JADAS71

Через 1 мес активность болезни по индексу JADAS71 значимо снижалась в основной группе и группе сравнения (табл. 3). Через 3 мес индекс JADAS71 продолжал снижаться в обеих группах. У больных, лечившихся этанерцептом, показатель был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших этанерцепт с метотрексатом. Через 6 мес активность болезни по индексу JADAS71 была низкой в обеих группах, но достоверно ниже в основной группе. В дальнейшем активность болезни по индексу JADAS71 оставалась низкой как у пациентов, получавших этанерцепт, так и у больных, использовавших в схеме лечения этанерцепт в сочетании с метотрексатом (см. табл. 3).

При использовании метода подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия¹ (propensity score) отмечено, что до начала исследования средняя разность значений индекса JADAS71 в сравниваемых группах не отличалась от нуля, что демонстрировало хороший подбор пар и их сопоставимость по этому показателю в момент начала исследования (табл. 4).

Через 1 мес после начала терапии различия внутри пар составили -0,35 балла по индексу JADAS71, к 3-му мес терапии усредненные внутригрупповые различия достигли -0,86 балла ($p = 0,746$). В дальнейшем число пар, доступных для анализа, стало резко уменьшаться, и статистически значимых различий по индексу JADAS71 между группами по-прежнему не было. Для срока наблюдения 1 год для анализа были доступны результаты оценки активности болезни только 8 пар, поэтому анализ значимости различий в данном случае был малоинформативным, и различия демонстрировали сопоставимость групп. То же самое можно было сказать и про периоды вплоть до 2 лет наблюдения (см. табл. 4).

Влияние лечения этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные средства

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные средства получали 38/55 (69%) и 78/136 (57%) пациентов, пролеченных этанерцеп-

Таблица 3. Динамика активности болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Визит	Основная группа Этанерцепт (n = 55)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (n = 136)	p
Исходно	21,4 (18,6–24,3)	23,3 (21,1–25,4)	0,308
1 мес	10,8 (8,2–13,5)	11,5 (9,8–13,2)	0,532
3 мес	4,8 (2,9–6,7)	5,9 (4,6–7,1)	0,049
6 мес	2,3 (0,9–3,8)	3,9 (2,9–5,0)	0,005
9 мес	1,4 (0,6–2,2)	2,8 (1,8–3,9)	0,055
1 год	1,4 (0,6–2,2)	2,9 (1,8–3,9)	0,092
1,5 года	0,9 (0,3–1,5)	2,5 (1,5–3,4)	0,003
2 года	0,7 (0,1–1,3)	2,7 (1,6–3,7)	0,004
2,5 года	0,8 (0,0–1,7)	2,1 (1,3–2,8)	0,050
3 года	0,9 (0,5–2,4)	1,8 (1,0–2,6)	0,125

¹ Пары подбирали по значениям активности болезни по индексу JADAS71.

Таблица 4. Динамика индекса JADAS71 у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом (анализ подбора пар)

Время наблюдения	Число пар	Среднее	Медиана [95% ДИ]	min–max	p
0	19	2,50	3,40 [-2,30–10,10]	-35,80–35,60	0,312
1 мес	19	-0,35	-0,40 [-8,30–8,80]	-32,10–29,40	0,993
3 мес	19	-0,86	-0,90 [-5,00–5,00]	-36,00–25,80	0,746
6 мес	15	1,55	0,50 [-1,50–4,50]	-19,50–32,00	0,447
9 мес	9	-1,36	0,40 [-2,90–2,00]	-16,40–2,30	0,820
1 год	8	-0,79	0,95 [-3,30–6,50]	-16,00–6,50	0,641
1,5 года	7	-0,73	-0,40 [-7,20–5,20]	-7,20–5,20	0,688
2 года	5	0,62	0,20 [-1,90–5,20]	-1,90–5,20	1,000
2,5 года	3	1,13	-0,20 [-1,20–4,80]	-1,20–4,80	1,000
3 года	1	0,30	0,30	-	1,000

том и этанерцептом с метотрексатом, соответственно ($p = 0,133$). Через 1 мес нестероидные противовоспалительные средства продолжали получать 21/55 (38%) и 32/136 (23%; $p = 0,799$), через 3 мес — 4/55 (7%) и 12/136 (8%; $p = 0,727$) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Через 6 мес нестероидные противовоспалительные средства получали 1/45 (2%) и 5/126 (4%) пациентов, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно ($p = 0,580$).

Глюкокортикоиды

До начала исследования преднизолон *per os* получали 1/55 (1,8%) и 9/136 (6,6%), внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов проводились 19/55 (34,5%) и 64/136 (47%) детям основной и группы сравнения, соответственно, пульс-терапия метилпреднизолоном — 5/136 (3,7%) больным, получавшим этанерцепт с метотрексатом. Через 6 мес преднизолон для перорального приема был отменен пациенту в основной группе и 1 из 9 больных в группе сравнения; через 12 мес — еще 2 пациентам, лечившимся этанерцептом в сочетании с метотрексатом. У 60 (48%) пациентов, которым проводилась терапия этанерцептом с метотрексатом, доза преднизолона была снижена до 0,2 (0,05; 0,3) и 0,07 (0,04; 0,1) мг/кг в сут через 12 мес лечения.

За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и пульс-терапия метилпреднизолоном не проводились ни одному ребенку.

«Выживаемость» монотерапии этанерцептом и терапии этанерцептом/метотрексатом

Кумулятивный эффект «выживаемости» терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом составил 87 и 92% — через 6 мес; 79 и 89% — через 1 год; 80 и 79% — через 2 года; 59 и 74% — 3 года, соответственно. Сравнение кривых выживаемости в группах значимых различий не показало (рис.).

В течение первых 6 мес из исследования выбыли 7/55 (12,7%) и 10/136 (7,3%), в течение первого года — 10/55 (18,2%) и 14/136 (10,3%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения — 9/107 (8,4%) пациентов, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом (табл. 5). Основные причины отмены: этанерцепта — нежелательные явления; этанерцепта с метотрексатом — вторичная и парциальная неэффективность.

Нежелательные явления

Лечение в обеих группах переносилось хорошо. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 18 (33%) и 53 (39%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом, соответственно ($p = 0,683$). Большинство НЯ не потребовали прекращения терапии, т.к. были легкими или средними по степени тяжести и обратимыми. Лечение было прекращено по причине развития НЯ у 11 и 3,7% больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировали инфекционные НЯ; инфекции ЛОР-органов перенесли 15/55 (27%) и 55/136 (40%) детей ($p < 0,001$); инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию, — 1/55 (1,8%) и 17/136 (12,5%) ($p < 0,001$); тяжелую герпетическую инфекцию — 2/55 (3,6%) и 1/136 (0,7%) пациентов основной и группы сравнения ($p = 0,052$), соответственно.

Рис. Кривая «выживаемости» терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

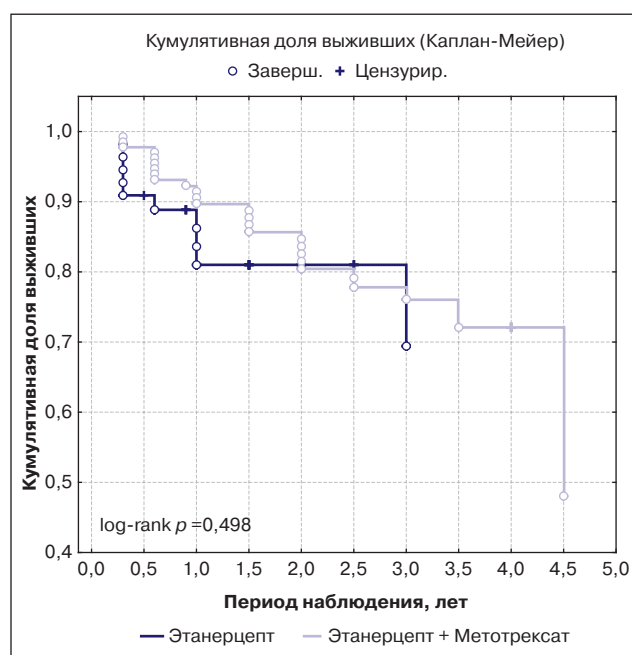


Таблица 5. Причины отмены терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Этанерцепт (<i>n</i> = 55), абс. (%)	Группа сравнения Этанерцепт + метотрексат (<i>n</i> = 136), абс. (%)
Первичная неэффективность*	2 (3,6)	3 (2,2)
Вторичная неэффективность**	0	7 (5,1)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	1 (1,8)	1 (0,7)
Нежелательные явления	6 (11)	5 (3,7)
Парциальная неэффективность (развитие увеита <i>de novo</i>)	1 (1,8)	7 (5,1)
Организационные проблемы	0	5 (3,7)
Отказ родителей	1 (1,8)	0
Всего	11 (20,0)	28 (20,6)

Примечание. * — отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения; ** — нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии.

Вираз туберкулиновых проб достоверно чаще фиксировали на фоне комбинированного применения этанерцепта с метотрексатом — у 5/136 (3,7%) больных в сравнении с 1/55 (1,8%) в группе монотерапии этанерцептом; частота 1,3 и 1,8 на 100 пациенто-лет ($p < 0,001$). Все дети ($n = 6$) были проконсультированы фтизиатром, всем выполнен Диаскин- и квантифероновый тесты, проведена компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования назначали специфическую химиотерапию двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 мес. Этанерцепт по причине виража туберкулиновых проб не был отменен ни одному ребенку.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этанерцепт — это генно-инженерный растворимый белок, который состоит из 2 идентичных цепей рекомбинантного экстрацеллюлярного человеческого ФНО-рецептора $p75$, соединенного с Fc-доменом человеческого IgG_1 , которые эффективно связывают ФНО α и ФНО β (лимфотоксин- α), подавляя их активность [8–10]. Он стал первым ингибитором ФНО, эффективность и безопасность которого была изучена у детей с ЮИА. Этанерцепт одобрен и лицензирован для лечения активного, резистентного к терапии полиартикулярного ювенильного артрита у пациентов в возрасте старше 4 лет [11], а также наряду с анакинрой (антагонист рецептора интерлейкина 1) рекомендован АКР для лечения больных с ЮИА с системным началом и активным артритом [6]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ЮИА у детей с четырехлетнего возраста в 2009 и с возраста 2 лет — в 2012 г. [12]. По данным большого числа исследований, проведенных за последние несколько лет, ответ на лечение этанерцептом составляет около 70% [8]. Некоторые наблюдательные исследования, включая исследование, проведенное в рамках нидерландского регистра по артриту и биологическим препаратам у детей, отметили эффективность препарата в ежедневной практике [13–15].

В 2000 г. было опубликовано первое двойное слепое рандомизированное исследование этанерцепта при полиартикулярном ЮИА, рефрактерном к лечению метотрексатом [11]. Обострение заболевания зарегистрировано в первые 28 сут у 81% пациентов группы плацебо и у 28% пациентов, получавших этанерцепт. Улучшение по критериям АКР_{педи} 30 было достигнуто у 80% пациентов

на фоне терапии этанерцептом, у 35% больных, получавших плацебо [11].

Наибольшее число пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт, в настоящее время включены в немецкий регистр BIKER (Биопрепараты в педиатрической ревматологии) [16]. В течение 14-летнего периода (с 2000 по 2014 г.) в регистр были включены 2062 пациента с ЮИА, лечившихся этанерцептом [16]. Наиболее распространенной категорией были больные серонегативным полиартритом [17]. Средняя продолжительность заболевания перед началом терапии составила 6,1 года (медиана 4,5), а у пациентов, недавно включенных в исследование, — 3,4 года (медиана 1,9). Данные BIKER демонстрируют терапевтическую эффективность этанерцепта с 1-го мес его введения [13, 18].

В исследовании, проведенном М.Н. Otten и соавт., была сделана попытка определить факторы, влияющие на уровень ответа на лечение этанерцептом у детей в зависимости от возраста, пола и длительности болезни. Через 15 мес от начала терапии у 32% пациентов был зарегистрирован отличный, у 36% — средний, у 32% — недостаточный ответ [19]. Более выраженный эффект наблюдали у пациентов с меньшим числом предшествующих болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов, дебютом заболевания в раннем возрасте и более низким фоновым значением функциональной недостаточности. Низкий ответ регистрировали у девочек и при системном ЮИА [19]. Наличие антинуклеарного фактора, длительность заболевания, глобальная оценка активности болезни врачом, значение СОЭ до начала лечения этанерцептом не влияли на уровень ответа [19].

В исследовании CLIPPER изучали эффективность и безопасность этанерцепта при лечении детей с распространенным олигоартикулярным вариантом ЮИА, энтезитаассоциированным артритом и псориатическим артритом [20]. Через 12 нед терапии была продемонстрирована хорошая эффективность и переносимость препарата у пациентов всех групп [20]. При этом частота достижения улучшения по критериям АКР_{педи} 50/70 при применении этанерцепта в дозе 0,8 мг/кг 1 раз/нед была значимо больше, чем в дозе 0,4 мг/кг 2 раза/нед без сопутствующих болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов. Авторы связывают такую разницу с сопутствующей терапией (в основном мето-

трексатом) и открытостью проведенного исследования [20].

Данные литературы о монотерапии препаратом рецептора к ФНО α в сравнении с его комбинацией с метотрексатом скудны. P.L. van Riel и соавт. было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности монотерапии этанерцептом в сравнении с комбинированной терапией этанерцептом с метотрексатом при ревматоидном артрите у взрослых [21]. Исследование проводилось в 60 европейских ревматологических центрах. В нем оценивали эффективность этанерцепта и этанерцепта с метотрексатом у 315 пациентов с ревматоидным артритом, резистентным к терапии метотрексатом через 16 нед лечения. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия этанерцептом с метотрексатом эффективнее и способствовала снижению активности болезни, уменьшению выраженности болевого синдрома, а также утренней скованности, инвалидизации, улучшению общего состояния здоровья и трудоспособности [21].

Рандомизированных исследований по сравнению ингибиторов ФНО α в качестве монотерапии с комбинированной терапией с метотрексатом при юношеском артрите не проводилось.

В 2012 г. H. Schmeling и G. Horneff были представлены данные немецкого регистра больных ЮИА, получающих этанерцепт [22]. Оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом и монотерапии этанерцептом у 1190 больных с различными вариантами ЮИА. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по демографическим и клиническим показателям (пол, длительность болезни, вариант ЮИА, скорость оседания эритроцитов, возраст начала терапии, предшествующая ГК-терапия). Эффективность терапии оценивали по критериям АКР_{педи} 30/50/70 через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес от начала лечения. Оценку безопасности осуществляли методом подсчета числа НЯ. Результаты исследования показали, что на фоне лечения этанерцептом разницы в ответе на препарат по критериям АКР_{педи} между пациентами, получающими ингибитор ФНО α и комбинацию этанерцепта с метотрексатом, не было: через 1 мес уровень ответа по критериям АКР_{педи} составил 73/61/33 и 70/61/33%, через 3 мес — 73/69/51 и 65/59/41%; через 6 мес — 82/77/59 и 83/72/59%; через 12 мес — 85/78/63 и 89/80/67%; через 18 мес — 77/73/69 и 89/81/77%; через 24 мес — 63/56/50 и 56/34/34%. Однако частота достижения ремиссии в группе детей, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом, оказалась выше, чем на фоне монотерапии этанерцептом (29 против 14%) [22].

В нашем исследовании также показано, что скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений не зависела от сопутствующего лечения метотрексатом.

Е.Н. Giannini и соавт. провели трехлетнее открытое исследование долгосрочной эффективности метотрексата, этанерцепта и комбинации метотрексат–этанерцепт [23]. Во всех 3 группах пациентов продемонстрировано улучшение по показателям глобальной оценки врача и числу суставов с активным артритом в течение всего периода наблюдения. Несмотря на то, что значительной разницы обнаружено не было, равнозначный эффект

авторы связали с тем, что у большинства пациентов, получавших этанерцепт и ранее не ответивших на терапию метотрексатом, наблюдалось более тяжелое течение заболевания. В нашем исследовании отмечена та же тенденция.

Наиболее интересным в исследовании является изучение безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом. В нашем исследовании на фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировали инфекционные НЯ: инфекции ЛОР-органов, инфекции дыхательных путей, туберкулезную инфекцию.

По данным немецкого регистра BIKER, в декабре 2012 г. был проведен анализ безопасности лечения этанерцептом у 1678 больных с ЮИА, из них 238 с энтезитным артритом, 315 с распространенным олигоартритом и 127 с псориатическим артритом. По частоте развития серьезных НЯ [относительный риск 1,39 (0,95–2,03; $p = 0,080$)] достоверной разницы не было. Несерьезные НЯ [1,18 (1,02–1,35; $p = 0,030$)] на фоне терапии этанерцептом выявлялись чаще при ЮИА, чем при ревматоидном артрите у взрослых. Частота выявления увеита была значимо выше при псориатическом, распространенном олигоартрите и энтезитном артрите (3,3; 2,8 и 2,7 на 100 пациенто-лет), чем при серонегативном и серопозитивном ЮИА (1,3 и 0,27 на 100 пациенто-лет) [22].

Наше исследование продемонстрировало, что монотерапия этанерцептом не только эффективна наравне с комбинированной терапией, но и обладает более высоким профилем безопасности.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей. Малая выборка больных, получающих монотерапию этанерцептом, могла повлиять на разницу результатов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что сопутствующее лечение метотрексатом не влияло на скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у больных ЮИА без системных проявлений. Стадию неактивной болезни в течение первого года наблюдения чаще регистрировали у больных, получавших этанерцепт. Это, вероятно, связано с меньшей продолжительностью болезни у пациентов на фоне монотерапии антиФНО препаратами. Активность болезни по индексу JADAS71 через 1 мес лечения снизилась в обеих группах, в дальнейшем активность болезни по индексу JADAS71 была также низкой. Лечение хорошо переносили пациенты обеих групп. НЯ чаще встречались на фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом. Сопутствующее лечение метотрексатом достоверно повышает кумулятивный эффект «выживаемости» терапии этанерцептом. Таким образом, монотерапия этанерцептом имеет равную эффективность с комбинированной терапией, но обладает более высоким профилем безопасности и более низкой «выживаемостью» терапии. Монотерапия этанерцептом является перспективным методом лечения при неэффективности и непереносимости метотрексата, а также у пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

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

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, А. Н. Фетисова — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J Rheumatol*. 2004;31:390–392.
2. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2013;13(3):361–376.
3. Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;28(2):153–156.
4. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):337–346.
5. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(Suppl 5):19–22.
6. Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):78–94.
7. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ. 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. (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482.
8. Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. JT Cassidy, RE Petty, RM Laxer, CB Lindsley (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. P. 71–126.
9. Mohler KM, Sleath PR, Fitzner JN, Cerretti DP, Alderson M, Kerwar SS, Torrance DS, Otten-Evans C, Greenstreet T, Weerawarna K. Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. *Nature*. 1994;370:218–220.
10. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol*. 1993;151:1548–1561.
11. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769.
12. Алексеева ЕИ, Баранов АА. Руководство по биологической терапии. М. 2011.
13. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz H, Keitzer R, Kuster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1638–1644.
14. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496–1504.
15. Prince FHM, Twilt M, Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, van Santen-Hoeufft M, Koopman-Keemink Y, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LW. Long term follow up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):635–641.
16. Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):61–69. Doi: 10.1007/s10067-014-2744-6.
17. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Thon A. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. *Arthritis Rheum (Munich)*. 2011;31:334–342.
18. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525.
19. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP, Twilt M, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulffraat NM, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306:2340–2347.
20. Horneff G, Ruperto N, Burgos-Vargas R, Constantin T. Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: the clipper study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl):424.
21. van Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A. Patient reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1104–1110.
22. Schmeling H, Horneff G. No benefit of the combination therapy etanercept and methotrexate compared to etanercept monotherapy in juvenile idiopathic arthritis — a matched pair analysis. *Pediatr Rheumatol*. 2012;10(Suppl 1):A59.
23. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, Higgins G, Gottlieb B, Singer NG, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW. Long term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794–2804.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, С.И. Валиева^{1, 3}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, И.П. Никишина⁴,
Е.С. Жолобова^{2, 5}, С.Р. Родионовская^{4, 6}, М.И. Каледа⁴, Л.А. Галстян², И.Б. Алакаева⁶,
Е.А. Короткова², А.В. Артемов⁷, Д.Ю. Вурдов⁷

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁶ Детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства № 38, Москва, Российская Федерация

⁷ ЗАО «Астон-Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России

661

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, 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: 10.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Цель исследования: изучить демографическую и клиническую характеристику пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), сроки постановки диагноза и маршрутизацию детей после дебюта заболевания по данным Общероссийского регистра Союза педиатров России. **Методы:** проведено ретроспективное (1998–2015 гг.) исследование с анализом показателей 384 детей с сЮИА. **Результаты:** большинство пациентов проживают в Центральном и Приволжском федеральных округах 157 (40,9%) и 68 (17,7%) пациентов. Соотношение девочек и мальчиков составляет 1,25:1; 281 (73,2%) ребенок заболел в возрасте до 5 лет. Наследственность по ревматическим болезням отягощена у 35 (9,1%) детей. Триггерным фактором у 1/3 пациентов была инфекция. В дебюте заболевания лихорадка отмечена у всех, пятнистая сыпь — у 190 (49,5%), увеличение печени и/или селезенки — у 150 (39,1%), серозит — у 56 (14,6%) пациентов. У 17 (4,4%) детей насчитывалось 5, у 117 (30,5%) — 4, у 64 (16,7%) — 3; у 73 (19,0%) и 73 (19,0%) — 2 и 1 системное проявление болезни. У 175 (45,6%) детей в дебюте заболевания наблюдался артрит, внесуставные проявления манифестировали в течение 6 мес. В специализированные ревматологические отделения госпитализированы 7 (1,8%), в кардиологические — 50 (13,0%), в педиатрические — 190 (49,5%) пациентов. У 250 (65,1%) больных установлен диагноз инфекционного заболевания. Ни у одного пациента диагноз сЮИА не был установлен в течение первых 6 нед. Средняя длительность заболевания от дебюта до постановки диагноза составила $2,0 \pm 15,5$ (0–139) мес, до госпитализации в специальное отделение федерального научного центра — $8,0 \pm 29,3$ (0–146) мес, между установлением диагноза и госпитализацией в федеральный научный центр — $3,0 \pm 28,0$ (0–138) мес; госпитализированы без диагноза (установлен в федеральном научном центре) 50 (13,1%) пациентов. **Заключение:** по данным Общероссийского регистра, сЮИА характеризуется агрессивным началом в раннем возрасте с тяжелыми внесуставными проявлениями и поздним присоединением суставного синдрома. В большинстве случаев верификация диагноза и госпитализация пациентов в специализированные ревматологические отделения федерального научного центра осуществлялись в поздние сроки. **Ключевые слова:** дети, системный ювенильный идиопатический артрит, регистр.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Ломакина О. Л., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Никишина И. П., Жолобова Е. С., Родионовская С. Р., Каледа М. И., Галстян Л. А., Алакаева И. Б., Короткова Е. А., Артемов А. В., Вурдов Д. Ю. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 661–673. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474)

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — это артрит одного и более суставов, сопровождающийся лихорадкой продолжительностью не менее 3 сут в течение минимум 2 нед в сочетании с одним

или более внесуставных проявлений (сыпь, лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит) [1]. Доля случаев сЮИА в структуре заболеваемости ювенильным артритом составляет 10–20%; в европейских и североамериканских странах — от 5 до 15%,

в Японии — 50%, в Европе — 0,3 и 0,8 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет [2–4]. Практически в каждой европейской, североамериканской и азиатской стране существует электронная система учета данных (регистр) больных ревматическими заболеваниями [5–7]. Все они нацелены на сбор данных об эффективности и безопасности лечения пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты [8–10]. Большинство международных регистров не учитывают особенности дебюта заболевания, сроки верификации диагноза и госпитализации в специализированные отделения, предшествующую терапию и сроки назначения противоревматических препаратов [11–13].

сЮИА — это особая редкая форма заболевания с достаточно неблагоприятным исходом. Постановлением Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 сЮИА внесен в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний [14]. Включение сЮИА в перечень «орфанных» болезней может значительно улучшить качество оказания медицинской помощи детям с этим тяжелым инвалидизирующим заболеванием ввиду их обеспечения дорогостоящим лечением за счет бюджетных средств. Для разработки мер по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам, страдающим сЮИА, необходимо оценить значимость проблемы в рамках эпидемиологического исследования российской попу-

ляции детей. Основным инструментом для этого должен стать Общероссийский регистр пациентов с сЮИА Союза педиатров России. Цель создания регистра — сбор и анализ эпидемиологических и клинических данных о диагностике и лечении сЮИА для повышения качества лечения пациентов с этим заболеванием в Российской Федерации.

Целью нашего исследования было изучить особенности течения и лекарственной терапии сЮИА за период с 1998 по 2015 г. с анализом демографических и клинических характеристик пациентов, включенных в регистр, сроки установления диагноза, маршрутизацию детей после дебюта заболевания и верификации диагноза.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование с изучением данных, аккумулированных в электронной системе мониторинга — Общероссийском регистре пациентов с сЮИА Союза педиатров России.

Методика сбора информации

Заполнение врачами электронных карт пациентов с использованием специально разработанного программного обеспечения — онлайн CRM-платформы на базе Microsoft Dynamics CRM (версия 2011), разработанной компанией «Норбит» (группа «ЛАНИТ», Россия).

Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, O.L. Lomakina¹, S.I. Valieva^{1, 3}, T.M. Bzarova^{1, 2}, I.P. Nikishina⁴, Ye.S. Zholobova^{2, 5}, S.R. Rodionovskaya^{4, 6}, M.I. Kaleda⁴, L.A. Galstyan², I.B. Alakaeva⁶, Ye.A. Korotkova², A.V. Artyomov⁷, D.Yu. Vurdov⁷

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

⁵ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁶ Children's Clinical Hospital of the Federal Medical-Biological Agency No.38, Moscow, Russian Federation

⁷ ZAO "Aston-Consulting", Moscow, Russian Federation

Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia

Objective: Our aim was to study demographic and clinical characteristics of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), timing of diagnosis and routing of the children after the onset of the disease according to the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. **Methods:** Retrospective study (1998–2015) analyzing indicators from 384 children with SJIA. **Results:** The majority of patients live in the Central and Volga Federal Districts — 157 (40.9%) and 68 (17.7%) patients, respectively. The ratio of girls to boys is 1.25:1; 281 (73.2%) children got sick under the age of 5. In 35 (9.1%) children the disease is hereditary. The trigger factor in 1/3 of patients was an infection. At the onset of the disease, fever was recorded in all patients, rash — in 190 (49.5%), enlargement of the liver and/or spleen — in 150 (39.1%), and serositis — in 56 (14.6%) patients. 17 (4.4%) children had 5 manifestations of systemic disease, 117 (30.5%) — 4, 64 (16.7%) — 3, 73 (19.0%) and 73 (19.0%) — 2 and 1. 175 (45.6%) children had arthritis at the onset of the disease and extra-articular manifestations were observed for 6 months. 7 (1.8%) patients were hospitalized to the specialized rheumatology departments, 50 (13.0%) — to the cardiologic departments, and 190 (49.5%) — to the pediatric departments. 250 (65.1%) patients were diagnosed with an infectious disease. None of the patients was diagnosed with SJIA within first 6 weeks. The average duration of the disease from the onset to diagnosis was 2.0 ± 15.5 (0–139) months, from the onset to the admission to a special department of the federal research center — 8.0 ± 29.3 (0–146) months, from diagnosis to the admission to the federal research center — 3.0 ± 28.0 (0–138) months; 50 (13.1%) patients were hospitalized without a diagnosis (established at the federal research center). **Conclusion:** According to the All-Russian Register, SJIA is characterized by aggressive beginning at an early age with severe extra-articular manifestations and late addition of the articular syndrome. In most cases, the verification of diagnosis and admission of patients to the specialized rheumatology departments of the federal research center were carried out in later periods.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, register.

(For citation: Alekseeva Ye. I., Lomakina O. L., Valieva S. I., Bzarova T. M., Nikishina I. P., Zholobova Ye. S., Rodionovskaya S. R., Kaleda M. I., Galstyan L. A., Alakaeva I. B., Korotkova Ye. A., Artyomov A. V., Vurdov D. Yu. Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 661–673. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474)

Проанализированы пол, возраст, регион проживания, триггерные факторы, семейный анамнез, средний возраст дебюта сЮИА, внесуставные и суставные проявления болезни в дебюте, выставляемые первоначальные диагнозы до верификации диагноза сЮИА, средняя длительность заболевания от манифестации первых проявлений до постановки диагноза и госпитализации в специализированное ревматологическое отделение федерального научного центра (ФНЦ), средняя длительность болезни от постановки диагноза до госпитализации в ФНЦ.

Критерии соответствия

Критерии включения в регистр:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз сЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [8, 10];
- дети, наблюдающиеся в ФНЦ.

Критерии не включения в регистр:

- псориаз у пациента и родственников 1-й степени родства;
- анкилозирующий спондилит, ассоциированный с энтезитом;
- сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника;
- синдром Рейтера;
- передний увеит у родственников 1-й степени родства;
- обнаружение ревматоидного фактора не менее, чем в 2 лабораторных тестах в течение 3 мес;
- аутовоспалительный синдром, подтвержденный результатом генетического исследования;
- положительный генетический тест на HLA-B27 антиген.

Условия проведения

Работа выполнялась в следующих ФНЦ: Научном центре здоровья детей — в специализированном ревматологическом отделении, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой — в детском отделении, Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Морозовской детской городской клинической больницы — в отделении пульмонологии и кардиоревматологии, Центральной детской клинической больницы — в специализированном ревматологическом отделении.

Продолжительность исследования

Период ретроспекции — 1998–2015 гг. Дата последней актуализации базы данных регистра — 01.11.2015 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ STATISTICA v. 22. (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных с ненормальным распределением представлено в виде среднего и стандартного отклонения. Одновыборочные критерии служили для проверки соответствия распределения выборки нормальному. Сравнение номинальных и порядковых переменных выполнено с применением χ^2 . Полученные результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В регистр были включены 384 ребенка с сЮИА: 213 (55,5%) девочек и 171 (44,5%) мальчик. Соотношение девочек и мальчиков составило 1,25:1.

География случаев системного ювенильного идиопатического артрита

Анализ географии проживания показал, что половина всех пациентов, включенных в регистр, зарегистрирована в Центральном — 157 (40,9%) и Приволжском — 68 (17,7%) федеральных округах. Наибольшее число детей проживали в Москве — 46 (12,0%), Московской — 23 (6,0%), Волгоградской — 15 (3,9%), Нижегородской — 10 (2,6%), Рязанской — 12 (3,1%), Челябинской — 10 (2,6%) обл., а также в Республике Башкортостан — 14 (3,6%). Наименьшее число больных сЮИА, включенных в регистр, проживали в Архангельской, Ивановской, Иркутской, Орловской, Пензенской, Самарской, Сахалинской, Тверской, Томской, Ярославской обл., а также в республиках Ингушетия, Калмыкия, Карелия, Марий Эл, Мордовия, Тыва, Хакасия — по 1 пациенту (0,3%), соответственно (табл. 1).

Характеристика больных с системным ювенильным идиопатическим артритом

Средний возраст пациентов на момент включения в регистр составил $12 \pm 4,2$ (от 2 до 18) года. В возрасте до 5 лет было 44/384 (11,5%), 6–10 лет — 115 (29,9%), 11–15 лет — 158 (41,1%), старше 16 лет — 67 (17,4%) пациентов.

Анализ возраста дебюта заболевания показал, что 95 (25,5%) детей заболели в возрасте до 2 лет ($n = 380$, у 4 пациентов данные отсутствуют). Почти у половины пациентов — 186 (48,9%) — сЮИА дебютировал в возрасте от 2 до 5 лет, у 70 (18,4%) — от 6 до 10 лет, у 28 (7,4%) — старше 10 лет. Средний возраст дебюта заболевания был равен $3,0 \pm 3,5$ (от 2 до 15) года.

На момент включения в регистр средняя длительность болезни от манифестации ее первых проявлений составила $6,0 \pm 3,9$ (от 10 мес до 17 лет) года; от постановки диагноза на момент проведения анализа — $6,0 \pm 3,8$ (от 4 мес до 16 лет) года. Длительность болезни ($n = 383$, данные по 1 пациенту отсутствуют) менее 2 лет зафиксирована у 40 (10,4%), от 2 до 5 лет — у 123 (32,1%), от 6 до 8 лет — у 92 (24,0%), от 9 до 11 лет — у 84 (21,9%), более 12 лет — у 44 (11,5%) детей.

Анализ семейного анамнеза показал, что ревматические болезни имелись у родственников 35/384 (9,1%) детей, из них у 6 (1,6%) — у родственников 1-й, у 29 (7,6%) — 2-й линии родства. У 7 (1,8%) родственников 2-й линии родства диагностирован псориаз.

По мнению родителей и врачей по месту жительства, причинными факторами развития сЮИА у 115/384 (29,9%) детей явилась инфекция, у 20 (5,2%) — вакцинация, у 6 (1,6%) — травма суставов, у 5 (1,3%) — инсоляция; у 1 (0,3%) — переохлаждение. У 237 (61,7%) пациентов триггерный фактор не обнаружен.

Анализ дебюта заболевания показал, что у большинства больных манифестация симптомов была острой.

Таблица 1. География проживания пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в Общероссийский регистр Союза педиатров России ($n = 384$)

№ п/п	Регионы	Абс. (%)	№ п/п	Регионы	Абс. (%)
1	Адыгея Респ.	2 (0,5)	39	Нижегородская обл.	10 (2,6)
2	Алтайский край	3 (0,8)	40	Новосибирская обл.	2 (0,5)
3	Архангельская обл.	1 (0,3)	41	Омская обл.	5 (1,35)
4	Астраханская обл.	2 (0,5)	42	Оренбургская обл.	2 (0,5)
5	Башкортостан Респ.	14 (3,6)	43	Орловская обл.	1 (0,3)
6	Белгородская обл.	3 (0,8)	44	Пензенская обл.	1(0,3)
7	Брянская обл.	9 (2,3)	45	Пермский край	7 (1,8)
8	Бурятия Респ.	1 (0,3)	46	Приморский край	5 (1,3)
9	Владимирская обл.	6 (1,6)	47	Ростовская обл.	2 (0,5)
10	Волгоградская обл.	15 (3,9)	48	Рязанская обл.	12 (3,1)
11	Вологодская обл.	4 (1,0)	49	Самарская обл.	1 (0,,3)
12	Воронежская обл.	2 (0,5)	50	Санкт-Петербург г.	1 (0,3)
13	Дагестан Респ.	3 (0,8)	51	Саратовская обл.	10 (2,6)
14	Забайкальский край	2 (0,5)	52	Саха (Якутия) Респ.	5 (1,3)
15	Ивановская обл.	1 (0,3)	53	Сахалинская обл.	1 (0,3)
16	Ингушетия Респ.	1 (0,3)	54	Свердловская обл.	8 (2,1)
17	Иркутская обл.	1 (0,3)	55	Северная Осетия – Алания Респ.	7 (1,8)
18	Кабардино-Балкарская Респ.	3 (0,8)	56	Смоленская обл.	5 (1,3)
19	Калининградская обл.	7 (1,8)	57	Ставропольский край	9 (2,3)
20	Калмыкия Респ.	1 (0,3)	58	Тамбовская обл.	4 (1,0)
21	Калужская обл.	3 (0,8)	59	Татарстан Респ.	3 (0,8)
22	Камчатский край	2 (0,5)	60	Тверская обл.	1 (0,3)
23	Карачаево-Черкесская Респ.	2 (0,5)	61	Томская обл.	1 (0,3)
24	Карелия Респ.	1 (0,3)	62	Тульская обл.	6 (1,6)
25	Кемеровская обл.	6 (1,6)	63	Тыва Респ.	1 (0,3)
26	Коми Респ.	2 (0,5)	64	Тюменская обл.	9 (2,3)
27	Костромская обл.	2 (0,5)	65	Удмуртская Респ.	6 (1,6)
28	Краснодарский край	17 (4,4)	66	Ульяновская обл.	9 (2,3)
29	Красноярский край	4 (1,0)	67	Хабаровский край	2 (0,5)
30	Крым Респ.	2 (0,5)	68	Хакасия Респ.	1 (0,3)
31	Курганская обл.	2 (0,5)	69	Ханты-Мансийский АО – Югра	2 (0,5)
32	Курская обл.	3 (0,8)	70	Челябинская обл.	11 (2,9)
33	Липецкая обл.	2 (0,5)	71	Чеченская Респ.	3 (0,8)
34	Марий Эл Респ.	1 (0,3)	72	Чувашская Респ.	3 (0,8)
35	Мордовия Респ.	1 (0,3)	73	Ямало-Ненецкий АО	1 (0,3)
36	Москва г.	46 (12)	74	Ярославская обл.	1 (0,3)
37	Московская обл.	23 (6,0)	75	Нет данных	22 (5,7)
38	Мурманская обл.	4 (1,0)	-	-	-

Примечание (здесь и в табл. 3–5). АО — автономный округ.

У 247/384 (64,3%) пациентов отмечена фебрильная лихорадка, характеризовавшаяся 1–4 подъемами температуры тела в сутки. У 190 (49,5%) детей регистрировалась пятнистая линейная сыпь, локализующаяся преимущественно на коже туловища и конечностей, не сопровождающаяся зудом, усиливающаяся на высоте лихорадки; у 128 (33,3%) наблюдалась лимфаденопатия, у 150 (39,1%) — гепато- и/или спленомега-

лия, у 56 (14,6%) — серозит (табл. 2). Активный артрит в дебюте заболевания развился у 175 (45,6%) детей, у 190 (49,5%) пациентов отмечались артралгии. Анализ особенностей течения заболевания показал, что у 17 (4,4%) детей в дебюте имели место 5 (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомега-

Таблица 2. Суставные и внесуставные проявления в дебюте у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в Общероссийский регистр Союза педиатра России ($n = 384$)

Суставные проявления сЮИА	Внесуставные проявления сЮИА					Пациенты, абс.
	Лихорадка	Эритематозная сыпь	Лимфаденопатия	Гепатомегалия и/или спленомегалия	Серозит	
+	-	-	-	-	-	41
-	+	-	-	-	-	36
+	+	+	+	+	-	50
-	+	+	-	-	-	33
-	+	+	+	+	-	59
+	+	-	-	-	-	17
+	+	+	-	-	-	13
+	+	+	+	-	-	13
+	+	+	-	+	-	13
+	+	-	+	-	-	10
-	-	+	-	-	-	10
+	+	+	+	+	+	9
+	+	-	+	+	-	9
-	+	+	+	-	-	9
-	+	+	-	+	-	9
-	+	-	+	+	-	8
+	+	-	-	+	-	6
-	+	+	+	+	+	5
-	-	-	-	+	-	3
+	+	+	-	+	+	3
-	-	-	+	-	-	2
+	+	+	+	-	+	2
+	-	-	+	-	-	2
+	-	-	+	+	-	2
+	-	-	-	+	-	2
-	+	+	+	-	+	2
-	+	-	+	-	-	2
-	+	-	-	+	-	2
-	-	-	+	+	+	2
-	-	-	-	+	+	2
+	+	-	+	+	+	1
+	+	-	-	-	+	1
+	-	+	-	-	-	1
+	-	+	-	+	-	1
+	-	-	+	-	+	1
-	+	+	-	+	+	1
-	+	+	-	-	+	1
-	+	-	+	+	+	1

серозит), у 117 (30,5%) — 4 (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия), у 64 (16,6%) — 3, у 73 (19,0%) — 2, у 73 (19,0%) — 1 системное проявление болезни. У 41 (10,7%) в дебюте заболевания наблюдались артрит, а внесуставные признаки манифестировали

в течение 3–6 мес после дебюта суставного синдрома. Среднее число системных проявлений на одного больного составило $3,5 \pm 0,5$ (от 1 до 5).

При появлении первых признаков заболевания все пациенты были госпитализированы в стационар

по месту жительства: 190/384 (49,5%) — в педиатрические отделения городских, областных или краевых больниц, 131 (34,1%) — в инфекционные, 50 (13,0%) — в кардиологические, 7 (1,8%) — в ревматологические, 2 (0,5%) — в кожно-венерические, 2 (0,5%) — в хирургические, по 1 (0,3%) — в гематологическое и онкологическое отделения. Более чем половине пациентов (250; 65,1%) поставлены диагнозы инфекционных заболеваний (пневмония, рецидивирующая герпетическая инфекция, бронхит, обострение тонзиллита, сепсис и др.), 30 (7,8%) — реактивный артрит, 25 (6,5%) — атопический дерматит или острая крапивница, 15 (3,9%) — гельминтная инвазия, 15 (3,9%) — лихорадка неясного генеза, 10 (2,6%) — недифференцированное заболевание соединительной ткани (коллагеноз, системная красная волчанка), 6 (1,6%) — болезнь Кавасаки, а также по 3 (0,8%) случая воспалительных заболеваний кишечника, переломов костей, лейкоза, неревматического кардита, по 2 (0,5%)

случая остеомиелита, доброкачественной нейтропении, токсической кардиопатии, лимфогранулематоза, недифференцированного миокардита, по 1 (0,3%) случаю доброкачественной опухоли костей и иммунодефицита.

Своевременность диагностики системного ювенильного идиопатического артрита

Анализ длительности периода между появлением первых признаков заболевания и постановкой диагноза сЮИА показал, что практически у всех больных диагноз был установлен позже чем через 6 нед от момента дебюта болезни: у 286 (74,5%) — в срок от 2 до 5 мес, у 43 (11,2%) — от 6 до 12 мес, у 26 (6,8%) — от 13 до 24 мес, у 28 (7,3%) — более чем через 24 мес. Средняя длительности заболевания от дебюта до постановки диагноза составила $2,0 \pm 15,5$ (от 0 до 139) мес.

Выявлены регионы, в которых диагноз сЮИА был установлен позже чем через 6 мес (табл. 3). Наиболее поздно

Таблица 3. Длительность заболевания от первых признаков до даты постановки диагноза системного ювенильного идиопатического артрита у пациентов, внесенных в регистр по регионам ($n = 383$, данные по 1 пациенту отсутствовали)

Регион	Длительность сЮИА, абс.				Средняя длительность сЮИА, мес	min–max
	< 5 мес	6–12 мес	13–24 мес	> 24 мес		
Адыгея Респ.	2	-	-	-	$1,0 \pm 1,4$	0–2
Алтайский край	2	1	-	-	$4,3 \pm 3,1$	1–7
Архангельская обл.	1	-	-	-	-	0–0
Астраханская обл.	2	-	-	-	1	1–1
Башкортостан Респ.	12	-	1	1	$5,0 \pm 12,9$	0–47
Белгородская обл.	3	-	-	-	$0,7 \pm 0,6$	0–1
Брянская обл.	7	-	1	1	$8,4 \pm 16,7$	0–47
Бурятия Респ.	1	-	-	-	4	4–4
Владимирская обл.	5	1	-	-	$2,5 \pm 3,4$	0–8
Волгоградская обл.	11	3	-	1	$4,3 \pm 6,9$	0–25
Вологодская обл.	2	1	1	-	$5,5 \pm 6,6$	0–13
Воронежская обл.	2	-	-	-	$4,0 \pm 1,4$	3–5
Дагестан Респ.	3	-	-	-	$0,3 \pm 0,6$	0–1
Забайкальский край	-	1	1	-	$12,5 \pm 0,7$	12–13
Ивановская обл.	1	-	-	-	2	2–2
Иркутская обл.	1	-	-	-	5	5–5
Кабардино-Балкарская Респ.	3	-	-	-	$1,0 \pm 0,7$	1–2
Калининградская обл.	6	-	-	1	$8,0 \pm 1,64$	0–43
Калмыкия Респ.	-	-	1	-	14	14–14
Калужская обл.	3	-	-	-	1,3	0–0
Камчатский край	2	-	-	-	$1,0 \pm 1,41$	0–2
Карачаево-Черкесская Респ.	2	-	-	-	-	0–0
Карелия Респ.	1	-	-	-	-	0–0
Кемеровская обл.	3	2	-	1	$12,0 \pm 15,9$	1–43
Коми Респ.	2	-	-	-	-	0–0
Костромская обл.	2	-	-	-	$0,5 \pm 0,7$	0–1
Краснодарский край	12	3	1	1	$8,9 \pm 23,6$	0–96
Красноярский край	3	-	1	-	$6,3 \pm 11,9$	0–21

Таблица 3. Продолжение

Регион	Длительность сЮИА, абс.				Средняя длительность сЮИА, мес	min-max
	< 5 мес	6–12 мес	13–24 мес	> 24 мес		
Крым Респ.	1	1	-	-	7,0 ± 7,1	2–12
Курганская обл.	1	1	-	-	3,0 ± 4,2	0–6
Курская обл.	2	1	-	-	5,3 ± 4,0	3–10
Липецкая обл.	2	-	-	-	0,5 ± 0,7	0–1
Марий Эл Респ.	1	-	-	-	1	1–1
Мордовия Респ.	1	-	-	-	1	1–1
Москва г.	38	5	3	-	2,8 ± 4,9	0–24
Московская обл.	17	6	-	-	3,3 ± 4,0	0–12
Мурманская обл.	2	-	-	2	20,3 ± 15,4	1–29
Нижегородская обл.	7	1	1	1	10,0 ± 7,9	0–24
Новосибирская обл.	2	-	-	-	0,5 ± 0,7	0–1
Омская обл.	2	-	1	2	23,8 ± 12,2	1–27
Оренбургская обл.	1	-	-	1	16,5 ± 19,1	3–21
Орловская обл.	-	-	-	1	72	72–72
Пензенская обл.	-	-	-	1	64	64–64
Пермский край	3	1	1	2	30,1 ± 58,9	1–139
Приморский край	3	-	2	-	7,0 ± 8,4	0–18
Ростовская обл.	1	-	1	-	10	1–1
Рязанская обл.	9	1	2	-	5,2 ± 7,1	0–22
Самарская обл.	1	-	-	-	2	2–2
Санкт-Петербург г.	1	-	-	-	-	0–0
Саратовская обл.	7	2	-	1	7,0 ± 13,5	0–42
Саха (Якутия) Респ.	5	-	-	-	1,6 ± 1,3	0–3
Сахалинская обл.	1	-	-	-	3	3–3
Свердловская обл.	3	1	2	2	26,1 ± 32,1	0–91
Северная Осетия – Алания Респ.	5	-	1	1	13,7 ± 7,4	1–19
Смоленская обл.	4	-	1	-	3,4 ± 6,0	0–14
Ставропольский край	7	-	2	-	5,4 ± 7,1	0–21
Тамбовская обл.	3	-	-	1	8,3 ± 11,3	1–25
Татарстан Респ.	1	-	1	1	18,0 ± 16,1	5 – 36
Томская обл.	1	-	-	-	1	1–1
Тульская обл.	4	-	-	1	8,2 ± 15,6	0–36
Тыва Респ.	1	-	-	-	1	1–1
Тюменская обл.	8	-	-	1	12,8 ± 35,6	0–102
Удмуртская Респ.	4	1	-	1	7,3 ± 3,6	0–9
Ульяновская обл.	6	1	1	1	7,6 ± 10,7	0–33
Хабаровский край	2	-	-	-	4,0 ± 1,4	3–5
Хакасия Респ.	1	-	-	-	-	2–2
Ханты-Мансийский АО – Югра	2	-	-	-	2,0 ± 1,4	1–3
Челябинская обл.	8	1	-	2	7,4 ± 11,8	0–31
Чеченская Респ.	2	1	-	-	5,0 ± 6,1	1–12
Чувашская Респ.	2	1	-	-	4,7 ± 3,1	2–8
Ямало-Ненецкий АО	1	-	-	-	1	1–1
Ярославская обл.	1	-	-	-	2	2–2
Нет данных	18	4	-	-	2,1 ± 3,1	0–11

устанавливался диагноз в Пермском крае — в среднем через $30,1 \pm 58,9$ (от 1 до 139) мес, в Свердловской — через $26,1 \pm 32,1$ (0–191) мес, в Орловской — через 72 мес (1 больной), в Тюменской — через $12,8 \pm 35,6$ (0–102) мес, в Мурманской обл. — через $20,3 \pm 15,4$ (1–29) мес, в Краснодарском крае — через $8,9 \pm 23,6$ (0–96) мес. Достаточно быстро диагноз сЮИА устанавливали в Архангельской обл., республиках Коми и Карелия, в Липецкой, Белгородской, Новосибирской обл. — через $0,5 \pm 0,7$ (0–1) мес, в Республике Дагестан — через $0,3 \pm 0,6$ (0–1) мес, республиках Адыгея, Кабардино-Балкария, Марий Эл, Мордовия — через 1 мес (по 1 больному в каждой).

Анализ длительности периода между появлением первых признаков заболевания и госпитализацией в специализированный стационар ФНЦ показал, что у 157/382 (41,1%) больных этот период составил от 2 до 5 мес, у 61 (16,0%) — от 6 до 12 мес, у 51 (13,4%) — от 13 до

24 мес; 113 (29,6%) были госпитализированы более чем через 24 мес. Средняя длительность заболевания от дебюта до госпитализации в специальное отделение ФНЦ составила $8,0 \pm 29,3$ (от 0 до 146) мес.

Установлены регионы, в которых наиболее поздно направляли детей в ФНЦ. Это Хабаровский край — в среднем через $74,5 \pm 65,8$ (от 28 до 121) мес, Свердловская и Орловская обл. — через $54,3 \pm 58,2$ (5–146) и 72 ± 0 (72–72) мес, Тюменская и Мурманская обл. — через $16,8 \pm 35,8$ (0–104) и $41,3 \pm 18,8$ (28–61) мес, Курганская и Ивановская обл. — через $59,5 \pm 38,9$ (32–87) и 66 ± 0 (66–66) мес, республики Бурятия и Адыгея — через 61 ± 0 (61–61) и $65,0 \pm 8,5$ (59–71) мес, соответственно. Достаточно быстро в ФНЦ госпитализировали детей из Белгородской ($0,7 \pm 0,58$ мес), Калужской и Томской обл. (через 1 мес), из Самарской обл. и Республики Кабардино-Балкария (через $2,0 \pm 1,4$, от 2 до 4 мес; табл. 4).

Таблица 4. Длительность заболевания от первых признаков до обращения в специализированное ревматологическое отделение федеральных научных центров у пациентов, внесенных в регистр по регионам ($n = 382$, по 2 пациентам данные отсутствуют)

Регион	Длительность сЮИА, абс.				Средняя длительность сЮИА, мес	min–max
	< 5 мес	6–12 мес	13–24 мес	> 24 мес		
Адыгея Респ.	-	-	-	2	$65,0 \pm 8,5$	59–71
Алтайский край	-	-	-	3	$51,3 \pm 11,7$	38–60
Архангельская обл.	-	1	-	-	6	6–6
Астраханская обл.	-	1	1	-	$9,5 \pm 5,0$	6–13
Башкортостан Респ.	2	1	4	7	$40,8 \pm 42,9$	1–123
Белгородская обл.	3	-	-	-	$0,7 \pm 0,6$	0–1
Брянская обл.	5	2	1	1	$9,6 \pm 15,92$	1–47
Бурятия Респ.	-	-	-	1	61	61–61
Владимирская обл.	4	1	-	1	$24,7 \pm 56,5$	1–130
Волгоградская обл.	7	3	-	5	$20,8 \pm 29,3$	0–81
Вологодская обл.	1	2	1	-	$11,8 \pm 8,2$	2–22
Воронежская обл.	-	2	-	-	$9,0 \pm 4,2$	6–12
Дагестан Респ.	-	-	1	2	$39,0 \pm 23,3$	18–64
Забайкальский край	-	-	-	2	$48,5 \pm 26,2$	30–67
Ивановская обл.	-	-	-	1	66	66–66
Иркутская обл.	-	-	-	1	36	36–36
Кабардино-Балкарская Респ.	3	-	-	-	$2,0 \pm 1,4$	2–4
Калининградская обл.	5	-	1	1	$10,7 \pm 9,4$	0–23
Калмыкия Респ.	-	-	1	-	14	14–14
Калужская обл.	2	-	-	-	1	1–1
Камчатский край	-	2	-	-	$9,0 \pm 1,4$	8–10
Карачаево-Черкесская Респ.	-	1	1	-	$17,0 \pm 9,9$	10–24
Карелия Респ.	-	-	1	-	19	19–19
Кемеровская обл.	2	1	1	2	$26,7 \pm 30,4$	3–81
Коми Респ.	1	-	-	1	30	60–60
Костромская обл.	1	-	-	1	$47,5 \pm 65,8$	1–94
Краснодарский край	5	5	4	3	$24,8 \pm 35,1$	2–112
Красноярский край	2	-	-	2	$21,5 \pm 24,0$	3–51

Таблица 4. Продолжение

Регион	Длительность сЮИА, абс.				Средняя длительность сЮИА, мес	min-max
	< 5 мес	6–12 мес	13–24 мес	> 24 мес		
Крым Респ.	-	-	-	2	59,5 ± 38,9	32–87
Курганская обл.	-	1	-	1	62,5 ± 75,7	9–116
Курская обл.	1	1	-	1	29,3 ± 37,1	5–72
Липецкая обл.	1	1	-	-	5,0 ± 1,4	4–6
Марий Эл Респ.	-	-	-	1	83	83–83
Мордовия Респ.	-	-	1	-	14	14–14
Москва г.	31	7	4	4	8,9 ± 20,0	0–86
Московская обл.	16	4	2	1	6,3 ± 15,5	0–64
Мурманская обл.	-	-	-	4	41,3 ± 18,8	28–61
Нижегородская обл.	2	1	2	5	23,3 ± 13,5	1–38
Новосибирская обл.	1	1	-	-	5,5 ± 2,1	4–7
Омская обл.	-	1	-	4	48,6 ± 39,1	11–100
Оренбургская обл.	-	-	2	-	18,5	20–20
Орловская обл.	-	-	-	1	72	72–72
Пензенская обл.	-	-	-	1	64	64–64
Пермский край	1	-	1	4	57,3 ± 51,6	16–139
Приморский край		2	2	1	16,4 ± 10,9	6–34
Ростовская обл.	1	-	1	-	10	16–16
Рязанская обл.	8	-	2	2	9,3 ± 13,0	1–35
Самарская обл.	1	-	-	-	2	2–2
Санкт-Петербург г.	-	-	1	-	16	16–16
Саратовская обл.	3	2	-	5	32,4 ± 33,7	2–98
Саха (Якутия) Респ.	3	1	-	1	16,0 ± 25,2	3–61
Сахалинская обл.	1	-	-	-	3	3–3
Свердловская обл.	1	1	2	4	54,3 ± 58,2	5–146
Северная Осетия – Алания Респ.	3	2	1	1	18,6 ± 35,0	3–85
Смоленская обл.	3	1	1	-	5,4 ± 5,1	2–14
Ставропольский край	1	1	2	5	30,9 ± 22,9	2–66
Тамбовская обл.	1	1	-	2	15,0 ± 11,6	4–25
Татарстан Респ.	-	-	-	3	41,7 ± 14,4	31–58
Томская обл.	1	-	-	-	1	1–1
Тульская обл.	5	-	-	1	7,2 ± 16,0	0–37
Тыва Респ.	-	-	1	-	15	15–15
Тюменская обл.	7	-	-	2	16,8 ± 36,8	0–104
Удмуртская Респ.	-	-	2	4	31,7 ± 14,1	15–49
Ульяновская обл.	3	2	1	3	15,0 ± 13,9	1–37
Хабаровский край	-	-	-	2	74,5 ± 65,8	28–121
Хакасия Респ.	-	-	-	1	42	42–42
Ханты-Мансийский АО – Югра	1	1	-	-	6,5 ± 5,0	3–10
Челябинская обл.	-	1	4	6	37,1 ± 20,2	8–77
Чеченская Респ.	1	-	1	1	22,0 ± 23,8	4–49
Чувашская Респ.	-	1	-	2	73,3 ± 59,3	7–121
Ямало-Ненецкий АО	1	-	-	-	2	2–2
Ярославская обл.	-	-	1	-	17	17–17
Нет данных	16	4	-	2	8,2 ± 20,3	0–86

Анализ длительности периода от верификации диагноза до госпитализации в специализированное ревматологическое отделение ФНЦ показал (данные для 331 пациента), что 189 (57,1%) больных были госпитализированы в срок от 2 до 5 мес, 30 (9,1%) — через 6–12 мес, 31 (9,3%) — через 13–24 мес, 81 (24,5%) — более чем через 24 мес (табл. 5). Средняя продолжительность периода между установлением диагноза и госпитализацией в специализированный ревматологический стационар ФНЦ составила $3,0 \pm 28,0$ (от 0 до 138) мес; 50 (15,1%) пациентов были госпитализированы в ФНЦ без диагноза. Диагноз этим больным был установлен в специализированном ревматологическом отделении ФНЦ.

По результатам анализа выявлены регионы, которые в минимальные сроки сразу после установления диагноза сЮИА направляют детей в специализированный ревматологический стационар ФНЦ: Белгородская,

Томская, Калужская обл. (сразу), Республика Кабардино-Балкария — через $1,5 \pm 2,1$ (от 0 до 3) мес. Наиболее поздно (более чем через 24 мес) в специализированные отделения госпитализировали детей из Хабаровского края — через $70,5 \pm 67,2$ (23–118) мес, Чувашской республики — через $68,7 \pm 58,0$ (3–113) мес, Республики Адыгея и Ивановской обл. — через $64,0 \pm 7,1$ (59–69) мес, Курганской обл. и Республики Коми — через $59 \pm 79,2$ (3–115) мес, Республики Бурятия — через 57 ± 0 (57–57) мес (1 больной).

ОБСУЖДЕНИЕ

сЮИА — редкий, тяжелый вариант ювенильного артрита [10, 11]. Союзом педиатров России и группой компаний «Астон Консалтинг» была разработана электронная база данных «Общероссийский регистр детей с сЮИА», которая позволила начать исследование особенностей течения, лекарственной терапии системно-

Таблица 5. Длительность заболевания от момента постановки диагноза системного ювенильного идиопатического артрита до госпитализации в специализированное отделение у пациентов, внесенных в регистр по регионам ($n = 331$)

Регион	Длительность сЮИА, абс.				Средняя длительность сЮИА, мес	min-max
	< 5 мес	6–12 мес	13–24 мес	> 24 мес		
Адыгея Респ.	-	-	-	2	$64,0 \pm 7,1$	59–69
Алтайский край	-	-	-	3	$47,0 \pm 14,4$	31–59
Архангельская обл.	1	-	-	-	5	5–5
Астраханская обл.	1	1	-	-	$8,0 \pm 5,7$	4–12
Башкортостан Респ.	4	-	3	6	$38,2 \pm 44,4$	0–121
Белгородская обл.	3	-	-	-	-	0–0
Брянская обл.	7	-	-	-	$1,3 \pm 1,7$	0–4
Бурятия Респ.	-	-	-	1	57	57–57
Владимирская обл.	4	-	-	1	$26,4 \pm 55,7$	1–126
Волгоградская обл.	7	2	1	3	$18,8 \pm 29,1$	0–81
Вологодская обл.	2	2	-	-	$6,0 \pm 4,8$	1–11
Воронежская обл.	1	1	-	-	$5,0 \pm 5,7$	1–9
Дагестан Респ.	-	-	1	2	$38,7 \pm 23,7$	17–64
Забайкальский край	-	-	1	1	$36,0 \pm 26,9$	17–55
Ивановская обл.	-	-	-	1	64	64–64
Иркутская обл.	-	-	-	1	31	31–31
Кабардино-Балкарская Респ.	2	-	-	-	$1,5 \pm 2,1$	0–3
Калининградская обл.	4	-	1	-	$4,0 \pm 8,9$	0–20
Калмыкия Респ.	1	-	-	-	-	0–0
Калужская обл.	1	-	-	-	1	1–1
Камчатский край	-	2	-	-	$8,0 \pm 2,8$	6–10
Карачаево-Черкесская Респ.	-	1	1	-	$16,5 \pm 10,6$	9–24
Карелия Респ.	-	-	1	-	18	18–18
Кемеровская обл.	3	2	-	1	$14,3 \pm 27,1$	0–69
Коми Респ.	-	-	-	1	59	59–59
Костромская обл.	1	-	-	1	$47,0 \pm 66,5$	0–94
Краснодарский край	10	2	2	2	$16,6 \pm 31,2$	0–112
Красноярский край	1	-	-	2	$20,0 \pm 15,6$	2–30

Таблица 5. Продолжение

Регион	Длительность сЮИА, абс.				Средняя длительность сЮИА, мес	min-max
	< 5 мес	6–12 мес	13–24 мес	> 24 мес		
Крым Респ.	-	-	1	1	52,0 ± 45,3	20–84
Курганская обл.	1	-	-	1	59,0 ± 79,2	3–115
Курская обл.	2	-	-	1	24,0 ± 39,0	1–69
Липецкая обл.	2	-	-	-	4,5 ± 0,7	4–5
Марий Эл Респ.	-	-	-	1	82	82–82
Мордовия Респ.	-	1	-	-	12	12–12
Москва г.	28	1	2	4	8,1 ± 18,8	0–71
Московская обл.	14	1	-	1	4,1 ± 13,5	0–54
Мурманская обл.	1	-	-	2	28,0 ± 28,5	0–57
Нижегородская обл.	2	2	2	3	14,8 ± 11,2	1–31
Новосибирская обл.	1	1	-	-	4,0 ± 2,8	2–6
Омская обл.	-	2	-	2	34,5 ± 30,1	10–73
Оренбургская обл.	-	-	1	-	17	17–17
Орловская обл.	1	-	-	-	-	0–0
Пензенская обл.	1	-	-	-	-	0–0
Пермский край	2	1	-	2	33,6 ± 42,8	0–102
Приморский край	2	2	-	1	9,0 ± 13,7	0–33
Ростовская обл.	-	-	1	-	15	15–15
Рязанская обл.	6	2	-	1	5,7 ± 10,9	0–34
Самарская обл.	1	-	-	-	-	0–0
Санкт-Петербург г.	-	-	1	-	16	16–16
Саратовская обл.	5	-	-	4	28,1 ± 35,3	0–98
Саха (Якутия) Респ.	4	-	-	1	14,2 ± 26,2	0–61
Сахалинская обл.	1	-	-	-	-	0–0
Свердловская обл.	4	-	1	2	35,1 ± 54,2	0–138
Северная Осетия – Алания Респ.	4	-	-	1	17,4 ± 37,3	0–84
Смоленская обл.	5	-	-	-	1,4 ± 2,2	0–5
Ставропольский край	2	-	1	5	28,4 ± 20,9	2–64
Тамбовская обл.	3	-	1	-	6,3 ± 11,2	0–23
Татарстан Респ.	1	-	-	2	23,7 ± 22,6	0–45
Томская обл.	1	-	-	-	-	0–0
Тульская обл.	5	-	-	-	-	0–0
Тыва Респ.	-	-	1	-	14	14–14
Тюменская обл.	7	-	-	1	4,3 ± 11,6	0–33
Удмуртская Респ.	-	1	-	4	30,0 ± 12,7	10–42
Ульяновская обл.	7	-	1	1	6,9 ± 11,3	0–29
Хабаровский край	-	-	1	1	70,5 ± 67,2	23–118
Хакасия Респ.	-	-	-	1	40	40–40
Ханты-Мансийский АО – Югра	1	1	-	-	4,0 ± 5,7	0–8
Челябинская обл.	-	1	5	5	29,6 ± 15,8	8–54
Чеченская Респ.	1	1	-	1	17,0 ± 18,0	2–37
Чувашская Респ.	1	-	-	2	68,7 ± 58,0	3–113
Ямало-Ненецкий АО	1	-	-	-	1	1–1
Ярославская обл.	-	-	1	-	15	15–15
Нет данных	19	-	-	2	6,2 ± 19,1	0–80

го артрита в Российской Федерации, а также оказания медицинской помощи детям с этим заболеванием. В исследовании приняли участие 11 врачей из ФНЦ.

На первом этапе исследования изучали демографическую, клиническую характеристику детей, сроки верификации диагноза и госпитализации пациентов в специализированные ревматологические отделения ФНЦ. Анализ показал, что большая часть детей проживает в Центральном (40,8%) и Приволжском (17,7%) федеральных округах. Соотношение девочек и мальчиков с сЮИА составило 1,25:1, что еще раз свидетельствует о том, что дети обоего пола с одинаковой частотой болеют этим вариантом ювенильного артрита в отличие от вариантов без системных проявлений (олиго- и полиартрит), которыми чаще болеют девочки, или энтезитного артрита, которым чаще болеют мальчики [1, 11].

Анализ возраста дебюта заболевания показал, что наиболее часто сЮИА манифестировал в раннем возрасте, 73% детей заболели в возрасте до 5 лет, из них 25% — в возрасте до 2 лет. Самый ранний дебют заболевания пришелся на возраст 3 мес. Значительно реже в Российской Федерации болеют дети в возрастных группах от 6 до 10 лет (18,4%) и совсем редко — в возрасте старше 10 лет (7,4%). Самый поздний дебют сЮИА пришелся на возраст 15 лет 10 мес.

По данным регистра наследственной агрегации выявить не удалось, лишь у 9,1% детей родственники 1-й и 2-й линии родства страдали ревматическими болезнями. По литературным данным [8, 10, 11], у пациентов с сЮИА семейная агрегация также не прослеживается в отличие от детей с энтезитным артритом [1, 11].

Изучение возможных триггерных факторов развития сЮИА показало, что у 1/3 детей прослеживают прямую связь дебюта сЮИА с перенесенной инфекцией, что косвенно подтверждает теорию аутовоспалительного механизма развития заболевания, при котором триггером активации макрофагов является липополисахарид микробного происхождения [13, 14].

Анализ клинической картины заболевания показал, что в дебюте лихорадка отмечалась у всех пациентов, типичная пятнистая сыпь — у 1/2, увеличение печени и/или селезенки — у 40%, серозит — у 14,5% пациентов. У 40% больных дебют сЮИА был очень агрессивным, у них отмечалось до 4–5 системных проявлений, и это были дети в возрасте до 5 лет. Органомегалию у российской популяции детей фиксировали чаще, чем у детей других популяций [2, 15, 16]. Активный артрит в дебюте заболевания развился у половины пациентов с сЮИА, у остальных больных отмечены артралгии, а артрит развился в более поздние сроки, что отражает общие особенности течения сЮИА [10, 16, 17]. Интересно, что у 11% больных системный артрит дебютировал с суставного синдрома, а внесуставные проявления присоединились в течение 3–6 мес [18–20].

Анализ особенностей оказания медицинской помощи детям, включенным в регистр после дебюта заболевания, показал, что на приеме у педиатра ни у одного больного не был заподозрен сЮИА, ни один пациент не был сразу же проконсультирован ревматологом. В специализированное ревматологическое отделение были госпитализированы лишь 1,8%, в кардиологические отделения — 13% детей; 85,2% пациентов были госпитализированы в педиатрические, инфекционные и другие непрофильные отделения, не специализирующиеся на диагностике и лечении ревматических болезней у детей.

Несмотря на классическую клиническую картину, у подавляющего большинства пациентов диагноз сЮИА устанавливали поздно. У 99,7% пациентов диагноз был установлен позже чем через 6 нед от дебюта заболевания. В лучшем случае диагноз был верифицирован в срок от 2 до 5 мес (у 76,6% пациентов), у остальных детей — более чем через 6 мес. Большинству пациентов (> 65%) ставили диагноз инфекционного заболевания и другие разнообразные диагнозы.

Госпитализация детей в специализированные ревматологические отделения ФНЦ также проводилась поздно как от момента дебюта заболевания, так и от момента постановки диагноза. У большинства больных (41,1%) этот период составил от 2 до 5 мес, у 16% — от 6 до 12 мес, у 13,3% — от 13 до 24 мес, а 1/3 пациентов были госпитализированы более чем через 24 мес. Наиболее поздний срок госпитализации составил 149 мес. Половина пациентов с установленным диагнозом сЮИА в ФНЦ была госпитализирована относительно рано — в срок от 2 до 5 мес, половина детей — более чем через 6 мес, а 1/4 пациентов — более чем через 24 мес. Самый поздний срок госпитализации составил 138 мес — через 11,5 лет от дебюта сЮИА. 50 пациентов (15%) были направлены в ФНЦ без установленного диагноза, где был верифицирован сЮИА.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать тот факт, что данные были получены из ФНЦ, и в данное исследование не вошли пациенты, наблюдаемые только в медицинских учреждениях регионального уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных Общероссийского регистра детей с сЮИА Союза педиатров России показал, что в российской популяции пациентов детского возраста системный артрит характеризуется агрессивным началом, дебютом в раннем возрасте с тяжелыми внесуставными проявлениями и поздним присоединением суставного синдрома. Верификацию диагноза и госпитализацию в специализированные ревматологические отделения федеральных центров в большинстве случаев осуществляют в поздние сроки.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спонсор регистра сЮИА — компания «Рош», официальное юридическое лицо — ЗАО «Рош-Москва».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

О. Л. Ломакина, И. П. Никишина, Е. С. Жолобова, С. Р. Родионовская, М. И. Каледа, Л. А. Галстян, И. Б. Алакаева, Е. А. Короткова — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ. Детская ревматология: атлас. Изд. 2-е перераб. и доп. М.: Педиатр. 2015. С. 66–69.
2. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real world clinical setting: results from 1 year of post marketing surveillance follow up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2015. [Epub ahead of print]. Doi:10.1136/annrheumdis-2015.
3. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. 2006;33:1377–1381.
4. Bernnston L, Anderson GB, Fasth A, Herlin T, Hristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. Nordic Study Group. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2275–2282.
5. Wallace CA, Giannini EH, 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.
6. Pappas DA, Oh C, Plenge RM, Kremer JM, Greenberg JD. Association of rheumatoid arthritis risk alleles with response to anti-TNF biologics: results from the CORRONA registry and meta-analysis. *Inflammation*. 2013;36(2):279–284.
7. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, Laxer RM, Silverman ED. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:1071–1078.
8. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767–778.
9. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis Baillieres. *Clin Rheumatol*. 1998;12:245–271.
10. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. Textbook of pediatric rheumatology. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders. 2005.
11. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общ. ред. АА Баранова. М. 2007. С. 10, 177.
12. Fall N, Barnes M, Thornton S, Luyrink L, Olson J, Ilowite NT, Gottlieb BS, Griffin T, Sherry DD, Thompson S, Glass DN, Colbert RA, Grom AA. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3793–80413.
13. Mellins E. D., MacAubas A. and Grom A.A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions/ Nature Reviews Rheumatology. 2011;7(7):416–426.
14. Собрания законодательства РФ, 07.05.2012, № 19, ст. 2428.
15. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz H, Keitzer R, Kuster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1638–1644.
16. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525.
17. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kummerle-Deschner JB, Tenbrock K, Ganser G, Huppertz. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. *Arthritis Rheum (Munich)*. 2011;31:334–342.
18. Horneff G, Ruperto N, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, Dehoorne J, Panaviene V, Susic G, Stanevica V, Kobusinska K, Zuber Z, Mouy R, Rumba-Rozenfelde I, Breda L, Dolezalova P, Job-Deslandre C, Wulffraat N, Alvarez D, Zang C, Wajdula J, Woodworth D, Vlahos B, Martini A, Ruperto N. Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: the clipper study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl.):424.
19. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Kone-Paut I, De Benedetti F, Neven B, Hofer M, Dolezalova P, Kummerle-Deschner J, Touitou I, Hentgen V, Simon A, Girschick H, Rose C, Wouters C, Vesely R, Arostegui J, Stojanov S, Ozgodan H, Martini A, Ruperto N, Gattorno M. PRINTO, Eurofever and Eurotraps Projects. The Eurofever Registry for autoinflammatory diseases: results of the first 15 months of enrolment. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9:115.
20. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA. Enthesitis related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison to other categories of juvenile idiopathic arthritis: Cross sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2341–2351. Doi: 10.3899/jrheum.120642.

В.А. Кельцев, Л.И. Гребёнкина, Е.Д. Моисеева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ИПО СамГМУ

Адрес: 443001, Самара, Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 332-16-34, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 14.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Применение генно-инженерных биологических препаратов у больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) позволяет добиться хороших результатов лечения. Однако их эффективность у больных, рефрактерных к базисным противоревматическим препаратам, требует дальнейшего анализа. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с ЮИА. **Методы:** проведено проспективное (годовое) сравнительное исследование с анализом результатов терапии детей с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА, рефрактерным к базисной иммуносупрессивной терапии. Эффективность оценивали по критериями АCR_{педи} и динамике значений показателей клеточного и гуморального иммунитета. Безопасность определяли по числу нежелательных явлений. **Результаты:** комбинированная терапия метотрексатом с адалимумабом у детей с ЮИА (n = 14) в более короткие сроки, чем монотерапия метотрексатом (n = 17), индуцировала ремиссию артрита. Через 46 нед лечения ремиссия артрита и нормализация лабораторных показателей зарегистрированы у 6 (43%) больных, получавших адалимумаб с метотрексатом, и у 3 (18%) детей, получавших метотрексат (p = 0,233); нежелательные явления — в 4 (29%) и 14 (82%) случаях (p = 0,004), соответственно. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. **Заключение:** назначение адалимумаба в комбинации с метотрексатом у детей с ЮИА, рефрактерных к базисной иммуносупрессивной терапии, позволяет добиться быстрой ремиссии болезни с сохранением эффекта у значительного числа больных в течение 46 нед терапии.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, цитокины, лечение, адалимумаб, метотрексат.

(Для цитирования: Кельцев В.А., Гребёнкина Л.И., Моисеева Е.Д. Эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 674–680. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1475)

674

V.A. Keltsev, L.I. Grebyonkina, Ye.D. Moiseeva

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

The Efficacy of Combination Therapy by Adalimumab with Methotrexate and of Monotherapy by Methotrexate for Children Suffering from Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Background: The use of genetically engineered biological agents in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) allows to achieve good results in treatment. However, their efficacy in patients refractory to basic antirheumatic drugs, requires further analysis. **Objective:** To study the efficacy and safety of the combination therapy by adalimumab with methotrexate and of the monotherapy by methotrexate in children with JIA. **Methods:** It was conducted a perspective (annual) comparative research with the analysis of the results of treating children with polyarticular seronegative JIA refractory to basic immunosuppressive therapy. The efficacy was assessed by ACR_{pedi} criteria and by dynamics of values of cellular and humoral immunity indicators. Safety was determined by the number of adverse effects. **Results:** The combination therapy by methotrexate with adalimumab for children with JIA (n = 14) in a shorter time than the monotherapy by methotrexate (n = 17) induced arthritis remission. After 46 weeks of treatment, the remission of arthritis and the normalization of laboratory findings were reported in 6 (43%) patients treated by adalimumab with methotrexate, and in 3 (18%) children — methotrexate (p = 0.233); adverse effects — in 4 (29%) and 14 (82%) cases (p = 0.004), respectively. No serious adverse effects have been registered. **Conclusion:** The prescription of adalimumab in combination with methotrexate in children with JIA, refractory to basic immunosuppressive therapy, allows to achieve rapid remission of the disease while preserving the effect in a significant number of patients within 46 weeks of therapy.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, cytokines, treatment, adalimumab, methotrexate.

(For citation: Keltsev V.A., Grebyonkina L.I., Moiseeva Ye.D. The Efficacy of Combination Therapy by Adalimumab with Methotrexate and of Monotherapy by Methotrexate for Children Suffering from Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 674–680. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1475)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей, характеризующееся поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1–3]. Лечение детей с ЮИА представляет трудности в связи с тем, что противоревматическая терапия базисными препаратами не всегда достаточно эффективна. С появлением генно-инженерных биологических препаратов результаты лечения детей с ЮИА стали заметно лучше, удалось добиться повышения качества их жизни, снизить степень инвалидизации [4–6].

Угроза инвалидизации больных ЮИА определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни [7, 8]. В связи с этим изучение лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило определить ключевую роль в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека фактора некроза опухоли (ФНО) α [9–11]. Хорошо известно, что цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [12–14]. Полагают, что это ключевой медиатор воспаления. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α указывают на то, что этот цитокин является важнейшей мишенью для биологической терапии [15–17]. Были разработаны генно-инженерные лекарственные средства — антагонисты ФНО α , его растворимой формы (т.е. свободно циркулирующих в биологических жидкостях молекул), а также фиксированных на клеточных мембранах трансмембранных молекул цитокина. В настоящее время для пациентов доступны инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт; недавно были зарегистрированы голимумаб и цертолизумаб пэгол. За исключением этанерцепта, все эти препараты представляют собой моноклональные антитела к ФНО α .

Адалимумаб — это генно-инженерное моноклональное антитело к ФНО α , пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека. Препарат может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [11]. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также для лечения ЮИА. В мире накоплен существенный положительный опыт применения препарата при лечении воспалительных ревматических заболеваний, включая результаты рандомизированных клинических исследований [18–20]. Первый опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите был представлен в 2004 г. [14–16]. В ходе исследований отмечен положительный ответ на терапию, согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [20, 21], показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом, рефрактерным к базисной противоревматической терапии [22, 23].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001) [17, 18]. У всех больных была зафиксирована неэффективность лечения метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно в течение 3 мес и более с прогрессированием суставного синдрома, высокими лабораторными показателями активности болезни, нарастанием функциональной недостаточности суставов, необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов.

Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сыровоточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ); отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением адалимумаба выполнено обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра начинали лечение адалимумабом.

В исследование не включались пациенты с базисной терапией глюкокортикоидами.

Контрольную группу составили дети, проходившие обследование в детском кардиоревматологическом отделении Самарского областного клинического кардиологического диспансера для исключения соматической патологии, без аутоиммунных заболеваний, проживавшие в том же регионе, что и дети с ЮИА, и сопоставимые с ними по возрасту.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 05.09.2013 по 06.09.2014 г. Продолжительность наблюдения больных с ЮИА составила 12 мес, поскольку оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии возможно только в течение года [22, 23].

Оценка эффективности и безопасности терапии

Эффект терапии оценивали через 1, 6, 14, 30 и 46 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считали достижение как минимум 50% улучшения по критериям АКР_{педи}, что означало минимум 50% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 показателей при возможном ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей¹. Оценивали также 70% улучшение по указанным критериям. Эффект считали отличным в случае достижения 70%, хорошим — 50%, удовлетворительным — 30% улучшения.

Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, нормальные

¹ Критерии эффективности терапии (по АКР_{педи}): снижение на 30, 50 или 70% значений показателя состояния здоровья при оценке пациентом и/или родителями по ВАШ, показателя активности болезни при оценке врачом по ВАШ, индекса качества жизни по опроснику the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и СОЭ.

значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) [6]. Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировали, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническую ремиссию устанавливали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев. Функциональную активность пациентов оценивали по функциональному классу (ФК) в соответствии с критериями Штейнброккера [6].

Клинико-инструментальная и лабораторная оценка безопасности и переносимости терапии выполнена на основании:

- клинического обследования больных для определения признаков побочного действия лекарственных препаратов;
- клинического анализа крови, результатов биохимического исследования крови (общий белок, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, калий), клинического анализа мочи — как минимум 1 раз/мес каждый;
- офтальмологического обследования — 1 раз/3 мес;
- рентгенологического исследования органов грудной клетки (1 раз/6 мес) на фоне приема иммунодепрессантов и цитостатиков.

Лабораторные исследования

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) по стандартной методике [6]. Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили при помощи иммунофлуоресцентного анализа. Для выделения фенотипа клеток использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab-фрагменты антимышиных иммуноглобулинов (НПФ «МедБиоСпектр», Россия). Выявляли Т-хелперы/индукторы (CD4+), Т-цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+), зрелые В-лимфоциты (CD19+) и лимфоциты, экспрессирующие специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген (CD95+). Учет результатов производили с использованием люминесцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Для оценки состояния системы гуморального иммунитета применяли количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке крови. Исследование основных классов иммуноглобулинов (Ig) G и M осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом теле по Манчини в модификации Фехея с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека (ТОО «Протеиновый контур», Россия).

Цитокины в сыворотке крови (ИЛ 1 β , 4, 6, 8, 10, ФНО α) и синовиальной жидкости (ИЛ 1 β , 6, 17, ФНО α) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для *in vitro*-диагностики

(ТОО «Протеиновый контур», Россия) согласно прилагаемым инструкциям.

Иммунологические параметры определяли исходно, а также через 6 и 12 мес наблюдения (через 4, 8, 12, 16 и 24 нед при определении цитокинов в синовиальной жидкости).

Этическая экспертиза

Протокол исследования утвержден на заседании Локального этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера (протокол № 14 от 14.05.2014 г.). Перед проведением исследования было получено подписанное информированное согласие родителей или законного представителя ребенка.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (25-го; 75-го процентилей). Различия количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью теста Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — с помощью теста Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование был включен 31 ребенок с полиартикулярной формой ЮИА. В связи с недостаточным финансированием Министерством здравоохранения Самарской обл. лечения больных дорогостоящими препаратами и, в частности, генно-инженерными препаратами адалимумаб был назначен 14 больным ЮИА. Характеристика детей, получавших комбинированную терапию, включавшую метотрексат и адалимумаб, и монотерапию метотрексатом, представлена в табл. 1. Возраст детей — от 4 до 17 лет. Девочек было 21, мальчиков — 10. Медиана длительности заболевания в общей группе больных ЮИА составила 4,8 (3,8; 5,6) года.

Динамика клинических характеристик болезни на фоне лечения

Адалимумаб назначали на фоне лечения метотрексатом, дозы которого оставались неизменными (15–25 мг/м² в нед внутримышечно) минимум в течение 4 нед. Детям с площадью тела > 0,5 м² адалимумаб назначали в дозе 40 мг 1 раз/2 нед. Пациентам с площадью тела < 0,5 м² препарат вводили в дозе 20 мг 1 раз/2 нед.

Анализ результатов лечения показал, что адалимумаб оказывал быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ. У всех больных ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдали после 1-й инъекции адалимумаба вне зависимости от длительности болезни (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

Показатель	Метотрексат + адалимумаб (n = 14)	Метотрексат (n = 17)	p
Девочки, абс. (%)	12 (86)	9 (53)	0,982
Возраст, лет	4,2 (4,4; 6,2)	5,2 (4,6; 5,8)	0,390
Длительность заболевания, лет	1,0 (1,0; 1,2)	1,0 (1,0; 1,2)	0,001

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания у больных ювенильным идиопатическим артритом, находившихся на лечении метотрексатом и комбинацией метотрексата с адалимумабом

Показатель	Лечение	Период наблюдения					
		Исходно	1 нед	6 нед	14 нед	30 нед	46 нед
Суставы с активным артритом, абс.	Метотрексат	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
	Метотрексат + адалимумаб	6 (5; 11)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Суставы с нарушением функции, абс.	Метотрексат	6 (5; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
	Метотрексат + адалимумаб	7 (6; 11)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Оценка самочувствия пациента (по ВАШ), мм	Метотрексат	70 (62; 90)	65 (54; 80)*	60 (50; 76)*	60 (51; 72)*	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
	Метотрексат + адалимумаб	65 (54; 75)	43 (22; 68)**	24 (11; 49)**	15 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (по ВАШ), мм	Метотрексат	76 (56; 68)	71 (54; 68)	68 (51; 60)	60 (47; 54)*	59 (46; 55)*	58 (44; 56)*
	Метотрексат + адалимумаб	75 (60; 87)	37 (22; 54)*	11 (1; 23)**	11 (0; 23)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходными значениями показателя.

Число суставов с активным артритом у пациентов после 1-го введения адалимумаба сократилось на 36%; после 3-й инъекции препарата активный суставной синдром сохранялся лишь у 4 больных. Через 30 нед от начала лечения блокатором ФНО α суставы с активным артритом выявлены только у 2 детей с ЮИА.

До начала терапии дети с ЮИА в сравниваемых группах были сопоставимы по числу суставов с нарушением функции. Динамика функциональной способности суставов при лечении больных метотрексатом и метотрексатом в комбинации с адалимумабом была различна: статистически значимые различия ($p < 0,001$) определялись уже к 6-й нед лечения (см. табл. 2). У детей, получавших только метотрексат, значительное уменьшение числа суставов с нарушением функции наблюдали с 14-й нед терапии, тогда как у пациентов на комбинированной терапии метотрексат + адалимумаб восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО α . Спустя 14 нед суставов с ограничением функции не определяли у 1/2 больных, получавших адалимумаб с метотрексатом, тогда как в группе сравнения ограничение функции в суставах сохранялось у 7 детей. У 1/3 больных, получавших монотерапию метотрексатом, функциональная способность восстановилась к 30-й нед лечения. Через 46 нед комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом ограничение движений в суставах определялось лишь у 3 пациентов, при лечении метотрексатом — у 9 детей.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов сопровождалось положительными изменениями состояния здоровья (согласно опроснику СНАQ). Следует отметить, что в условиях лечения адалимумабом с метотрексатом у больных наблюдали более быструю положительную динамику оценки по СНАQ, чем у пациентов, находившихся на базисной терапии метотрексатом. После 6-го введения адалимумаба (46 нед) медиана значений индекса СНАQ у всех детей при лечении метотрексатом с адалимумабом снизилась до 0, тогда как у пациентов, находившихся на базисной терапии метотрексатом, она составила 0,6 балла ($p = 0,05$).

До начала лечения адалимумабом активность болезни по субъективной оценке врача была выше у всех детей с ранним артритом ($p = 0,001$). У всех больных исходные значения субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ составили > 30 баллов. Спустя 1 нед от начала

лечения адалимумабом выявлена не только статистически значимая (как и в группе монотерапии метотрексатом), но и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки пациентом или его родителем общего самочувствия, а также активности болезни по оценке врачом (см. табл. 2). В течение всего последующего периода наблюдения различия между группами детей по субъективным оценкам активности болезни и общего самочувствия оставались значимыми. У больных ЮИА на монотерапии метотрексатом субъективные оценки активности болезни и общего самочувствия слабо изменялись по сравнению с исходными.

Оценка эффективности лечения по критериям АКР_{педи}

При лечении больных ЮИА только метотрексатом удовлетворительный результат (30% улучшение по критериям АКР_{педи}) через 30 нед от начала терапии был зафиксирован у 12 из 17 (71%), через 46 нед — у 9 из 17 (53%) детей. Хороший эффект (50% улучшение) наблюдали у 3 (18%) и 4 (24%) больных, отличный (70% улучшение) — у 2 (12%) и 3 (18%) детей с ЮИА, соответственно.

Удовлетворительный эффект на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом через 30 нед от начала лечения отмечен у 13 из 14 (93%) больных, через 46 нед — у всех пролеченных детей с ЮИА. Хороший эффект лечения адалимумабом в сочетании с метотрексатом получен у 9 (64%) и 10 (71%) больных, отличный — у 5 (36%) и 6 (43%) детей.

Изменение лабораторных характеристик болезни на фоне лечения

У больных ЮИА до начала лечения в крови выявлены существенно более высокие, в сравнении с детьми контрольной группы, значения доли Т-хелперов (CD4+), клеток с фенотипом CD16+, CD95+, а также более высокая концентрация IgG и IgM. Содержание цитокинов ИЛ 1 β , 4, 6, 8, 10 и ФНО α у больных с ЮИА также значительно превышало показатели детей без ЮИА (табл. 3).

Через 6 мес монотерапии метотрексатом значения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета были ниже, чем до начала лечения, но по-прежнему значительно выше, чем у детей контрольной группы. Через 12 мес от начала монотерапии клинически значимой положительной динамики изучаемых иммунологических параметров не выявлено. При комбинированной терапии

Таблица 3. Показатели иммунного и цитокинового статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом через 6 и 12 мес от начала исследования

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Исходно (n = 31)	Метотрексат (n = 17)		Метотрексат + адалимумаб (n = 14)	
			Через 6 мес	Через 12 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Мальчики/девочки	9/21	15/26	8/9	8/9	7/7	7/7
CD4+, %	35,1 (27,1; 38,4)	49,4 (34,5; 58,5)**	40,4 (36,4; 47,5)**	39,6 (37,2; 42,5)**	36,1 (33,2; 39,7)***	35,6 (31,3; 39,8)***
CD8+, %	22,5 (18,5; 28,1)	23,6 (17,6; 28,9)	22,9 (17,9; 28,9)	23,4 (17,7; 27,6)	22,6 (17,6; 26,9)	22,7 (17,8; 27,1)
CD4+/CD8+	1,7 (0,7; 2,7)	2,3 (1,6; 2,9)	1,7 (0,6; 2,8)	1,7 (0,7; 2,7)	1,5 (0,5; 2,7)	1,5 (0,6; 2,9)
CD16+, %	14,1 (9,2; 27,1)	14,6 (9,5; 27,8)	13,5 (8,2; 28,1)	13,9 (7,6; 26,5)	12,1 (7,6; 29,5)*	11,7 (7,4; 29,8)*
CD95+, %	27,5 (21,4; 34,5)	49,6 (39,5; 58,7)***	37,6 (34,6; 47,8)**	36,1 (31,1; 48,8)**	31,3 (27,1; 46,8)***	30,6 (24,5; 44,3)***
IgG, г/л	9,8 (8,4; 12,3)	13,5 (9,5; 21,8)**	12,5 (8,1; 24,1)	12,4 (7,6; 23,5)	10,1 (7,4; 21,8)**	10,0 (7; 18,8)**
IgM, г/л	0,9 (0,4; 11,2)	2,4 (1,4; 4,2)**	1,8 (0,6; 2,8)	1,4 (0,5; 2,7)	1,2 (0,8; 2,8)	0,9 (0,6; 2,9)
ИЛ 1β, пг/мл	46,8 (39,5; 58,7)	106,5 (89,6; 128,4)*	85,5 (68,8; 99,8)**	71,6 (58,7; 89,9)**	59,4 (41,1; 65,3)**	58,6 (48,5; 86,3)**
ИЛ 4, пг/мл	45,5 (37,4; 57,6)	52,3 (37,4; 57,6)	47,8 (34,3; 56,8)	48,9 (36,6; 58,9)	45,3 (34,1; 59,8)	44,4 (33,2; 58,7)
ИЛ 6, пг/мл	7,5 (5,4; 9,1)	12,4 (8,2; 24,1)	11,6 (7,4; 21,8)	11,3 (6,1; 20,8)	14,3 (9,1; 22,6)	14,6 (8,8; 24,7)
ИЛ 8, пг/мл	19,8 (13,4; 27,1)	42,1 (34,2; 59,7)*	35,4 (33,6; 56,8)*	27,6 (15,7; 38,8)**	19,9 (16,3; 28,1)**	19,7 (16,1; 27,2)**
ИЛ 10, пг/мл	9,8 (7,5; 14,6)	26,6 (14,7; 39,5)**	20,4 (17,4; 29,1)*	16,6 (10,8; 28,7)*	12,1 (6,1; 20,8)**	11,6 (8,4; 20,9)**
ФНО α, пг/мл	43,2 (35,4; 58,5)	99,6 (88,6; 127,3)**	78,4 (68,7; 88,9)*	73,1 (64,4; 90,2)*	27,1 (17,6; 36,9)**	26,9 (16,8; 37,8)**

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — при сравнении со значениями у детей контрольной группы.

больных ЮИА значения показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулинов были близки к таковым у детей контрольной группы уже к 6-му мес лечения. Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ 4 и 10 через 6 мес лечения находились в пределах нормы, уровень ФНО α был вдвое ниже, чем у детей контрольной группы. Эти различия сохранялись и через 12 мес от начала лечения. Содержание ИЛ 1β, 6 и 8 в сыворотке крови через 6 и 12 мес от начала лечения было ниже, чем исходные значения этих показателей (см. табл. 3).

Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО α, ИЛ 1β, 6 и 17 в синовиальной жидкости у больных с ЮИА представлена в табл. 4. Исходно уровень цитокинов в синовиальной жидкости у больных ЮИА превышал значения аналогичных показателей в сыворотке крови. В процессе лечения положительная динамика (снижение) содержания цитокинов в синовиальном содержимом отмечалась у больных обеих групп. Вместе с тем лучшая динамика концентрации цитокинов в синовиальном содержимом зафиксирована на фоне лечения адалимумабом. Однако даже к концу периода наблюдения (через 24 нед) концентрация цитокинов в синовиальной жидкости у больных ЮИА оставалась существенно более высокой в сравнении с таковой в сыворотке крови.

Безопасность и переносимость терапии

На основании клинического и лабораторного обследования в группе монотерапии метотрексатом было зафиксировано 61 нежелательное явление, в группе комбинированного лечения — 3 случая нежелательных явлений (табл. 5). Переносимость лечения адалимумабом в сочетании с метотрексатом в целом была признана

удовлетворительной. Тяжелых и серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Повышение активности трансаминаз (у 3 пациентов) не сопровождалось клиническими проявлениями нарушений функции печени и прекращалось в ходе продолжающегося применения адалимумаба (после кратковременного уменьшения разовой дозы препарата) на фоне использования гепатопротекторного средства (эссенциальные фосфолипиды) детям в возрасте 12 лет и старше по 2 капсулы 2 раза/сут на протяжении 30 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности и безопасности длительного лечения ингибитором ФНО α адалимумабом у пациентов с ЮИА — актуальная задача. В исследовании PREMIER к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинацию метотрексата и адалимумаба, и у 46% больных, лечившихся метотрексатом [14].

В нашем исследовании получены аналогичные результаты. Глобальная эффективность по критериям улучшения АКР_{педи} и критериям ремиссии C. Wallace была значимо выше на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом, чем только метотрексатом. Через 1 год уровень ответа по критериям АКР_{педи} 50 составил 75 и 25% в условиях лечения адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Анализ голландского регистра по мониторингу больных ревматоидным артритом, получавших адалимумаб (DREAM), также продемонстрировал схожую с нашим исследованием эффективность. Через 1 год удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям EULAR отмечен у 78% пациентов [15].

Таблица 4. Содержание цитокинов в синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от проводимого лечения

Показатель	Лечение	Контрольная группа (n = 11)	Период наблюдения (n = 17/14)					
			Исходно	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	24 нед
ИЛ 1, пг/мл	Метотрексат	46,8 (35,7; 54,4)	441,7 (422,4; 486,6)**	281,3 (265,7; 311,4)**	225,2 (214; 243,8)**	211,4 (205,3; 225,7)**	208,3 (201,3; 221,5)**	204,6 (195,3; 218,4)**
	Метотрексат + адалимумаб			180,3 (165,4; 217,8)**	165,9 (152,4; 181,7)**	143,4 (131,7; 151,5)**	161,8 (150,4; 174,8)**	99,8 (91,8; 121,5)**
ИЛ 6, пг/мл	Метотрексат	7,5 (6,1; 9,2)	388,1 (368,7; 397,4)**	281,5 (264,6; 314,6)**	240,9 (228; 264,7)**	234,6 (229; 268,3)**	223,8 (215,7; 245,7)**	221,9 (214,8; 245,7)**
	Метотрексат + адалимумаб			180, (168,3; 218,7)**	102,6 (92,7; 124,5)**	100,6 (93,6; 121,9)**	99,2 (90,5; 122,5)**	97,6 (91,3; 119,6)**
ФНО α, пг/мл	Метотрексат	9,6 (8,1; 11,6)	44,5 (36,7; 54,6)**	34,2 (27,7; 41,6)**	32,1 (26,3; 40,1)**	30,1 (24,8; 40,8)**	26,2 (21,4; 39,9)**	25,9 (20,3; 36,4)**
	Метотрексат + адалимумаб			28,2 (23,7; 41,1)**	20,2 (16,3; 28,8)**	17,6 (13,5; 24,8)**	15,1 (12,3; 23,6)**	14,1 (11,1; 22,7)**
ИЛ 17, пг/мл	Метотрексат	4,0 (2,8; 8,4)	8,6 (6,1; 14,3)*	7,1 (4,1; 10,5)	6,9 (3,1; 10,5)	6,7 (3,0; 10,4)	6,4 (3,1; 9,9)	6,1 (3,2; 9,6)
	Метотрексат + адалимумаб			6,1 (4,2; 11,6)	5,6 (4,0; 9,6)	5,4 (3,9; 7,6)	4,2 (3,7; 6,4)	4,0 (3,4; 5,4)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — при сравнении со значениями у детей контрольной группы.

Таблица 5. Нежелательные явления, зафиксированные на фоне монотерапии метотрексатом и комбинированного применения метотрексата с адалимумабом у больных полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита

Нежелательные явления	Метотрексат (n = 17)	Метотрексат + адалимумаб (n = 14)
Гастралгии	11	-
Диспепсические расстройства	16	1
Эритематозные высыпания	3	-
Лейкопения, агранулоцитоз	2	-
Микрогематурия	1	-
Головная боль	3	-
Головокружения	4	-
Алопеция	6	-
Повышение активности трансаминаз*	15	3
Всего	61	4

Примечание. * — значения активности АЛТ, АСТ, превышающие референсные значения более чем на 25%.

Результаты самого большого открытого мультицентрового исследования эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами (ReAct) были опубликованы в 2007 г. [16]. В исследование были включены более 6,5 тыс. пациентов с ревматоидным артритом, которые получали адалимумаб в дозе 40 мг/нед подкожно в течение 12 нед. К 24-й нед лечения у 69% пациентов зарегистрировано 30%, у 42% — 50%, у 18,4% — 70% улучшение по критериям АCR. По критериям EULAR, у 33% пациентов был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ. В нашем исследовании также проводилась оценка эффективности адалимумаба через 6 мес от начала лечения. Уровень ответа по критериям АCR_{педи} 30/50/70 был очень высоким и составил 93, 64 и 36%, соответственно.

Анализ иммунологических показателей у больных ЮИА до начала лечения продемонстрировал существен-

ное повышение в сыворотке крови содержания Т лимфоцитов-хелперов (CD4+), высокий уровень CD16+, CD95+, IgG, IgM. Концентрация цитокинов ИЛ 1β, 4, 6, 8, 10 и ФНО α значительно превышала показатели детей контрольной группы. Через 30 нед от начала исследования в группе монотерапии метотрексатом значения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета были ниже исходных значений, но значительно выше, чем у детей контрольной группы. Анализ показателей через 46 нед от начала лечения не показал отчетливой положительной динамики изучаемых иммунологических параметров. При комбинированной терапии больных ЮИА метотрексатом с адалимумабом выявлена стабилизация параметров клеточного иммунитета и содержания иммуноглобулинов с достижением к 30-й нед терапии значений, близких к показателям у детей контрольной группы. Таким образом, комбинированная терапия ада-

лимумабом с метотрексатом показала лучший результат по сравнению с лечением только метотрексатом. Однако, несмотря на хорошие клинические результаты, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , 6, 8 в крови оставалась на высоком уровне.

Учитывая, что органом-мишенью при ЮИА являются суставы, представлялось необходимым изучить динамику концентрации цитокинов в синовиальной жидкости на фоне проводимой терапии. Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ 1 β , 6, 17 в синовиальной жидкости у больных с ЮИА до начала лечения была увеличена и превышала аналогичные показатели в сыворотке крови у исследуемых больных. В процессе лечения отмечалась положительная динамика содержания цитокинов, а именно их снижение в синовиальном содержимом. Лучшая динамика концентрации цитокинов в синовиальной жидкости отмечалась при лечении адалимумабом по сравнению с показателями уровня цитокинов у больных, получавших в качестве базисной терапии метотрексат. Сравнительный анализ содержания цитокинов в синовиальной жидкости в процессе лечения

больных ЮИА позволил сделать вывод, что, несмотря на проводимое лечение, показатель остается на высоком уровне, что может стать одним из факторов нестабильности терапевтического эффекта при лечении метотрексатом и комбинацией адалимумаба с метотрексатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Быстрое снижение клинических, лабораторных, иммунологических показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов у подавляющего большинства больных, хороший эффект адалимумаба у пациентов с ЮИА свидетельствуют в пользу целесообразности его назначения детям на ранних стадиях болезни в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения. Адалимумаб является безопасным и перспективным препаратом для лечения ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии. Анализ цитокинового спектра в крови и синовиальной жидкости у больных ЮИА прогностически важен для оценки эффективности лечения и возможных исходов заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. 794 p.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 368 с.
- Алексеева ЕИ, Баранов АА. Руководство по биологической терапии. М. 2011. С. 247.
- Кельцев ВА. Клиническая артродология (руководство для врачей). Самара: Содружество. 2010. 616 с.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2005; 294:1671–1684.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007; 369:767–778.
- Schett G. Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. Review. Autoimmunity. 2008; 41:224–229.
- Gabalawy HS, Lipsky RE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? Arthritis Res. 2004; 4(2):297–301.
- Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Exp Opin Biol Ther. 2013; 13(3):361–376.
- Minden K, Niewerth M, Listing J, Listing G. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 46:2392–2401.
- Woo R, Wilkinson NR, Prieur AM, Ganser G. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res Ther. 2005; 7:1281–1288.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013; 51(2):163–169.
- Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012; 8:22–28.
- Kingsbury DJ, Pierre Quartier DJ, Karunaratne PM, Kalabic J, Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. Clin Rheumatol. 2014. Doi: 10.1007/s10067-014-2498-1.
- Ruperto N, Lovell DJ, Reiff A, Gamir M, Higgins G, Kone-Paut I, Jones OY, Chalom E, Ilowite N, Wouters C, McIlraith MJ, Liu S, Kupper H, Giannini EH, Martini A. OLE DE038: Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in Patients with JIA. ACR11. Arthritis Rheum. 2011; 63(10). Abstr. 265.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol. 2012; 214:149–160.
- Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. Exp Opin Ther Targets. 2010; 11:1369–1384.
- Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Becker GC, Biom M. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology. 2010; 47 (3):339–344.
- Biester S, Deuter C, Michels H, Becker G. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Brit J Ophthalmol. 2007; 9(3):319–324.
- Лисицин АО, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Чомахидзе АМ, Исаева КБ. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(5):115–120.
- Денисова РВ, Алексеева ЕИ, Исаева КБ, Слепцова ТВ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Митенко ЕВ, Чистякова ЕГ, Чомахидзе АМ, Фетисова АН, Ломакина ОЛ. Опыт применения адалимумаба у больного с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(6):123–129.
- Кельцев ВА, Гребёнкина ЛИ, Моисеева ЕД. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом в сочетании с увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(6):60–66.
- Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Чистякова ЕГ, Чомахидзе АМ, Слепцова ТВ, Тайбулатов НИ, Фетисова АН, Шингарова МШ. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(4):464–476.

С.И. Малявская¹, И.Н. Захарова², Г.Н. Кострова¹, А.В. Лебедев¹, Е.В. Голышева³, И.В. Суранова¹, И.Д. Майкова², Е.А. Евсеева²

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

³ Архангельская детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова, Архангельск, Российская Федерация

Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске

Контактная информация:

Малявская Светлана Ивановна, проректор по НИР, заведующая кафедрой педиатрии СГМУ

Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, тел.: +7 (8182) 21-12-52, e-mail: Malyavskaya@yandex.ru

Статья поступила: 14.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Витамин D принимает участие в важнейших физиологических процессах. Дефицит и недостаточность витамина D являются факторами риска формирования различных патологических состояний. Представляет интерес изучение обеспеченности витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в северных регионах, где риск развития дефицита витамина D обусловлен низким уровнем инсоляции. **Цель исследования:** оценить обеспеченность витамином D населения г. Архангельска в различных возрастных группах. **Методы:** в поперечном (одномоментном) неконтролируемом исследовании изучали концентрацию 25-ОН витамина D — 25(OH)D — в сыворотке крови у жителей обоего пола г. Архангельска в весенне-осенний период 2013–2014 гг. Умеренный дефицит (недостаточность) витамина D определяли при содержании 25(OH)D в пределах 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит — при < 10 нг/мл. **Результаты:** в исследование были включены дети в возрасте до 3 лет (n = 155), школьники 6–7 лет (n = 80), подростки 13–15 лет (n = 184), студенты вузов 18–22 лет (n = 88), взрослые 24–60 лет (n = 85). Недостаточность витамина D обнаружена у 38 (25%), 16 (20%), 54 (29%), 28 (32%) и 35 (41%); дефицит — у 35 (22%), 39 (49%), 127 (69%), 44 (50%), 25 (29%); тяжелый дефицит — у 12 (8%), 18 (22%), 1 (1%), 1 (1%), 3 (4%) обследованных, соответственно. **Заключение:** во всех возрастных группах населения, проживающих в г. Архангельске, установлена высокая распространенность дефицита витамина D различной степени выраженности. Результаты исследования указывают на необходимость разработки и внедрения в Российской Федерации целевых региональных и общероссийских программ по профилактике, ранней диагностике, коррекции дефицита витамина D и сопряженных с ним нарушений. **Ключевые слова:** витамин D, недостаточность и дефицит витамина D, дети раннего возраста, школьники, подростки, взрослые.

(Для цитирования: Малявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Суранова И.В., Майкова И.Д., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 681–685. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1476)

S.I. Malyavskaya¹, I.N. Zakharova², G.N. Kostrova¹, A.V. Lebedev¹, Ye.V. Golysheva³, I.V. Suranova¹, I.D. Maykova², Ye.A. Yevseeva²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

³ Arkhangelsk Children's Clinical Hospital n.a. P.G. Vyzhletsov, Arkhangelsk, Russian Federation

The Sufficiency of Vitamin D of the Population of Various Age Groups in the City of Arkhangelsk

Background: Vitamin D is involved in important physiological processes. Vitamin D deficiency is a risk factor for the formation of various pathological conditions. We are interested in the study of vitamin D sufficiency of the population of various age groups living in the northern regions where the risk of vitamin D deficiency is caused by low insolation. **Objective:** To evaluate vitamin D sufficiency of the population of the city of Arkhangelsk in different age groups. **Methods:** In the prevalence (cross-sectional) uncontrolled study we examined the concentration of 25-OH Vitamin D — 25(OH)D — in the blood serum of residents of both sexes in Arkhangelsk in spring-autumn period 2013–2014. Moderate vitamin D deficiency was determined at the content of 25(OH)D in the range of 20–30 ng/ml, deficiency — at 10–19 ng/ml, severe deficiency — at < 10 ng/ml. **Results:** The study included children under 3 years (n = 155), school children of 6–7 years (n = 80), adolescents of 13–15 years (n = 184), university students of 18–22 years (n = 88), and adults of 24–60 years old (n = 85). The lack of vitamin D is found in 38 (25%), 16 (20%), 54 (29%), 28 (32%), and 35 (41%); deficiency — in 35 (22%), 39 (49%), 127 (69%), 44 (50%), and 25 (29%); severe deficiency — in 12 (8%), 18 (22%), 1 (1%), 1 (1%), and 3 (4%) of patients, respectively. **Conclusion:** The high incidence of vitamin D deficiency of varying severity is determined in all age groups of the population living in the city of Arkhangelsk. The findings indicate the necessity of the development and implementation of target regional and national programs for the prevention, early detection, and correction of vitamin D deficiency and associated disorders in the Russian Federation.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, infants, school children, adolescents, adults.

(For citation: Malyavskaya S. I., Zakharova I. N., Kostrova G. N., Lebedev A. V., Golysheva Ye. V., Suranova I. V., Maykova I. D., Yevseeva Ye. A. The Sufficiency of Vitamin D of the Population of Various Age Groups in the City of Arkhangelsk. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 681–685. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1476)

ОБОСНОВАНИЕ

Биологическое и физиологическое значение витамина D для организма общеизвестно. В последние годы наблюдается интерес к проблеме дефицита витамина D и переосмысление его роли в метаболических процессах, механизмах регуляции транскрипции и экспрессии генов, физиологических функций человеческого организма [1, 2]. В связи с этим высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D в мире и в Российской Федерации позволяет говорить об этом дефиците как о глобальной мировой проблеме [1, 3, 4]. В ряде стран вопросы недостаточности витамина D включены в повестку национальной политики по защите здоровья граждан [1, 2].

Недостаточная обеспеченность витамином D характерна как для детей раннего возраста [5, 6], так и для школьников, юношей, взрослых [7–9]. Адекватная обеспеченность витамином D в детском, подростковом и взрослом возрасте необходима не только для формирования костной ткани и нормального протекания обменных процессов в организме, но и для профилактики развития патологических состояний [10]. Подтверждением этому служат результаты многочисленных исследований, проведенных за последние 20 лет, которые указывают на ключевую роль витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых, воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и многих других заболеваний [10, 11].

Факторами, влияющими на обеспеченность витамином D и способствующими развитию его дефицита у людей независимо от возраста, являются географическая широта места проживания, сезон года, особенности питания населения [1, 12, 13]. Один из основных факторов, определяющих выраженность дефицита витамина D в Российской Федерации, это географическое положение. Северные регионы России, в частности Архангельскую обл., относят к регионам с повышенным риском развития дефицита витамина D в связи с тем, что высокая географическая широта сопряжена с низким уровнем инсоляции: в зоне выше 60° северной широты образование витамина D в коже возможно только с мая по июль [13]. Архангельск расположен на 64° северной широты и имеет всего 108 солнечных дней в году [14].

Целью настоящего исследования было оценить обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения г. Архангельска.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- все обследованные лица родились и проживают в условиях Европейского Севера Российской Федерации, жители г. Архангельска;
- возраст участников соответствовал одной из возрастных групп: ранний возраст (до 3 лет); 6–7; 13–15; 18–22; 24–60 лет;
- имелось в наличии информированное согласие родителей и ребенка/взрослого участника на включение в исследование.

Критерии не включения: наличие органической патологии, генетических синдромов, установленного диагноза рахита, нарушений печеночной и почечной функции (желтуха, диарея), нарушений психического развития.

Продолжительность исследования

Весенне-осенний период 2013–2014 гг.

Условия проведения

Дети в возрасте 0–3 лет находились на стационарном лечении в Архангельской детской клинической больнице им. П. Г. Выжлецова; дети 6–7 и 13–15 лет — здоровые учащиеся детских общеобразовательных учреждений г. Архангельска; участники в возрасте 18–22 лет — здоровые студенты вузов, а в возрасте 24–60 лет — здоровые взрослые без острых и хронических заболеваний.

Определение содержания 25(ОН)D

Лабораторные тесты выполнены в рамках многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» [5, 6].

У лиц старше 3 лет количественное определение 25(ОН)D в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия). Предел определения — 1,9 нг/мл. Оценку обеспеченности витамином D детей раннего возраста реализовывали методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на анализаторе Anthos (Италия). Взятие крови осуществляли путем венепункции из локтевой вены в одноразовые системы Vacutainer (Becton Dickinson, США) в утренние (8–9 ч) часы после 12–14-часового голодания (за исключением детей до 3 лет).

Обеспеченность витамином D оценивали на основании следующих критериев: нормальным считали содержание 25(ОН)D в пределах 30–80 нг/мл, 20–30 нг/мл соответствовали недостаточности, 10–19 нг/мл — дефициту, а < 10 нг/мл — тяжелому дефициту витамина [15, 16].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом СГМУ (протокол № 04/5-13 от 22.05.2013 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATA (Stata Corp., США). Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполнен при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). В случае номинальных переменных для вычисления зависимостей между ними применяли кросстабуляционный анализ, статистическую значимость определяли критерием χ^2 Пирсона. При множественном сравнении независимых групп использовали тест Краскела–Уоллиса (для парных сравнений — критерий Манна–Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Оценка обеспеченности витамином D проведена у 419 детей в возрасте от 0 до 15 лет, из них 201 мальчик и 218 девочек, медиана возраста — 7 лет. Из них 155 человек — дети раннего возраста (в возрасте до 6 мес — 53, от 6 мес до 1 года — 23, 1–2 лет — 34, 2–3 лет — 43 ребенка), 80 — школьники 6–7 лет, 184 — подростки 13–15 лет. Группу взрослых составили 173 человека, из них 121 женщина и 52 мужчины, медиана возраста — 44 года. Из них 88 студенты вузов г. Архангельска в возрасте 18–22 лет, еще 85 — жители г. Архангельска в возрасте 24–60 лет.

Таблица 1. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей, подростков и взрослых

Показатель	Возрастные группы				
	0–3 года	6–7 лет	13–15 лет	Студенты	Взрослые
Концентрация 25(OH)D, нг/мл	27,7 (18,6; 41,7)	13,1 (10,1; 20,8)*	17,4 (15,2; 20,6)	19,6 (15,0; 25,0)*	24,3 (16,2; 30,7)

Примечание. * $p < 0,001$ — в сравнении с группой детей в возрасте до 3 лет.

Основные результаты исследования

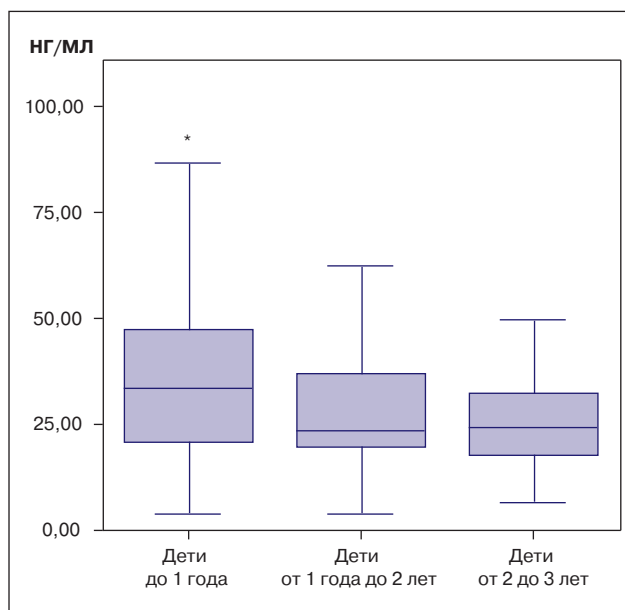
Медианные значения содержания 25(OH)D в сыворотке крови у участников исследования разного возраста представлены в табл. 1. Наименьший уровень метаболита (в сравнении с группой детей в возрасте до 3 лет) зарегистрирован у детей в возрасте 6–7 лет. Относительно низкой концентрация 25(OH)D была также у подростков и студентов. Различий в уровне 25(OH)D в группах детей раннего возраста и взрослых не обнаружено. При анализе содержания 25(OH)D в группе детей раннего возраста наибольшие значения метаболита обнаружены у детей грудного возраста (до 1 года; рис. 1).

Концентрация витамина D ниже нормы (≤ 30 нг/мл) была обнаружена у 85 (55%) детей в возрасте до 3 лет (рис. 2), у 73 (91%) детей в возрасте 6–7 лет (рис. 3), у 182 (99%) подростков 13–15 лет (рис. 4), у 88 (83%) студентов и 63 (74%) взрослых (рис. 5). Распределение участников в зависимости от степени выраженности недостаточности витамина D представлено в табл. 2. Показано, что доля детей с нормальной обеспеченностью витамином D (25(OH)D > 30 нг/мл) была наибольшей в группе детей раннего возраста и у взрослых, наименьшей — в группе подростков 13–15 лет. Кроме того, отмечено, что среди детей раннего возраста доля детей с нормальной обеспеченностью витамином D была выше в группе детей грудного возраста: 43 (57%) в сравнении с 13 (36%) среди детей 2-го года жизни ($p = 0,010$), и 14 (33%) детей старше 2 лет ($p = 0,050$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту дефицита витамина D различной степени выраженности у населения всех возрастных групп, проживающих в г. Архангельске. Данная ситуация

Рис. 1. Концентрация 25(OH)D в плазме крови детей раннего возраста (0–3 года)



Примечание. * $p < 0,05$ — в сравнении с группами детей от 1 года до 2 лет и от 2 до 3 лет.

связана, прежде всего, с географическим положением, климатическими условиями региона (низкий уровень инсоляции); данные факторы риска развития дефицита витамина D обусловлены особенностями его метаболизма и отмечены многими авторами [1, 17, 18].

Дети 1-го года жизни имели значительно более высокие уровни витамина D по сравнению с детьми старше 2 лет.

Рис. 2. Распределение содержания витамина D среди детей в возрасте 0–3 лет г. Архангельска

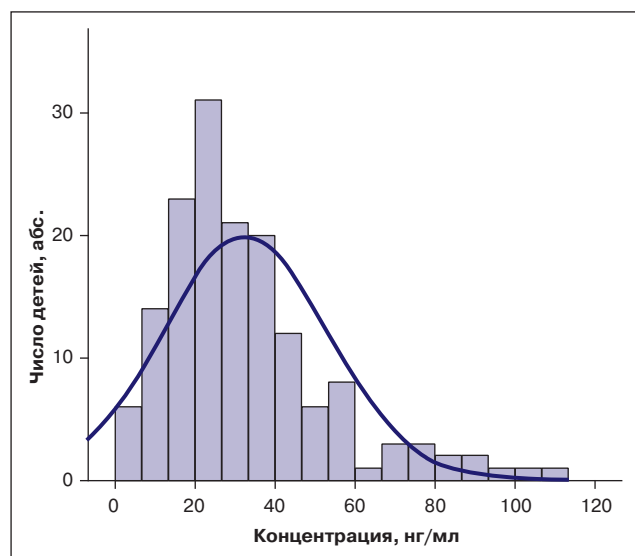


Рис. 3. Распределение содержания витамина D среди детей в возрасте 6–7 лет г. Архангельска

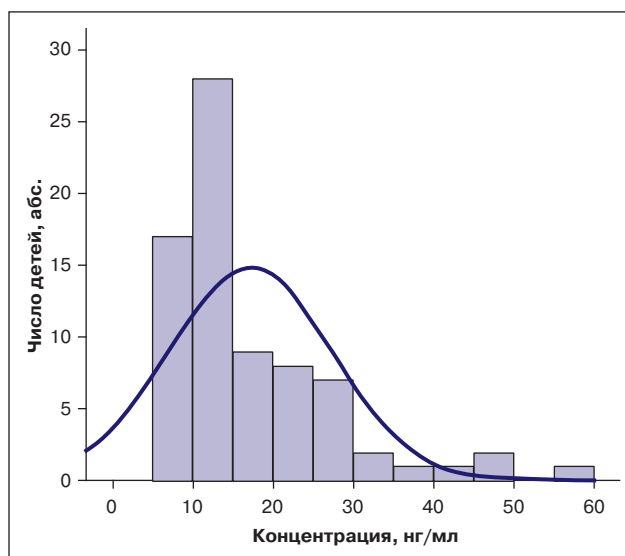
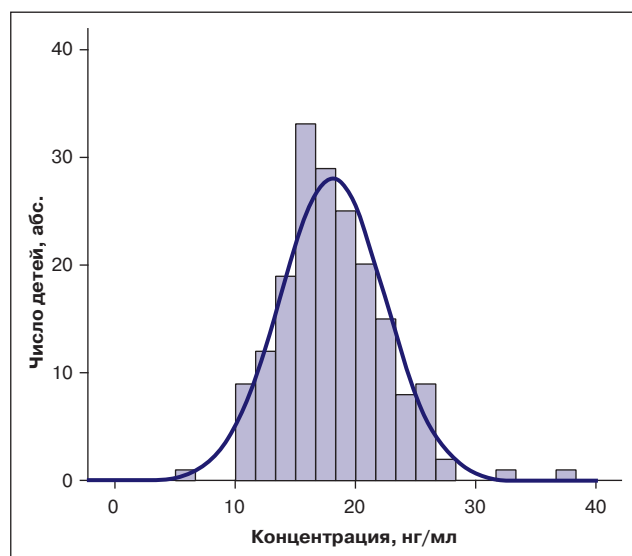
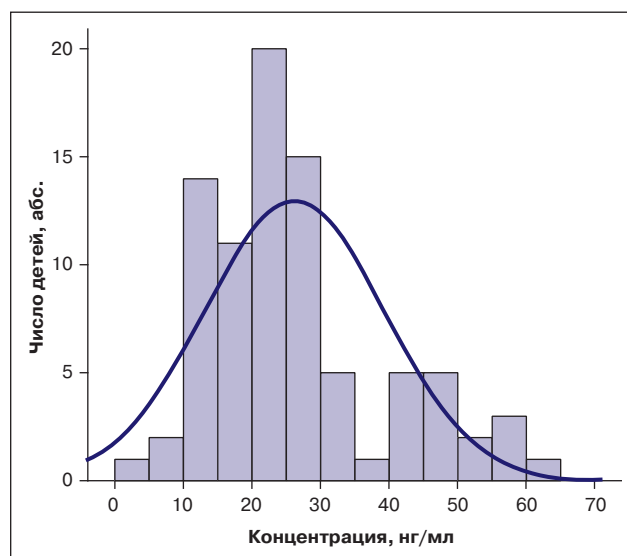


Рис. 4. Распределение содержания витамина D среди подростков в возрасте 13–15 лет г. Архангельска**Рис. 5.** Распределение содержания витамина D среди взрослых в возрасте 24–60 лет г. Архангельска**Таблица 2.** Распределение участников исследования разных возрастных групп в зависимости от обеспеченности витамином D

Возрастные группы	Обеспеченность витамином D (по содержанию 25(OH)D, нг/мл)			
	< 10	10–19	20–30	> 30
0–3 года, абс. (%)*	12 (8)	35 (23)	38 (25)	70 (45)*
6–7 лет, абс. (%)	18 (22)	39 (49)	16 (20)	7 (9)
13–15 лет, абс. (%)	1 (1)	127 (69)	54 (29)	2 (1)
Студенты, абс. (%)	1 (1)	44 (50)	28 (32)	15 (17)
Взрослые, абс. (%)	3 (4)	25 (29)	35 (41)	22 (26)

Примечание. * $p < 0,05$ — в сравнении с группами детей 7–8 лет, подростков и студентов.

Авторы аналогичных исследований, проведенных в других регионах России, также указывают на увеличение частоты дефицита витамина D в возрасте от 1 до 3 лет [5, 6, 19]. Мы полагаем, что это обусловлено особенностями реализации мероприятий по профилактике рахита: педиатр в обязательном порядке назначает витамин D детям 1-го года жизни. Детям старше 1 года витамин D назначают реже, в меньшей степени контролируют, родители менее склонны выполнять рекомендации врача, а пищевые источники витамина D для ребенка раннего возраста достаточно ограничены. Вместе с тем традиционная доза 500 МЕ/сут [20] может оказаться недостаточной для восполнения потребностей, особенно с учетом возраста, даже если родители выполняют рекомендации педиатра.

Особую озабоченность вызывает ситуация с обеспеченностью витамином D в группах детей в возрасте 6–7 лет и подростков. Следует отметить, что высокая частота дефицита витамина D у подростков отмечена и в странах Европейского сообщества [21]. В Российской Федерации, по данным скринингового исследования по определению распространенности дефицита витамина D среди детей 7–14 лет [22], показано, что всего лишь 10% детей обеспечены витамином D. Таким образом, детям 7–14 лет не оказывают должного внимания по части профилактики дефицитных состояний. Высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D в указанных возрастных группах может быть обусловлена, наряду с особенностями питания и недостаточной лекарственной коррекцией витамина D, высокими

потребностями организма в витамине в эти возрастные периоды [23, 24].

В целом, результаты исследования свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в практическую медицину Российской Федерации целевых региональных и общероссийских программ профилактики, ранней диагностики и коррекции недостаточности витамина D с учетом сопряженных нарушений для всех возрастных групп. Решение проблемы в рамках современной концепции необходимо для своевременного предотвращения нарушений здоровья населения в ближайшей и долгосрочной перспективе.

Ограничения исследования

- Группу раннего возраста составили дети, поступившие на стационарное лечение, следовательно, в эту группу не вошли дети, не нуждающиеся в лечении какого-либо заболевания (здоровые).
- Большинство участников включали в исследование в одном сезоне года, следовательно, исследование не дает возможности оценить сезонные колебания 25(OH)D в сыворотке крови во всех возрастных группах.
- В исследовании были использованы разные методы количественного определения 25(OH)D в сыворотке крови: в возрастных группах старше 1 года был применен метод иммуноферментного анализа, а у детей раннего возраста — метод хемилюминесцентного иммуноанализа, обладающий большей чувствительностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности различной степени выраженности дефицита витамина D во всех возрастных группах населения, проживающего в г. Архангельске. При этом отмечены более высокая обеспеченность

витамином D детей первых 3 лет и, в частности, детей 1-го года жизни. Полученные данные подтверждают необходимость коррекции дефицита 25(OH)D путем приема препаратов витамина D для нормализации его статуса у лиц всех возрастных групп на постоянной основе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Часть исследования по изучению обеспеченности витамином D в группе детей раннего возраста выполнена при проведении многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» в сотрудничестве с кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования (Москва) при технической поддержке ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН». Часть исследования по изучению обеспеченности витамином D в возрастных группах 6–7, 13–15, 18–22 и 24–60 лет проведена при технической и финансовой поддержке Северного государственного медицинского университета (Архангельск).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность ОАО «АКРИХИН», сотрудникам центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета и Архангельской детской клинической больницы им. П. Г. Выжлецова за помощь и содействие в организации исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266–281.
2. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D. An Evidence-Based Review. *The J Am Board Fam Med*. 2009; 22(6):698–706.
3. Lips PJ. Worldwide status of vitamin D nutrition. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):297–300.
4. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:353–373.
5. Захарова ИН, Мальцев СВ, Боровик ТЭ, Яцык ГВ, Малявская СИ, Вахлова ИВ, Шуматова ТА, Романцова ЕБ, Романюк ФП, Климов ЛЯ, Елкина ТН, Пирожкова НИ, Колесникова СМ, Курьянинова ВА, Васильева СВ, Мозжухина МВ, Евсеева ЕА. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования — зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2014;93(2):75–80.
6. Захарова ИН, Мальцев СВ, Боровик ТЭ, Яцык ГВ, Малявская СИ, Вахлова ИВ, Шуматова ТА, Романцова ЕБ, Романюк ФП, Климов ЛЯ, Пирожкова НИ, Колесникова СМ, Курьянинова ВА, Васильева СВ, Мозжухина МВ, Евсеева ЕА. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015;1:62–67.
7. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*. 1992;93:69–77.
8. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3 year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19:370.
9. Zhu Z, Zhan J, Shao J, Chen W, Chen L, Li W, Ji C, Zhao Z. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou. *BMC Public Health*. 2012;12:126.
10. Wacker M, Holick MF. Vitamin D — effects on Skeletal and Extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5:111–148.
11. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hensrud DD, Murad MH, Montori VM. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1931–1942.
12. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3 (2):118–126. doi: 10.4103/0976-500X.95506.
13. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:638–645.
14. Поморская энциклопедия. В 5 т. Т. 2 Природа Архангельского Севера. Архангельск: Поморский гос. Ун-т, 2007 (Правда Севера). 603 с.: илл.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine S. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–1930.
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18–8428.
17. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, Ellis BK, Simpson C, Torrealba-Fox E, Kim GJ, Savoye M, Held NA, Cole DE. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in inner-city children. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:137–146.
18. Козлов АИ, Атеева ЮА, Вершубская ГГ, Рыжаенков В. Г. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*. 2012;91(1):144–148.
19. Зюзева НА, Вахлова ИВ, Андросова ЛА. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у детей раннего возраста в г. Екатеринбург. *Уральский медицинский журнал*. 2015;4:59–64.
20. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста. Методические рекомендации Министерства здравоохранения СССР. М. 1990. 31 с.
21. Beghin L1, Huybrechts I, Vicente-Rodriguez G, De Henauw S, Gottrand F, Gonzales-Gross M, Dallongeville J, Sjostrom M, Leclercq C, Dietrich S, Castillo M, Plada M, Molnar D, Kersting M, Gilbert CC, Moreno LA. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch Public Health*. 2012;70(1):14. Doi: 10.1186/0778-7367-70-14
22. Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Сардарян И. С., Громова О. А., Малявская С. И., Гришина Т. Р., Галустьян А. Н., Волков А. Ю., Калачева А. Г., Громов А. Н., Рудаков К. В. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015;94(2):175–184.
23. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*. 2009;124:362.
24. Andiran N, Celik N, Akca H, Dogan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012; 4(1):25–29.

М.Ю. Рыков^{1, 2, 3}, Н.А. Сусулёва^{1, 4}, О.В. Чумакова⁵, Е.Н. Байбарина⁵, В.Г. Поляков^{1, 4}

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г.

Контактная информация:

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НЦЗД, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, тел.: +7 (499) 324-15-59, e-mail: wordex2006@rambler.ru

Статья поступила: 16.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Злокачественные новообразования являются второй по частоте причиной смерти детей. Организация онкологической помощи детям требует дальнейшего реформирования и рационального использования имеющихся ресурсов.

Цель исследования: оценить обеспеченность федеральных округов (ФО) специалистами онкологического профиля и соответствующим коечным фондом, необходимыми для оказания медицинской помощи детям с впервые установленным злокачественным заболеванием. **Методы:** в экологическом исследовании изучены отчеты региональных министерств и департаментов здравоохранения 82 субъектов РФ за 2013 г. Анализировали заболеваемость (впервые диагностированные случаи онкологических заболеваний) детей в возрасте 0–17 лет, обеспеченность коечным фондом, врачами, диагностическими и лечебными технологиями. **Результаты:** в 2013 г. было зарегистрировано 3378 детей со злокачественными новообразованиями. Средний по РФ уровень заболеваемости составил 12,4 на 100 тыс. детского населения, в субъектах РФ значения показателя варьировали от 5,5 до 21,8. В федеральные клиники направлены 1705 (50,5%) больных. Всего в РФ в 2013 г. функционировало 51 детское онкологическое отделение с 2021 койкой (включая койки в непрофильных отделениях), при этом обеспеченность коечным фондом варьировала по ФО от 0,40 до 1,13 на 10 тыс. детского населения. Лечение детей с онкологическими заболеваниями осуществляли 390 врачей, из них 138 (35,4%) не имели сертификата детского онколога. Обеспеченность врачами варьировала по ФО от 0,06 до 0,20 на 10 тыс. детского населения. Доступность современных средств диагностики в РФ остается на относительно низком уровне. Как результат, 76,6% всех впервые диагностированных онкологических заболеваний были III–IV ст. **Заключение:** требуется совершенствование вертикали и объема оказания специализированной медицинской помощи детям с впервые диагностированными онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, заболеваемость, обеспеченность, детские онкологи, коечный фонд, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Сусулёва Н.А., Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., Поляков В.Г. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 686–691. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477)

ОБОСНОВАНИЕ

На протяжении последних десятилетий в Российской Федерации (РФ) продолжается неуклонное увеличение числа онкологических заболеваний у детей, в т.ч. их редких клинических форм [1]. Это определяет особую актуальность организации и планирования медицинской помощи этой категории больных.

Современный уровень развития детской онкологии требует использования дорогостоящих молекуляр-

но-генетических и иммуногистохимических методов исследований в сочетании с современными лучевыми и компьютерными технологиями. Внедряются различные малоинвазивные, эндоскопические операции, активнее применяется органосохраняющее лечение, расширились возможности резекции опухолей за счет внедрения лимфодиссекции и операций на сосудах. Сократились показания к применению лучевой терапии, и вместе с тем появились и стали внедряться

новые ее технологии: конформная лучевая терапия, гамма- и киберножи.

Значительные изменения претерпела полихимиотерапия — основной метод лечения в онкопедиатрии. Увеличение продолжительности жизни онкологических больных обусловило угрозу развития поздних осложнений после проведенного лечения, а само лечение стало носить рискадаптированный характер. В группах больных с высоким риском развития неблагоприятного прогноза интенсивность лечения многократно возросла: применяют высокодозную полихимиотерапию, трансплантацию периферических стволовых клеток и костного мозга, колониестимулирующие факторы, начали внедрять таргетную и иммунотерапию [2]. Наряду со специализированным лечением возросла роль сопутствующих и реабилитационных мероприятий, направленных на повышение качества жизни детей с онкологическими заболеваниями.

Особенностью демографии в РФ является то, что наряду с регионами с высокой плотностью проживания населения в стране имеются значительные по площади территории с ее низкой плотностью. Это определяет различные региональные проблемы здравоохранения, при которых детская онкология в силу относительной редкости онкологических заболеваний в детском возрасте может не рассматриваться в качестве приоритетного направления. Отсюда вытекают и сохраняющиеся до сих пор различия в возможностях оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в различных федеральных округах (ФО) РФ.

В условиях сложившейся в стране социально-экономической ситуации особенно актуальными становятся требования к максимально эффективному использованию бюджетных средств, в т. ч. в сфере здравоохранения. Вместе с тем до настоящего времени в РФ отсутствует четкое обоснование структуры затрат на оказание специализированной медицинской помощи детям с онко-

логическими заболеваниями, как нет и четкой модели организации этой помощи на различных уровнях.

Целью настоящего исследования было оценить обеспеченность федеральных округов специалистами онкологического профиля и соответствующим коечным фондом, необходимых для оказания медицинской помощи детям с впервые установленным злокачественным заболеванием.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено экологическое исследование, в котором единицами анализа были агрегированные данные, а не отдельные индивиды [3].

Источник данных

В анализ вошли отчеты региональных министерств и департаментов здравоохранения 82 субъектов РФ за 2013 г. Данные не получены по Республике Хакасия, а также по Крымскому ФО (субъекты РФ Севастополь и Республика Крым). Крымский ФО не включен в анализ, т. к. образован после начала исследования (Указ Президента России В.В. Путина № 168 от 21 марта 2014 г.). Отчеты подготовлены по разработанной главным внештатным детским специалистом онкологом Минздрава России форме.

Анализ данных

В отчетах содержалась (и таким образом учитывалась при проведении исследования) следующая информация:

- численность детского населения (в возрасте 0–17 лет) в субъекте РФ;
- заболеваемость различными злокачественными заболеваниями;
- наличие или отсутствие специализированных детских онкологических отделений;

M.Yu. Rykov^{1, 2, 3}, N.A. Susulyova^{1, 4}, O.V. Chumakova⁵, Ye.N. Baybarina⁵, V.G. Polyakov^{1, 4}

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

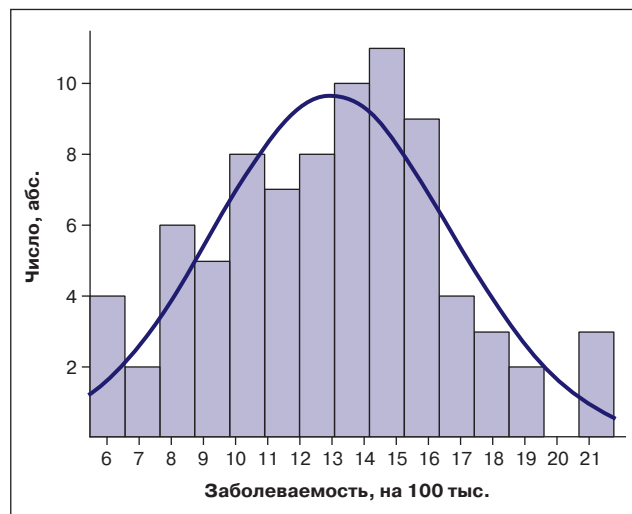
⁵ The Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Cancer Incidence of Child Population of the Russian Federation and its Provision of Medical Care (Doctors, Bedspace, Diagnostic and Therapeutic Technologies): Analysis of Statistical Data for 2013

Background: Cancer is the second most common cause of death in children. The organization of cancer care for children requires further reforming and rational use of available resources. **Objective:** Our aim was to assess the provision of federal districts (FD) with cancer specialists and relevant bedspace needed for providing medical care for children with newly diagnosed malignant disease. **Methods:** The ecological study investigated reports of regional ministries and departments of health of 82 subjects of the Russian Federation for 2013. It was analyzed the morbidity (newly diagnosed cases of cancer) of children aged 0–17 years, the provision of bedspace, doctors, diagnostic and therapeutic technologies. **Results:** In 2013 it was registered 3378 children with cancer. The average incidence rate in Russia amounted to 12.4 per 100 thousand of the child population, in the RF subjects index values ranged from 5.5 to 21.8. 1705 (50.5%) patients were sent to federal clinics. In total, in 2013 in Russia there were 51 children's oncology departments with 2021 beds (including beds in non-core departments), therewith, the provision of bedspace varied by FD from 0.40 to 1.13 per 10 thousand of the child population. Treatment of children with cancer was carried out by 390 doctors, 138 (35.4%) among them did not have a certificate of Pediatric Oncology. The provision of doctors varied by FD from 0.06 to 0.20 per 10 thousand of the child population. The availability of modern diagnostic tools in the RF remains at a relatively low level. As a result, 76.6% of all newly diagnosed cancers were stage III–IV. **Conclusion:** It is required the improving of the vertical and the amount of specialized medical care for children with newly diagnosed cancer. **Key words:** children, cancer, morbidity, provision, children's oncologists, bedspace, diagnosis, treatment.

(For citation: Rykov M.Yu., Susulyova N.A., Chumakova O.V., Baybarina Ye.N., Polyakov V.G. Cancer Incidence of Child Population of the Russian Federation and its Provision of Medical Care (Doctors, Bedspace, Diagnostic and Therapeutic Technologies): Analysis of Statistical Data for 2013. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 686–691. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477)

Рис. 1. Распределение заболеваемости детского населения (0–17 лет) онкологическими заболеваниями по субъектам Российской Федерации



- число коек, в т.ч. в составе неспециализированных отделений, на которых проводилось лечение детей с онкологическими заболеваниями;
- число врачей как с сертификатами врача-детского онколога, так и нуждающихся в прохождении сертификационных циклов;
- число первичных больных;
- число больных, направленных на лечение в федеральные научно-исследовательские институты;
- имеющиеся в регионе возможности для диагностики онкологических заболеваний — компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, иммуногистохимические исследования и т.д.;
- имеющиеся в регионе возможности для лечения детей с онкопатологией (полихимиотерапия, высокодозная полихимиотерапия, лучевая терапия, хирургические операции в необходимом объеме, в т.ч. органосохраняющие).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Проведен корреляционный анализ количественных данных по отдельным ФО. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями

Распределение заболеваемости детей злокачественными новообразованиями по отдельным субъектам РФ представлено на рис. 1. В Центральном ФО (ЦФО) наибольшая заболеваемость детей злокачественными новообразованиями зарегистрирована в Липецкой обл. — 21,7 (здесь и далее — на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наименьшая — в Тульской (7,3), в Северо-Западном ФО (СЗФО) — в Архангельской обл. (14,8) и Ненецком автономном округе (8,2), в Южном ФО (ЮФО) — в Ростовской обл. (16,9) и Республике Адыгея (5,5), в Приволжском ФО (ПФО) — в Республике Татарстан (18,6) и Чувашской Республике (6,2), в Уральском ФО (УФО) — в Свердловской обл. (16,8) и Ямало-Ненецком автономном округе (8,2), в Сибирском ФО (СФО) — в Томской области (18,5) и Республике Тыва (5,5), в Дальневосточном ФО (ДВФО) — в Сахалинской области (18,5) и Еврейском автономном округе (8,1), в Северо-Кавказском ФО (СКФО) — в Чеченской Республике (21,8) и Республике Дагестан (8,2), соответственно. Средний уровень заболеваемости детей онкологическими заболеваниями по ФО представлен в табл.

Коечный фонд и кадровая обеспеченность

Наибольшее число коек (в пересчете на 10 тыс. детского населения), на которых осуществляется лечение детей с онкологическими заболеваниями, зарегистрировано в ЮФО, наименьшее — в СКФО (см. табл.). При этом наибольшее число отделений функционирует в ПФО, наименьшее — в СКФО и УФО.

Показатель общего числа врачей¹, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями,

Таблица. Заболеваемость (2013 г.) детского населения злокачественными заболеваниями и обеспеченность федеральных округов онкологической помощью

ФО	Детское население, абс.	Заболеваемость, абс. (*)	Врачи, абс. (**)	Отделения детской онкологии (***)	Коечный фонд, абс. (**)
ЦФО	6 181 025	752 (12,2)	91 (0,15)	10 (8)	401 (0,65)
ПФО	5 581 074	653 (11,7)	80 (0,14)	12 (8)	423 (0,76)
СФО	3 854 557	499 (12,9)	58 (0,15)	9 (4)	346 (0,90)
ЮФО	2 567 397	342 (13,3)	43 (0,17)	4 (2)	290 (1,13)
СКФО	2 512 134	366 (14,6)	16 (0,06)	2 (1)	100 (0,40)
СЗФО	2 350 796	305 (13,0)	46 (0,20)	7 (4)	175 (0,75)
УФО	2 243 455	323 (14,4)	35 (0,16)	2 (1)	188 (0,84)
ДВФО	1 860 344	138 (7,4)	21 (0,11)	5 (3)	98 (0,53)
РФ	27 150 782	3378 (12,4)	390 (0,14)	51 (29)	2021 (0,74)

Примечание. * — в скобках указаны значения показателя в пересчете на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет;

** — в пересчете на 10 тыс. детского населения; *** — в скобках указано число онкогематологических отделений.

ЦФО — Центральный, ПФО — Приволжский, СФО — Сибирский, ЮФО — Южный, СКФО — Северо-Кавказский, СЗФО — Северо-Западный, УФО — Уральский, ДВФО — Дальневосточный федеральный округ.

¹ В анализ не вошли данные о врачах, работающих в федеральных клиниках.

а также их доли в пересчете на 10 тыс. детского населения также представлены в табл. Не имели первичной специализации по специальности «детская онкология» 31 (34%) врач в ЦФО, 18 (39%) — в СЗФО, 14 (33%) — в ЮФО, 8 (50%) — в СКФО, 3 (50%) — в ПФО, 5 (14%) — в УФО, 16 (28%) — в СФО, 6 (29%) — в ДВФО. Всего в РФ из числа врачей, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, соответствующего сертификата не имели 252 (64,6%) специалиста.

Из числа больных с впервые диагностированным злокачественным заболеванием на лечение в федеральные клиники были направлены 425 (56,5%) детей в ЦФО, 132 (43,2%) — в СЗФО, 111 (32,5%) — в ЮФО, 293 (80,1%) — в СКФО, 251 (38,4%) — в ПФО, в 110 (34,1%) — в УФО, 279 (56,0%) — в СФО, 104 (75,3%) — в ДВФО. Всего в РФ из 3378 детей с впервые диагностированным злокачественным новообразованием 1705 (50,5%) были направлены на лечение в федеральные научно-исследовательские центры. Отмечено, что доля больных, направленных в федеральные клиники, отрицательно коррелировала с долей врачей и числом коек в отделениях детской онкологии в ФО на 10 тыс. детского населения (рис. 2).

Возможности диагностики и лечения

В каждом регионе имеются возможности для выполнения биопсий, в т. ч. открытых, для последующего гистологического исследования полученного материала. Вместе с тем лишь в некоторых из них имеются возможности для выполнения иммуногистохимических исследований. Например, в ЦФО из 18 субъектов, входящих в состав округа, такие возможности есть лишь в 8 (44%). Прочие инструментальные методы диагностики (ультразвуковые, КТ, МРТ) используют во всех федеральных округах, однако они отсутствуют в некоторых субъектах, входящих в их состав. При этом наиболее укомплектованными аппаратурой и специалистами являются ЦФО и СЗФО, наименее — ДВФО. В связи с этим важно отметить, что злокачественные новообразования III–IV ст. составили 76,6% всех зарегистрированных случаев, I–II ст. — 23,4% [1].

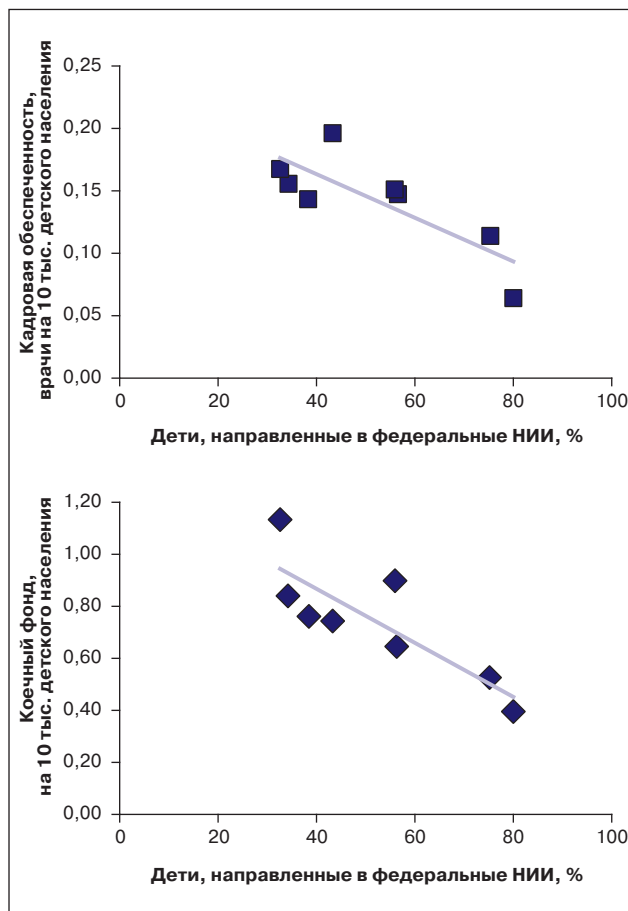
По данным отчетов региональных министерств и департаментов здравоохранения, возможности проведения высокодозной полихимиотерапии имеются в 36 (44%) из 82 субъектов РФ, лучевой терапии — в 62 (76%) с ограничением нижней границы возраста (6–15 лет) на базе областных онкологических диспансеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Совершенствование организационно-методического руководства — первостепенная задача, необходимая для реализации мероприятий, направленных на повышение качества онкологической помощи населению. Большая роль здесь отводится главным внештатным специалистам по детской онкологии в субъектах РФ, задачи и функции которых регламентированы соответствующими приказами Минздрава России [4–6].

По данным национальных канцер-регистров США, Канады, Германии, Финляндии и Австралии, общая заболеваемость злокачественными новообразованиями в 2013 г. в этих странах составляла 15–17 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, возрастной пик приходился на детей первого года жизни (23–24 на 100 тыс.). Заболеваемость российских детей в этой возрастной группе в официальной статистике не учитывалась [7]. Однако похожие тенденции прослеживаются и в России, где пик заболеваемости детей приходится на 0–4 года [8, 9]. Средний уровень заболеваемости

Рис. 2. Связь доли больных, направленных в федеральные клиники, с обеспеченностью онкологической помощью в разных федеральных округах Российской Федерации



детей онкологическими заболеваниями в РФ в 2013 г. составил 12,4 на 100 тыс. детского населения. Поскольку недоучет заболевших детей в России в настоящее время может составлять не менее 20%, можно ожидать роста показателя заболеваемости вместе с расширением диагностических возможностей на этапе скрининга детского населения.

По рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения, для классификации детских опухолей должна использоваться Международная классификация опухолей у детей (ICCC), основанная на морфологических кодах. В настоящее время отчетные статистические формы по заболеваемости и смертности в России основаны на топографических кодах МКБ-10, которые в основном ориентированы на взрослых, поэтому для таких нозологических форм, как нейробластома, ретинобластома, герминогенные опухоли, уровень заболеваемости и смертности детей оценить невозможно. Кроме того, в отчетных формах по заболеваемости необходимо ввести возрастную группу до 1 года, на которую приходится пик заболеваемости детей злокачественными новообразованиями, а также долю посмертных диагнозов у детей для разных нозологий. Разработка специального детского вкладыша в государственную отчетность позволит приблизить регистрацию детей со злокачественными новообразованиями в нашей стране к международным стандартам и оценить реальную онкологическую ситуацию среди детского населения.

Анализ выживаемости требует накопления данных за длительный период времени, т. к. злокачественные

новообразования у детей являются орфанными заболеваниями, но именно эта характеристика определяет эффективность оказания медицинской помощи. Лишь в некоторых регионах России действуют территориальные канцер-регистры, в силу чего данные популяционной выживаемости детей скудны и не всегда достоверны. Публикуемые отчеты включают, как правило, результаты анализа выживаемости по отдельным лечебным учреждениям [1]. Можем утверждать, что в России отсутствует прямая связь между заболеваемостью детей злокачественными новообразованиями в ФО, выявляемостью заболеваний на ранних стадиях и числом врачей с сертификатом «детский онколог». Это свидетельствует о низкой онкологической настороженности врачей общего профиля, позднем обращении пациентов в медицинские учреждения и низкой эффективности диспансеризаций в лечебных учреждениях. Именно в этом состоит причина, что в 80% случаев онкологические заболевания у детей обнаруживают уже на III–IV ст., что характерно для всех регионов и ФО [7]. Соответственно, именно этим проблемам следует уделить первостепенное внимание.

Необходимо отметить, что в России отсутствует статистика ежегодно выполняемых важнейших высокотехнологичных видов медицинской помощи, таких как трансплантация костного мозга, эндопротезирование конечностей и т.д. Известны лишь приблизительные цифры. Ежегодно в клиниках России осуществляется до 300 трансплантаций костного мозга, при этом не менее половины из них — пациентам с неонкологическими заболеваниями². Так, по данным на 2013 г., в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина было выполнено 50, в НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой — 50–70, в НКЦ ДГОИ им.Д. Рогачёва — 200 (включая неопухолевую патологию), в Центре детской онкологии и гематологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга — 10–15 трансплантаций костного мозга. В других клиниках России указанная процедура не выполняется.

Кроме того, ежегодно в России выполняется до 65–70 органосохраняющих операций (эндопротезирований) на конечностях при костных саркомах. Из них в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина — 45–50, в ФНКЦ ДГОИ им.Д. Рогачёва — 5–7, в НПЦ «Солнцево» ДЗ г. Москвы — 3–5, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова — 5–7, в ЦИТО им. Н.Н. Приорова — 1–2. Следует, однако, отметить, что приблизительная ежегодная потребность в таких операциях на основании статистических данных оценивается в 130–150 [1]. Прочие высокотехнологичные и органосохраняющие операции выполняют преимущественно в федеральных и межрегиональных центрах. В 87% регионов хирургический этап лечения обеспечивается силами хирургов отделений неонкологического профиля. При лечении детей с солидными злокачественными новообразованиями, такими как остеосаркома, саркомы мягких тканей, опухоли печени, нейробластома, опухоли головы и шеи параменингеальной локализации, особенно в случаях необходимости проведения высококвалифицированных хирургических вмешательств, имеются сложности, связанные с отсутствием необходимого числа квалифицированных специалистов [8].

Имплантируемые венозные порт-системы³ применяют лишь в 13 клиниках России, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, из них 6 расположены в Москве, 2 — в Санкт-Петербурге, по 1 — в Краснодаре, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Архангельске и Иркутске. Целесообразность расширения этого вида медицинской помощи продиктована не только ее эффективностью, но и экономическими причинами. Согласно данным клинко-экономического анализа, применение длительных систем венозного доступа менее затратно по сравнению с внешними центральными венозными катетерами, а их использование сопровождается меньшим риском развития осложнений, в т.ч. по причине нарушения протоколов лечения [9, 10].

В развитых странах все описанные выше современные технологии лечения внедрены во всех клиниках, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, что говорит не только о достаточном уровне финансирования, но и об обеспеченности клиник необходимым числом квалифицированных специалистов. В России, как показали результаты настоящего исследования, более 1/3 врачей необходимо пройти дополнительное обучение по специальности «детская онкология». При этом следует учитывать, что хирургическими методами лечения детей должны заниматься специалисты, прошедшие подготовку по специальности «детская хирургия», что соблюдается не во всех отечественных клиниках. Это обстоятельство указывает на необходимость реформирования системы подготовки медицинских кадров в рассматриваемой области.

Отметим также и чрезмерную нагрузку на одного врача, занимающегося лечением детей с онкологическими заболеваниями. В среднем по РФ она составляет 8,7 первичных пациентов в год, а в ряде ФО этот показатель существенно выше. Например, в СКФО он равен 22,9, в УФО — 9,2. При этом в развитых странах данный показатель не превышает 5 [7]. Среди других проблем, имеющих в организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, можно выделить отсутствие онкологической настороженности у педиатров, оказание медицинской помощи непрофильными стационарами, различия в стандартах и протоколах лечения в различных лечебных учреждениях и др. [2].

Необходимыми условиями для повышения качества медицинской помощи являются совершенствование базы специализированных учреждений, выявление детей с ранними стадиями заболевания и трансляция современных стандартов диагностики и лечения в регионы [8]. Однако обеспокоенность вызывает тот факт, что большое число больных с онкологической патологией в регионах лечатся на койках смешанных отделений (гематологических, хирургических, кардиологических, в отделениях для взрослых). Дети, госпитализированные в отделения, расположенные на базах областных или краевых больниц, не имеют возможности для проведения некоторых видов диагностики (радиоизотопной, зачастую КТ, МРТ, морфологических и иммуногистохимических исследований, иммунофенотипирования и др.).

Комплексное или комбинированное лечение на базе областной или краевой больницы также часто невыпол-

² Данные по высокотехнологичной медицинской помощи приблизительные, основаны на оценках специалистов из соответствующих клинических центров (персональные сообщения).

³ Имплантируемые венозные порт-системы являются системами длительного венозного доступа и используются с целью проведения химиотерапевтического лечения у детей с онкологическими заболеваниями, ферментозаместительной терапии у пациентов с орфанными заболеваниями, а также при паллиативном лечении.

нимо в связи с невозможностью проведения различных видов лучевой терапии и сложных, в т. ч. органосохраняющих, хирургических вмешательств. Более того, в некоторых регионах отказывают в проведении лучевой терапии детям младшего и дошкольного возраста. В региональных отделениях в основном проводится стандартная химиотерапия. Не развита сеть отделений трансплантации костного мозга.

Не менее актуальна и проблема организации паллиативной помощи детям с онкологическими заболеваниями. В настоящее время в России функционируют лишь 2 детских хосписа в Санкт-Петербурге и 1 хоспис на дому в Москве, тогда как в других ФО подобные учреждения отсутствуют.

Краткие практические рекомендации

С целью совершенствования оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, считаем необходимым:

- повысить преемственность в оказании медицинской помощи на региональных и федеральных уровнях, а также между специалистами по взрослой и детской онкологии;
- создать детские канцер-регистры в каждом ФО РФ с регулярным анализом данных и их достоверности, поскольку в настоящее время фиксируется низкая достоверность статистических данных;
- развить сеть детских хосписов, в т. ч. хосписов на дому, а также внести изменения в Приложение № 3 к приказу Минздрава России от 12.11.1997 № 330 «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания

и использования наркотических средств и психотропных веществ», повысив разрешенные нормы использования наркотических обезболивающих препаратов с учетом оптимальных дозировок;

- начать работу по внутреннему и внешнему аудиту контроля качества оказания медицинской помощи с анализом всех запущенных случаев онкологических заболеваний у детей, а также случаев несвоевременной диагностики и выбора неадекватной лечебной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ статистических материалов, содержащих сведения о заболеваемости детского населения страны, ресурсах и деятельности учреждений здравоохранения за 2013 г., показал, что организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в отдельных субъектах Российской Федерации нуждается в совершенствовании. При этом оптимальными мерами будут создание специализированных клиник или отделений в каждом из 8 федеральных округов, перераспределение между ними числа имеющихся коек и подготовка необходимого числа специалистов. Это позволит существенно оптимизировать маршрутизацию пациентов, сведя к минимуму процент больных, направляемых на лечение в федеральные НИИ Москвы и Санкт-Петербурга. При этом подготовке специалистов следует уделить первостепенное значение, поскольку процент пациентов, направляемых на лечение даже в оборудованные и оснащенные койками клиники городов федерального значения, остается высоким.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. АД Каприна, ВВ Старинского, ГВ Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2015. 250 с.
2. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. МД Алиева, ВГ Полякова, ГЛ Менткевича, СА Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. 2012. 684 с.
3. Эпидемиологический словарь. 4-е изд. Под ред. ДМ Ласта. М.: ОИЗ. 2009. 316 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18.01.2010 г. № 16 «О порядке организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование организации онкологической помощи населению».
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.10.2012 г. № 560н (в ред. приказа Минздрава России от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «детская онкология».

6. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения. В III ч. М.: Минздрав России. 2013.
7. Мень ТХ, Поляков ВГ, Алиев МД. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1(1):7–12.
8. Поляков ВГ, Байбарина ЕН, Чумакова ОВ, Сусулёва НА, Рыков МЮ. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. *Онкопедиатрия*. 2015;2(3):177–187.
9. Рыков МЮ, Мень ТХ, Сусулёва НА, Поляков ВГ. Обеспечение венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями: пятилетний опыт НИИ детской онкологии и гематологии. *Онкопедиатрия*. 2015;2(3):193–204.
10. Рыков МЮ, Поляков ВГ. Клинико-экономический анализ использования различных систем венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;2:11–15.

В.В. Черников, И.В. Винярская, К.А. Соболева, Е.Н. Басаргина, О.П. Жарова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Лингвистическая ратификация и валидация кардиологического модуля Pediatric Quality of Life Inventory 3.0

Контактная информация:

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НЦЗД

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

Статья поступила: 03.08.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Цель исследования: на основе международных требований создать русскоязычную версию международного инструмента Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 Cardiac Module, применяемого для оценки качества жизни у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. **Методы:** в проспективном исследовании оценивали надежность опросника (вычисляя α -коэффициент Кронбаха), его валидность — путем сравнения ответов пациентов, имевших различную фракцию выброса (конструктивная валидность), и сравнения ответов по шкалам опросника PedsQL Cardiac Module со шкалами общего опросника PedsQL Generic Core Scale (конвергентная валидность). Чувствительность опросника определяли, вычисляя различия между величинами показателей качества жизни детей на момент их первой госпитализации (1-я точка) и через 4 мес после начала комплексной терапии (2-я точка). **Результаты:** в исследовании принял участие 61 ребенок с сердечной недостаточностью (с хроническим миокардитом — 25, дилатационной кардиомиопатией — 36). Медиана возраста пациентов составила 12 (4; 15) лет. Опросник доказал свою надежность (значения α -коэффициента Кронбаха по различным блокам варьировали от 0,75 до 0,91) и удовлетворительную конструктивную и конвергентную валидность. При этом у детей с фракцией выброса < 60% значения показателя качества жизни были ниже, чем у детей с более высокими значениями фракции выброса. Повышение оценки качества жизни на фоне проводимого лечения указывало на чувствительность опросника к изменениям состояния пациентов. **Заключение:** удовлетворительные психометрические характеристики русскоязычной версии кардиологического модуля опросника PedsQL 3.0 позволяют использовать его для исследований в области качества жизни у детей с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: дети, качество жизни, PedsQL 3.0, кардиологический модуль, надежность, валидность, чувствительность.

(Для цитирования: Черников В.В., Винярская И.В., Соболева К.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П. Лингвистическая ратификация и валидация кардиологического модуля Pediatric Quality of Life Inventory 3.0. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 692–698. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1478)

ОБОСНОВАНИЕ

В медицинской науке исследования в области качества жизни проводят при помощи стандартизированных инструментов — опросников. Применение нового

инструмента для оценки качества жизни возможно после проведения его языковой и культурной адаптации [1, 2]. Одновременно с этим опросник должен иметь удовлетворительные психометрические свой-

V.V. Chernikov, I.V. Vinyarskaya, K.A. Soboleva, Ye.N. Basargina, O.P. Zharova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Linguistic Ratification and Validation of Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Cardiac Module

Objective: On the basis of international requirements to create a Russian version of the international instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 Cardiac Module, used for assessment of the quality of life in children with cardiovascular diseases. **Methods:** In a prospective study it was assessed the reliability of the questionnaire (calculating Cronbach's alpha coefficient), its validity — by comparing the responses of patients who had a different ejection fraction (construct validity), and comparing the responses on the scales of PedsQL Cardiac Module questionnaire with the scales of the common PedsQL Generic Core Scale questionnaire (convergent validity). The questionnaire sensitivity was determined by calculating the difference between the values of quality of life of children at the moment of their first hospitalization (1st point) and in 4 months after the initiation of combination therapy (2nd point). **Results:** The study involved 61 children with heart failure (chronic myocarditis — 25, dilated cardiomyopathy — 36). The median of the age of patients was 12 (4; 15) years. The questionnaire proved to be reliable (the values of Cronbach's alpha coefficient for different units ranged from 0.75 to 0.91) and satisfactory constructive and convergent validity. Therewith, children with ejection fraction <60% had lower values of quality of life than children with higher ejection fraction. Increase in assessment of quality of life in the course of the administered treatment pointed to the questionnaire sensitivity to changes in patients' condition. **Conclusion:** Satisfactory psychometric characteristics of the Russian version of PedsQL 3.0 Cardiac Module questionnaire allow to use it for research in the field of quality of life in children with heart failure.

Key words: children, quality of life, PedsQL 3.0, cardiac module, reliability, validity, sensitivity.

(For citation: Chernikov V.V., Vinyarskaya I.V., Soboleva K.A., Basargina Ye.N., Zharova O.P. Linguistic Ratification and Validation of Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Cardiac Module. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 692–698. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1478)

ства, такие как надежность, чувствительность и валидность. В случае когда инструмент отвечает этим характеристикам, его использование считается возможным и корректным [3].

Наиболее распространенным в мире для оценки качества жизни у детей с заболеваниями сердца является специальный модуль общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scale — PedsQL 3.0 Cardiac Module [4]. Многие зарубежные исследователи доказали удовлетворительные психометрические свойства данного модуля, что позволяет использовать его в детской кардиологии [5–7].

Изучение качества жизни при длительно текущих хронических заболеваниях позволяет получить и оценить объективные данные о нарушении в состоянии здоровья, оценить их в динамике, а также служит одним из критериев эффективности проводимого лечения [8].

Целью нашего исследования было создать русскоязычную версию кардиологического модуля PedsQL 3.0 на основе соответствующих международных требований к лингвистической ратификации и валидации инструментов оценки качества жизни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 2 до 18 лет;
- наличие сердечной недостаточности;
- заполненное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- социальные или языковые барьеры, которые могли бы препятствовать проведению исследования;
- сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли бы (по мнению исследователя) повлиять на участие пациента в исследовании.

Продолжительность исследования

Оценку качества жизни осуществляли в день госпитализации в кардиологическое отделение Научного центра здоровья детей (Москва), повторно — через 4 мес. Период проведения исследования: октябрь 2009 — апрель 2011 г.

Описание опросника

Кардиологический модуль опросника PedsQL 3.0 состоит из 23, 25 или 27 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

- проблемы с сердцем — 7 вопросов (оценивают болевой синдром, физическую активность, сон, частоту респираторных заболеваний);
- лечение — 3 или 5 вопросов (оценивают регулярность приема лекарственных средств, их переносимость, беспокойство, связанное с побочными эффектами лекарств);

- отношение к внешности — 3 вопроса (оценивают отношение ребенка к своей внешности, к оценке его внешности со стороны окружающих);
- тревожность, связанная с лечением — 4 вопроса (оценивают беспокойство, связанное с посещением врача, отношение к посещению больницы и прохождению лечения);
- проблемы с обучением — 3 или 5 вопросов (оценивают нарушения когнитивных функций и проблемы с усвоением изучаемого материала);
- общение — 3 вопроса (оценивают затруднения, связанные с общением с медицинским персоналом и другими людьми по поводу своего заболевания).

Число вопросов в опроснике зависит от возраста опрашиваемых (опросник предназначен для оценки качества жизни в 4 возрастных группах — 2–4, 5–7, 8–12 и 13–18 лет). Шкала «Лечение» в формах для детей в возрасте 2–4 и 5–7 лет имеет по 3 вопроса в отличие от других возрастных форм. Также в форме для детей в возрасте 2–4 лет шкала «Проблемы с обучением» содержит 3 вопроса по сравнению с другими формами опросника. Форма опросника для детей в возрасте 2–4 лет предназначена для заполнения родителями детей, формы для детей старших возрастных групп — для заполнения родителями и детьми. Заполняемые родителями варианты опросника несколько отличаются по формулировке, но смысловое содержание вопросов остается таким же.

Для оценки ответов используют шкалу, содержащую варианты ответов «Никогда», «Почти никогда», «Иногда», «Часто», «Почти всегда». В детской форме опросника для детей в возрасте 5–7 лет применяют 3 варианта ответов: «Никогда», «Иногда», «Всегда». У детей данной возрастной группы оценку качества жизни производят путем интервьюирования.

Опросник позволяет оценить состояние ребенка на протяжении последнего месяца. Суммарный балл по данной шкале не рассчитывается в случае пропуска более 50% вопросов шкалы. После процесса перекодирования подсчитывают общее число баллов по 100-балльной шкале. Чем больше итоговая величина, тем выше качество жизни ребенка. В процессе обработки данных могут быть получены суммарные баллы по каждой шкале опросника.

Языковая и культурная адаптация опросника PedsQL 3.0. Cardiac Module

Англоязычная версия опросника была любезно предоставлена международным институтом по изучению качества жизни Map Research Institute (Франция). В подготовке перевода ориентировались на схему кросс-культурной адаптации, предложенную D.E. Beaton и соавт. [9]. Работа включала следующие этапы: прямой перевод, обратный перевод, экспертную оценку, формирование предварительной версии, апробацию предварительной версии, формирование окончательной версии, оценку валидности опросника. По такому же алгоритму ранее были созданы ревматологический модуль, модуль «Сахарный диабет» и модуль «Астма» опросника PedsQL [10–12]. Созданные русскоязычные версии всех воз-

растных блоков кардиологического модуля были направлены автору опросника и в Mapi Research Institute. Было получено официальное разрешение на использование опросника, и начат процесс валидации.

Валидация опросника

Процесс валидации включал определение следующих психометрических свойств: надежности, валидности и чувствительности.

Надежность опросника, предоставление точных и постоянных измерений, оценивали путем вычисления α -коэффициента Кронбаха¹. Согласно стандартам психометрических исследований, значение α -коэффициента Кронбаха для групповых оценок $\geq 0,7$ свидетельствует об удовлетворительном уровне надежности [13].

Валидность опросника является мерой соответствия результатов исследования поставленным задачам, т.е. в случае с PedsQL 3.0 Cardiac Module — того, насколько опросник позволяет оценивать именно качество жизни, связанное с сердечно-сосудистым заболеванием, а не нечто иное. В настоящем исследовании оценивали конструктивную и конвергентную валидность опросника. Для определения конструктивной валидности использовали метод «известных групп»: было сделано предположение, что в сопоставимых по возрасту группах у детей с фракцией выброса (ФВ) $< 60\%$ качество жизни ниже, чем у детей с ФВ $> 60\%$. Конвергентную валидность определяли путем корреляционного анализа результатов по вновь разработанному опроснику с результатами, полученными с использованием известного валидного инструмента. В настоящем исследовании таковым стал общий опросник PedsQL Generic Core Scale. Этот инструмент описывает физическое (ФФ), эмоциональное (ЭФ), социальное (СФ) и ролевое (РФ) функционирование ребенка. Система подсчета баллов и перешкалирования результатов аналогична кардиологическому модулю.

Чувствительность опросника характеризует его способность фиксировать изменения изучаемого признака (в данном случае — изменение качества жизни, связанное с наличием сердечно-сосудистого заболевания). Чувствительность русскоязычной версии опросника PedsQL Cardiac Module определяли, вычисляя разницу между величинами показателей качества жизни детей на момент госпитализации в кардиологическое отделение

(1-я точка) и через 4 мес после начала комплексной терапии, направленной на коррекцию сердечной недостаточности (2-я точка).

Этическая экспертиза

На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета на совместном заседании с Ученым советом Научного центра здоровья детей (протокол № 12 от 20.11.2009 г.).

Статистический анализ

Анализ данных осуществляли при помощи статистического пакета программы SPSS v. 14 (SPSS Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Для сравнения количественных данных независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни, парных данных (значения до–после) — критерий Уилкоксона. Описание количественных данных выполнено с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). Анализ связей осуществлен путем проведения корреляционного анализа с применением непараметрического коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование был включен 61 пациент в возрасте 12 (4; 15) лет, мальчиков было 35 (57%), девочек — 26 (43%). Причиной сердечной недостаточности у 25 (41%) детей стал хронический миокардит, у 36 (59%) — дилатационная кардиомиопатия.

Надежность русскоязычной версии опросника PedsQL 3.0. Cardiac Module

Значения α -коэффициента Кронбаха по возрастным блокам шкалы опросника PedsQL 3.0 Cardiac Module варьировали от 0,75 до 0,91 (табл. 1), что указывает на удовлетворительную надежность инструмента.

Валидность русскоязычной версии опросника PedsQL 3.0. Cardiac Module

Конструктивная валидность

Анализ параметров качества жизни по опроснику PedsQL Cardiac Module у детей в возрасте 2–4 лет с различными значениями ФВ показал, что значения по шкалам опросника «Проблемы с сердцем» и «Общение» ука-

Таблица 1. Оценка надежности (α -коэффициент Кронбаха) русскоязычной версии опросника PedsQL 3.0 Cardiac Module

Форма опросника	Возрастные группы, лет			
	2–4 (n = 15)	5–7 (n = 17)	8–12 (n = 12)	13–17 (n = 17)
Детская	–	0,75	0,90	0,89
Родительская	0,85	0,79	0,87	0,91

¹ Метод позволяет сравнивать разброс каждого элемента опросника по отношению к общему разбросу всей шкалы. В случае когда разброс результатов теста меньше разброса результатов для каждого отдельного вопроса, каждый элемент опросника направлен на исследование одного и того же признака, явления или свойства. Если в итоге получен случайный разброс при ответах на вопросы, то выработать значение, которое можно будет считать истинным, не представляется возможным: следовательно, коэффициент равен 0, а тест считается ненадежным. Тест будет считаться надежным, а его коэффициент равным 1 в том случае, если все вопросы измеряют один и тот же признак.

зывали на более низкое качество жизни у детей с более тяжелым течением сердечной недостаточности (табл. 2). В возрастной группе 5–7-летних различия отмечены по шкалам «Проблемы с сердцем», «Тревожность, связанная с лечением», «Проблемы с обучением» (табл. 3);

у детей в возрасте 8–12 лет — по шкалам «Проблемы с сердцем», «Лечение» и «Проблемы с обучением» (табл. 4); у подростков 13–18 лет — по шкалам «Проблемы с сердцем», «Лечение», «Проблемы с обучением» и «Отношение к внешности» (табл. 5).

Таблица 2. Качество жизни детей в возрасте 2–4 лет ($n = 15$) в зависимости от фракции выброса. Оценка по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module

Показатели	ФВ > 60% ($n = 9$)	ФВ < 60% ($n = 6$)	p
Проблемы с сердцем	66 (48; 71)	52 (27; 62)	0,041
Лечение	62 (40; 80)	60 (38; 70)	0,521
Отношение к внешности	86 (74; 90)	85 (75; 89)	0,831
Тревожность, связанная с лечением	74 (51; 79)	70 (53; 74)	0,625
Проблемы с обучением	80 (73; 90)	82 (76; 92)	0,574
Общение	68 (57; 72)	51 (32; 69)	0,048

Таблица 3. Качество жизни детей в возрасте 5–7 лет ($n = 17$) в зависимости от фракции выброса. Оценка по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module

Показатели	ФВ > 60% ($n = 8$)	ФВ < 60% ($n = 9$)	p
Проблемы с сердцем	64 (42; 69)	42 (28; 64)	0,038
Лечение	58 (37; 96)	58 (33; 66)	0,381
Отношение к внешности	66 (37; 83)	58 (37; 83)	0,784
Тревожность, связанная с лечением	75 (40; 75)	50 (39; 72)	0,046
Проблемы с обучением	80 (73; 90)	60 (60; 80)	0,033
Общение	66 (37; 66)	66 (37; 66)	0,901

Таблица 4. Качество жизни детей в возрасте 8–12 лет ($n = 12$) в зависимости от фракции выброса. Оценка по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module

Показатели	ФВ > 60% ($n = 5$)	ФВ < 60% ($n = 7$)	p
Проблемы с сердцем	80 (48; 86)	60 (46; 69)	0,001
Лечение	85 (73; 100)	70 (63; 80)	0,001
Отношение к внешности	83 (71; 96)	66 (46; 83)	0,080
Тревожность, связанная с лечением	72 (53; 84)	68 (47; 81)	0,866
Проблемы с обучением	85 (73; 90)	70 (60; 80)	0,002
Общение	75 (54; 91)	66 (58; 83)	0,761

Таблица 5. Качество жизни подростков в возрасте 13–18 лет ($n = 17$) в зависимости от фракции выброса. Оценка по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module

Показатели	ФВ > 60% ($n = 7$)	ФВ < 60% ($n = 10$)	p
Проблемы с сердцем	65 (48; 78)	50 (41; 60)	0,001
Лечение	85 (70; 90)	75 (55; 80)	0,002
Отношение к внешности	76 (58; 91)	66 (54; 83)	0,039
Тревожность, связанная с лечением	62 (56; 87)	57 (50; 81)	0,138
Проблемы с обучением	80 (60; 89)	72 (51; 76)	0,036
Общение	72 (61; 87)	68 (57; 80)	0,090

Конвергентная валидность

Высокие коэффициенты корреляция были обнаружены между значениями шкалы физического функционирования (PedsQL 4.0) и шкалы, описывающей проблемы со стороны сердца (PedsQL Cardiac), шкалы социального функционирования (PedsQL 4.0) и шкалы «Общение» (PedsQL Cardiac) — $r = 0,86$ и $0,90$, соответственно, а также между шкалами, описывающими проблемы с обучением в соответствующих опросниках ($r = 0,87$; табл. 6).

Шкала эмоционального функционирования опросника PedsQL 4.0 имела корреляцию со шкалами «Отношение к внешности» ($r = 0,61$) и «Тревожность, связанная с лечением» ($r = 0,72$) кардиологического модуля. Значимая корреляция ($r = 0,55$) обнаружена между шкалой «Отношение к внешности» опросника PedsQL 3.0 Cardiac Module и шкалой социального функционирования общего опросника PedsQL 4.0, которая затрагивает отношения между детьми. Шкала кардиологического модуля

PedsQL Cardiac «Лечение» не имеет эквивалентных шкал в PedsQL Generic Core Scale, что выразилось в отсутствии значимых корреляций.

Чувствительность русскоязычной версии опросника PedsQL 3.0. Cardiac Module

По данным оценки качества жизни детей в возрасте 2–4 лет на основании ответов родителей были получены значимые отличия в динамике заболевания после 4 мес терапии по шкалам опросника «Проблемы с сердцем» и «Лечение» (табл. 7). Анализ качества жизни в группе детей в возрасте 5–7 лет продемонстрировал улучшение переносимости физической нагрузки, уменьшение степени выраженности болевого синдрома, уменьшение страха перед очередным обследованием, медицинскими манипуляциями, визитом к врачу; стало меньше проблем с обучением (табл. 8). В возрастной группе 8–12 лет на фоне лечения значительно улучшилось качество

Таблица 6. Корреляция оценок качества жизни детей по шкалам опросника PedsQL 3.0 Cardiac Module и PedsQL 4.0 Generic Core Scale

Шкалы опросника PedsQL Generic Core Scale	Шкалы опросника PedsQL 3.0 Cardiac Module, r					
	Проблемы с сердцем	Лечение	Отношение к внешности	Тревожность, связанная с лечением	Проблемы с обучением	Общение
ФФ	0,86	0,39	0,34	0,32	0,39	0,38
ЭФ	0,45	0,32	0,61	0,72	0,45	0,35
СФ	0,38	0,44	0,55	0,29	0,32	0,90
РФ	0,51	0,40	0,46	0,19	0,87	0,40

Примечание. Для всех корреляций $p < 0,01$. Величина коэффициента корреляции от 0,5 до 0,7 указывает на связь средней силы, выше 0,7 — на сильную связь. ФФ — физическое функционирование; ЭФ — эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; РФ — ролевое функционирование.

Таблица 7. Динамика показателей качества жизни по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module у детей в возрасте 2–4 лет ($n = 15$)

Показатели	До лечения	Через 4 мес терапии	p
Проблемы с сердцем	69 (43; 71)	80 (63; 88)	0,042
Лечение	62 (52; 92)	83 (62; 98)	0,048
Отношение к внешности	100 (87; 100)	91 (85; 98)	0,577
Тревожность, связанная с лечением	56 (13; 76)	59 (52; 91)	0,144
Проблемы с обучением	62 (52; 73)	66 (60; 79)	0,581
Общение	21 (8; 71)	46 (18; 66)	0,357

Примечание (здесь и в табл. 8–10). Потерь в ходе лечения не было, численность групп оставалась неизменной.

Таблица 8. Динамика показателей качества жизни по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module у детей в возрасте 5–7 лет ($n = 17$)

Показатели	До лечения	Через 4 мес терапии	p
Проблемы с сердцем	42 (35; 50)	64 (64; 71)	0,001
Лечение	50 (33; 66)	66 (66; 83)	0,005
Отношение к внешности	50 (33; 66)	83 (66; 83)	0,007
Тревожность, связанная с лечением	50 (37; 62)	75 (62; 75)	0,002
Проблемы с обучением	60 (50; 80)	80 (70; 80)	0,004
Общение	50 (33; 66)	66 (66; 83)	0,003

Таблица 9. Динамика показателей качества жизни по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module у детей в возрасте 8–12 лет ($n = 12$)

Показатели	До лечения	Через 4 мес терапии	p
Проблемы с сердцем	50 (50; 59)	64 (60; 75)	0,003
Лечение	68 (51; 80)	90 (80; 95)	0,001
Отношение к внешности	58 (35; 83)	75 (66; 83)	0,001
Тревожность, связанная с лечением	50 (43; 68)	81 (68; 87)	0,001
Проблемы с обучением	63 (51; 70)	80 (75; 90)	0,001
Общение	58 (50; 81)	83 (66; 91)	0,009

Таблица 10. Динамика показателей качества жизни по опроснику PedsQL 3.0 Cardiac Module у подростков 13–18 лет ($n = 17$)

Показатели	До лечения	Через 4 мес терапии	p
Проблемы с сердцем	46 (34; 60)	60 (53; 78)	0,001
Лечение	55 (55; 70)	85 (85; 90)	0,001
Отношение к внешности	58 (46; 66)	75 (58; 91)	0,008
Тревожность, связанная с лечением	50 (28; 62)	75 (62; 87)	0,001
Проблемы с обучением	55 (53; 60)	80 (75; 90)	0,001
Общение	50 (33; 75)	75 (66; 91)	0,001

жизни детей по всем аспектам (табл. 9). Положительная динамика всех составляющих кардиологического модуля на фоне лечения зафиксирована и в группе подростков 13–18 лет (табл. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы наряду с определением общеклинических параметров заболевания для характеристики течения различных хронических форм патологии все чаще используют понятие качества жизни пациентов. Оно отражает совокупность физического, эмоционального, социального функционирования ребенка, обеспечивающего его максимальную адаптацию в условиях развития заболевания. Оценку качества жизни проводят при помощи стандартизированных опросников (общих и специальных). Преимущество общих опросников состоит в том, что их можно использовать для сравнения качества жизни больных детей с популяционной нормой. Учитывая отсутствие национальных методик, в России применяют адаптированные международные опросники.

Опросник для оценки качества жизни Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scale является одним из широко применяемых и наиболее известных в мировой педиатрической практике, в научных и клинических исследованиях. Он достаточно прост и удобен как в заполнении, так и в статистической трактовке и интерпретации результатов, обладает хорошими психометрическими качествами, имеет обширный возрастной диапазон (от 2 до 8 лет), параллельные формы для детей (с возраста 5 лет) и родителей. Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 Cardiac Module (кардиологический модуль) разработан для оценки специфических составляющих качества жизни у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В результате языковой и культурной адаптации опросника PedsQL Cardiac Module нами было установлено, что участники исследования понимали смысл вопросов, а ответы на них не представляли затруднений, и что длина опросника приемлема и практична. Аналогичные результаты получены J. Wray и соавт. в ходе лингвистической валидации британской версии опросника [14].

Оценка надежности нового инструмента дала удовлетворительные результаты (от 0,75 и выше), которые совпадали с данными оригинальной версии [15], а также с исследованиями психометрических свойств данного опросника в других странах [16].

Для определения конструктивной валидности русских версий кардиологического модуля PedsQL в качестве гипотезы использовали предположение, что качество жизни детей зависит от степени тяжести заболевания. Большинство гипотез были подтверждены, а полученные результаты оказались сопоставимыми с аналогичными данными в исследованиях зарубежных авторов [17]. Оценка конвергентной валидности путем сравнения ответов по опроснику PedsQL Cardiac Module с ответами общего опросника PedsQL Generic Core Scale показала корреляцию между пунктами, оценивающими схожие понятия ($r = 0,55–0,90$), что совпадает с результатами многоцентрового исследования в США, проведенного с участием более 1600 пациентов [18].

Чувствительность опросников, т.е. их способность в соответствии с изменениями в состоянии респондентов выявлять статистически значимые изменения показателей качества жизни, определяли путем вычисления достоверности различий между средними величинами показателей качества жизни детей до и через 16 нед комплексной терапии (1-я и 2-я точка обследования). В результате на фоне лечения показано значимое уменьшение степени выраженности болевого синдрома, улуч-

шение переносимости физических нагрузок, уменьшение страха перед очередным обследованием, медицинскими манипуляциями, визитом к врачу, беспокойства, связанного с заболеванием и применяемым лечением, а также трудностей при общении по поводу болезни.

Таким образом, оценка такой психометрической характеристики, как чувствительность, продемонстрировала хорошие результаты по вновь созданной русскоязычной версии опросника PedsQL Cardiac Module.

Ограничения исследования

В исследовании анализировали результаты оценки качества жизни у небольшого числа участников. Кроме того, в исследовании принимали участие дети с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне хронического заболевания сердца, что является потенциальным

ограничением для распространения результатов на другие категории детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были изучены психометрические свойства (надежность, валидность и чувствительность) русскоязычной версии опросника PedsQL 3.0 Cardiac Module. Несмотря на то, что наши результаты доказали хорошие психометрические свойства PedsQL 3.0, для исследования качества жизни, связанного со здоровьем, рекомендуется проведение исследования на большей группе детей с различной степенью тяжести заболеваний сердечно-сосудистой системы. Русскоязычная версия позволит сравнить полученные результаты с международными данными.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Areias ME, Pinto CI, Vieira PF, Teixeira F, Coelho R, Freitas I et al. Long term psychosocial outcomes of congenital heart disease in adolescents and young adults. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(10):810–816.
- Niemitz M, Seitz DC, Oebels M, Schranz D, Hovels-Gurich H, Hofbeck M et al. The development and validation of a health-related quality of life questionnaire for pre-school children with a chronic heart disease. *Qual Life Res*. 2013;22(10):2877–2888.
- European Group for Health Measurement and Quality of Life Assessment. Cross-cultural adaptation of health measures. *Health Policy*. 1991;19:33–44.
- Marino BS, Shera D, Wernovsky G, Tomlinson RS, Aguirre A, Gallagher M, Lee A, Cho CJ, Stern W, Davis L, Tong E, Teitel D, Mussatto K, Ghanayem N, Gleason M, Gaynor JW, Wray J, Helfaer MA, Shea JA. The development of the pediatric cardiac quality of life inventory: a quality of life measure for children and adolescents with heart disease. *Qual Life Res*. 2008;17(4):613–626.
- Berkes A, Varni JW, Pataki I, Kardos L, Kemeny C, Mogyorosy G. Measuring health-related quality of life in Hungarian children attending a cardiology clinic with the Pediatric Quality of Life Inventory. *Eur J Pediatr*. 2010;169(3):333–347.
- do Nascimento Moraes A, Ramos Ascensao Terreri MT, Esteves Hilario MO, Len CA. Health related quality of life of children with rheumatic heart diseases: reliability of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Cardiac Module scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;15(11):198.
- Berkes A, Pataki I, Kiss M, Kemeny C, Kardos L, Varni JW et al. Measuring health-related quality of life in Hungarian children with heart disease: psychometric properties of the Hungarian version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales and the Cardiac Module. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;28(8):14.
- Фетисова АН, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Черников ВВ, Винярская ИВ, Денисова РВ, Исаева КБ, Чистякова ЕГ, Слепцова ТВ, Тайбулатов НИ. Оценка качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):26–32.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186–3191.
- Денисова РВ, Альбицкий ВЮ, Алексеева ЕИ, Винярская ИВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Лисицын АО, Гудкова ЕЮ, Исаева КБ, Чомахидзе АМ. Психометрические характеристики русских версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale для оценки качества жизни детей в возрасте 2–4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(5):39–45.
- Денисова РВ, Алексеева ЕИ, Альбицкий ВЮ, Винярская ИВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Лисицын АО, Гудкова ЕЮ. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(1):30–41.
- Баранов АА, Альбицкий ВЮ, Винярская ИВ. Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Союз педиатров России. 2010. 272 с.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297–334.
- Wray J, Franklin R, Brown K, Blyth J, Marino BS. Linguistic validation of a disease-specific quality of life measure for children and teenagers with cardiac disease. *Cardiol Young*. 2012;22(1):13–17.
- Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Med Care*. 1999;37:126–139.
- Berkes A, Pataki I, Kiss M, Kemeny C, Kardos L, Varni JW, Mogyorosy G. Measuring health-related quality of life in Hungarian children with heart disease: psychometric properties of the Hungarian version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales and the Cardiac Module. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:14. Doi: 10.1186/1477-7525-8-14.
- Gonzalez-Gil T, Mendoza-Soto A, Alonso-Lloret F, Castro-Murga R, Pose-Becerra C, Martin-Arribas MC. The Spanish version of the health-related quality of life questionnaire for children and adolescents with heart disease (PedsQL (TM)). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):249–257.
- Marino BS, Tomlinson RS, Wernovsky G, Drotar D, Newburger JW, Mahony L, Mussatto K, Tong E, Cohen M, Andersen C, Shera D, Khoury PR, Wray J, Gaynor JW, Helfaer MA, Kazak AE, Shea JA. Validation of the pediatric cardiac quality of life inventory. Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory Testing Study Consortium. *Pediatrics*. 2010;126(3):498–508.

Л.А. Гандаева¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, Е.Н. Басаргина^{1, 2}, Н.Г. Звонкова^{1, 2}, В.А. Скворцова¹,
Н.Н. Семёнова¹, Т.Н. Степанова¹, Т.В. Бушуева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Актуальность оценки нутритивного статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 19.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье проанализированы сведения о нарушениях нутритивного статуса (недостаточности питания) у детей с хронической сердечной недостаточностью (врожденные пороки сердца, кардиомиопатии), обсуждаются причины отставания в росте и дефицита массы тела. Названы факторы риска развития нутритивной недостаточности и возможности ее диетологической коррекции с использованием продуктов со специально заданным составом. Представлено клиническое наблюдение ребенка грудного возраста с врожденным пороком сердца, коарктацией аорты и открытым артериальным протоком, хронической сердечной недостаточностью 2Б-А ст. и тяжелой степенью недостаточности питания. Коррекция нутритивного статуса с использованием специализированной смеси для энтерального питания на фоне адекватной медикаментозной терапии позволила добиться улучшения общего состояния пациента и положительной динамики массы тела.

Ключевые слова: дети, хроническая сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, недостаточность питания, энтеральное питание.

(Для цитирования: Гандаева Л.А., Боровик Т.Э., Басаргина Е.Н., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Семёнова Н.Н., Степанова Т.Н., Бушуева Т.В. Актуальность оценки нутритивного статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 699–705. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1479)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время изучению нутритивного статуса¹ детей придается большое значение. Многочисленные исследования направлены на выявление избыточной массы тела и ожирения. Вместе с тем значительно меньше внимания уделяют детям с отставанием в физи-

ческом развитии. При этом следует учитывать, что дефицитные состояния у детей в развитых странах чаще возникают не в результате действия алиментарного фактора (сниженного аппетита, недостаточного питания, затруднений при приеме пищи), а на фоне тяжелых, хронических заболеваний, приводящих к повышению

L.A. Gandaeva¹, T.E. Borovik^{1, 2}, Ye.N. Basargina^{1, 2}, N.G. Zvonkova^{1, 2}, V.A. Skvortsova¹, N.N. Semyonova¹,
T.N. Stepanova¹, T.V. Bushueva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Relevance of Assessment of Nutritional Status in Children with Chronic Heart Failure

The article provides information on disorders of nutritional status (malnutrition) in children with chronic heart failure (congenital heart diseases, cardiomyopathy), discusses the causes of growth retardation and failure to thrive. The factors of the risk of nutritional deficiency development and the possibility of its correction with the use of nutritional products with a specially given composition. It is presented the clinical observation of an infant with congenital heart disease, aortic coarctation and patent ductus arteriosus, chronic heart failure 2B-A st. and severe malnutrition. The correction of nutritional status using a specialized formula for enteral nutrition in the course of adequate medical therapy allowed to improve the general condition of a patient and positive dynamics of body weight.

Key words: children, chronic heart failure, congenital heart disease, cardiomyopathy, malnutrition, enteral nutrition.

(For citation: Gandaeva L.A., Borovik T.E., Basargina Ye.N., Zvonkova N.G., Skvortsova V.A., Semyonova N.N., Stepanova T.N., Bushueva T.V. The Relevance of Assessment of Nutritional Status in Children with Chronic Heart Failure. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 699–705. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1479)

¹ Нутритивный статус — объективные параметры тела, его биологических сред и компонентов, являющиеся результатом питания и воздействия пищевых факторов.

потребностей в пищевых веществах или нарушению их абсорбции и ассимиляции [1–3]. С другой стороны, нарушения нутритивного статуса у детей способны привести к ряду патологических изменений в организме, которые могут сохраняться на протяжении всей жизни [1–3].

Наиболее часто недостаточность питания развивается у детей с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической патологией почек и легких (в т.ч. при муковисцидозе), онкологическими, неврологическими заболеваниями, тяжелыми инфекциями, травмами, ожогами, синдромом мальабсорбции [4–6].

ХСН — одна из наиболее сложных проблем здравоохранения развитых стран мира, а также одна из главных причин инвалидизации и высокой смертности в детском возрасте [7, 8]. Независимо от причины и функционального класса ХСН ежегодная летальность детей с этим заболеванием составляет около 10–12% (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), а пятилетняя выживаемость — менее 50% [9].

Обращает на себя внимание тот факт, что врачи зачастую не уделяют должного внимания состоянию нутритивного статуса детей с ХСН [10]. При этом патологическая потеря массы тела (явные или субклинические признаки) обнаруживается у 50% таких больных [10]. Организовать адекватное питание только за счет использования натуральных продуктов пациентам с заболеваниями сердца не всегда удается, а при прогрессирующей ХСН это практически невозможно.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

В настоящее время в кардиологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) проводится научное исследование по оценке распространенности недостаточности питания среди детей с ХСН и разработке алгоритма ее коррекции. На первом этапе проведено скрининговое обследование с оценкой нутритивного риска по шкале STRONGkids [11] у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП; $n = 86$), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП; $n = 19$), врожденными пороками сердца (ВПС) как до коррекции порока, так и после нее ($n = 23$), нарушениями

ритма сердца ($n = 22$). Возраст детей на момент включения в исследование варьировал от 18 сут до 16 лет 8 мес (медиана возраста 59 мес). В исследование не включали детей, на момент поступления лечившихся гормонами.

По результатам скрининга установлено, что в соответствии с оценкой по шкале STRONGkids все дети имели риск развития недостаточности питания: средний (1–3 балла) — 91 (60,7%), высокий (4–5 баллов) — 59 (39,3%) детей. Анализ структуры риска недостаточности питания показал, что доля детей с высоким риском развития недостаточности питания была наибольшей в группе детей с ВПС ($p = 0,067$ при сравнении с детьми без пороков развития; табл. 1).

Комплексное обследование, включавшее общеклинические исследования, ультразвуковое исследование сердца с доплерографией, соматометрические методы (измерение роста, массы тела, окружности плеча, головы, грудной клетки), было проведено в отношении 113 пациентов (57 девочек и 56 мальчиков) в возрасте от 1 мес до 10 лет (медиана возраста 62 мес). Среди них было 90 больных с кардиомиопатиями, 23 — с ВПС; 1-я стадия ХСН была установлена у 13 (11,5%), 2А — у 40 (35,5%), 2Б — у 50 (44,2%), 3 — у 10 (8,8%) больных.

Оценку антропометрических показателей проводили с использованием программы WHO Anthro, WHO AnthroPlus (2009). Учитывали следующие параметры: вес/возраст, вес/рост, рост/возраст, индекс массы тела (ИМТ)/возраст. Критерии недостаточности питания приведены в табл. 2.

Суммарно недостаточность питания была зафиксирована у 55 (48,6%) обследованных детей: острая легкая недостаточность питания — у 16 (14,2%), острая умеренная — у 14 (12,4%), острая тяжелая — у 13 (11,5%), хроническая — у 12 (10,6%). Всем пациентам была назначена дифференцированная нутритивная поддержка с использованием специализированных смесей для энтерального питания.

Особую категорию пациентов составили 19 детей первого года жизни. В связи с тяжестью сердечной недостаточности и выраженным нарушением нутритив-

Таблица 1. Риск развития недостаточности питания у детей в зависимости от нозологии

Нозологии	Средний риск (1–3 балла), абс. (%)	Высокий риск (4–5 баллов), абс. (%)
ДКМП	52 (60,5)	34 (39,5)
ГКМП	12 (63,2)	7 (36,8)
ВПС	10 (43,5)	13 (56,5)
Нарушения ритма сердца	17 (77,3)	5 (22,7)

Примечание. ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ВПС — врожденные пороки сердца.

Таблица 2. Классификация недостаточности питания [12]

Нутритивный статус	Показатели Z-scores		
	Масса/рост ИМТ/возраст*	Рост/возраст	Вес/возраст
Адекватный	> -1,0	> -1,0	> -1,0
Легкая НП	≤ -1,0–> -2,0	≤ -1,0–> -2,0	≤ -1,0–> -2,0
Умеренная НП	≤ -2,0–> -3,0	≤ -2,0–> -3,0	≤ -2,0–> -3,0
Тяжелая НП	≤ -3,0	≤ -3,0	≤ -3,0

Примечание. * — у детей в возрасте старше 2 лет; НП — недостаточность питания.

ного статуса, а также учитывая повышенные потребности в энергии и белке при вынужденном ограничении объема получаемой жидкости, для нутритивной поддержки использовали специализированную смесь «Инфатрини» (Nutricia, Нидерланды, далее — лечебная смесь). Смесь представляет собой высокобелковый высококалорийный (1 ккал в 1 мл) жидкий продукт, готовый к употреблению, обогащенный нуклеотидами, пребиотиками, длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, в т. ч. класса ω_3 , витаминами (15) и минеральными веществами (14). Биологическая и пищевая ценность смеси представлена в табл. 3.

Объем и кратность кормлений пациента устанавливали индивидуально в зависимости от его состояния, степени недостаточности питания, тяжести ХСН. Потребность в энергии определяли из расчета 120–140 ккал/кг массы тела в сут. В среднем допустимый объем смеси составлял 600 мл/сут. По показаниям проводилось зондовое кормление.

Необходимо отметить, что переносимость продукта была удовлетворительной, диспептических явлений и аллергических реакций не зарегистрировано. За время наблюдения в клинике (2–3 нед) среднесуточная прибавка массы тела составляла до 30 г. Продолжительность применения смеси колебалась от 6 мес до 1 года. На фоне использования лечебной смеси отмечено улучшение самочувствия, эмоционального статуса пациентов, нормализация сна, улучшение тургора тканей, психомоторного развития, заметная прибавка в массе тела.

Клинический пример

Пациент Е., от 2-й беременности, срочных родов, масса тела при рождении 3000 г, длина тела 51 см.

На 10-е сут жизни — жалобы на потливость, цианоз носогубного треугольника, отказ от еды. Госпитализирован в реанимационное отделение по месту жительства с диагнозом «ВПС, правосторонняя пневмония, кардит (?)». Проведен курс терапии внутривенным иммуноглобулином. Выписан с улучшением общего состояния, вес при выписке 3550 г.

В схеме лечения применяли дигоксин (0,018 мг $\times$ 2 раза/сут); верошпирон (6 мг $\times$ 2 раза/сут); левокарнитин, гопантеновую кислоту, витамин D₃ (500 ME).

С целью верификации диагноза и коррекции схемы терапии в возрасте 5 мес ребенок направлен в кардиологическое отделение НЦЗД с диагнозом «Дилатационная кардиомиопатия». Масса тела при поступлении 4640 г, длина 64 см. Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено симптомами ХСН 2Б-А ст. (одышка, тахикардия, гепатомегалия, артериальное давление на руках 120–128/60 мм рт. ст., на ногах не определяется). В биохимическом анализе крови: концентрация NT proBNP 6482 пг/мл (норма до 200 пг/мл). По результатам обследования поставлен диагноз: «ВПС: коарктация аорты, открытый артериальный проток. ХСН 2Б-А ст.» При оценке нутритивного статуса показатели Z-scores: рост/возраст — -0,57; вес/возраст — -3,88; вес/рост — -5,04; ИМТ/возраст — -4,89, что соответствует острой тяжелой вторичной недостаточности питания (рис. 1).

Суточный объем питания при поступлении в клинику — 500–545 мл (детская молочная смесь — 240–285 мл, творог детский — 180 г, каша на смеси — 80 мл). Энергетическая ценность рациона составила 400 ккал/сут, или 86,2 ккал/кг в сут (при потребности 600 ккал/сут), белок — 21 г/сут (4,5 г/кг массы тела).

Ребенку была назначена комплексная терапия, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дигоксин, антагонисты минералокортикоид-

Таблица 3. Химический состав и энергетическая ценность смеси Инфатрини

Компонент	Пищевая ценность на 100 мл
Энергетическая ценность, ккал	101
Белок (эквивалент), общий, г	2,6
• белок молочной сыворотки, г	1,6
• казеин, г	1,0
Жиры, г	5,4
• линолевая кислота, мг	790
• α -линолевая кислота, мг	139
• арахидоновая кислота, мг	17,7
• докозагексаеновая кислота, мг	17,6
• соотношение n_6/n_3	5
Углеводы, г	10,3
Сахара, г	5,7
• лактоза, г	5,2
• полисахариды, г	4,4
Пищевые волокна, г	0,6
Нуклеотиды, г	4,3
Осмолярность, мОсмоль/л	305

ных рецепторов, диуретики, калия и магния аспаргинат, пентоксифиллин. Учитывая тяжесть состояния, потребовавшую ограничение суточного объема жидкости (питания) до 2/3 от возрастной потребности, низкую калорийность рациона питания, выраженную нутритивную недостаточность, ребенку была назначена указанная лечебная смесь в объеме 600 мл/сут (130 ккал/кг в сут). За время пребывания в отделении (2 нед) на фоне нутритивной поддержки и проводимого лечения отмечена стабилизация состояния; прибавка в массе тела составила 540 г. Пациент переведен в кардиохирургический центр, где ему была проведена радикальная коррекция порока (резекция коарктации аорты с наложением анастомоза конец-в-конец, перевязка открытого артериального протока). Во время пребывания в кардиохирургическом стационаре и после выписки по месту жительства ребенок продолжал получать назначенные лекарственные средства, лечебную смесь, продукты прикорма.

При катamnестическом обследовании в возрасте 1 года 5 мес состояние пациента удовлетворительное, признаков ХСН нет. Масса тела 10 кг, рост 81 см. При оценке нутритивного статуса Z-scores: рост/возраст — -0,08, вес/возраст — -0,78, вес/рост — -0,91, ИМТ/возраст — -0,99. Это соответствует средневозрастным стандартам (см. рис. 1).

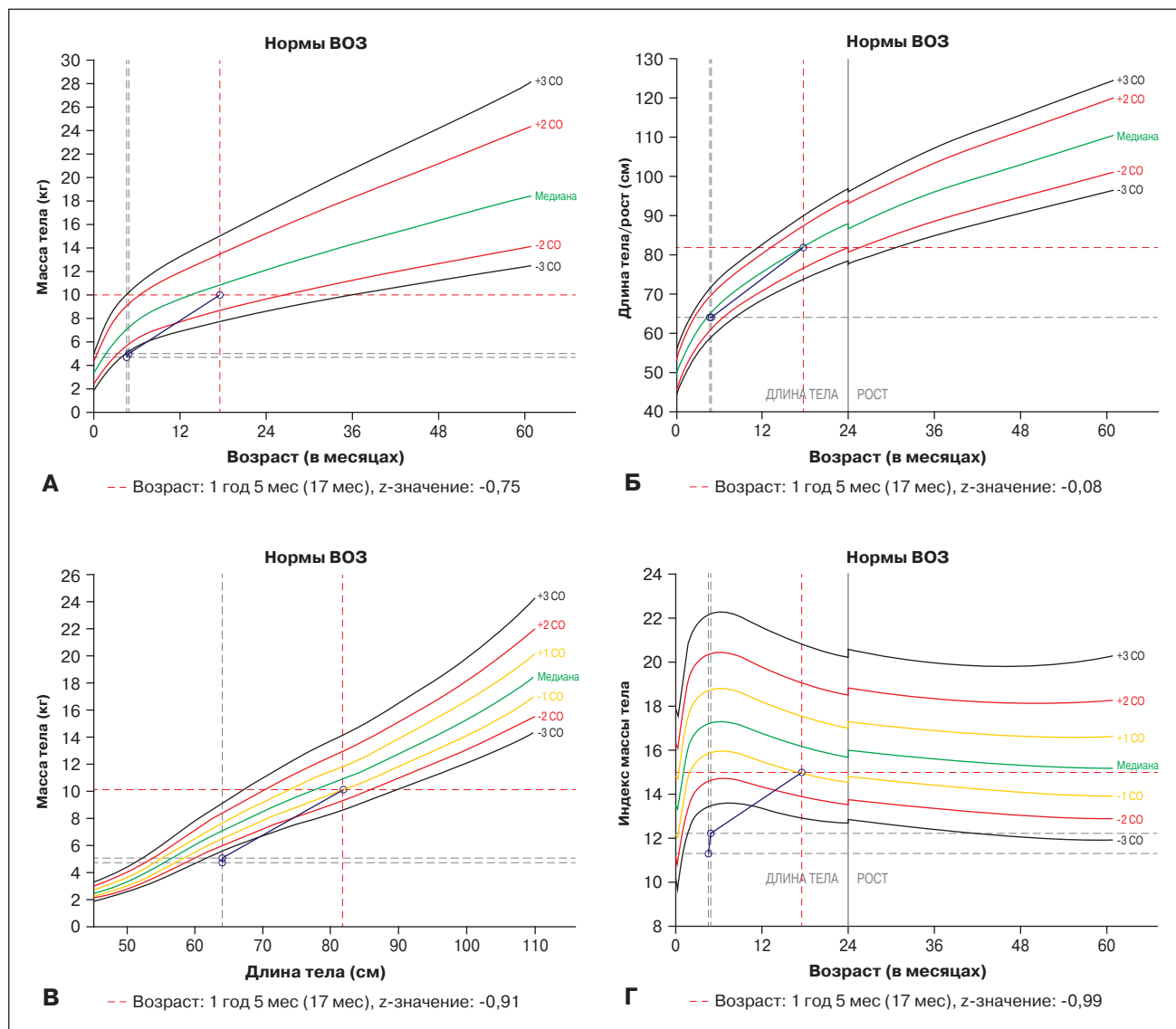
Приведенное выше клиническое наблюдение пациента с ВПС, осложненным ХСН, демонстрирует высокую эффективность нутритивной поддержки за счет использования жидкого высокобелкового высококалорийного продукта. Улучшение нутритивного статуса ребенка стало важным этапом его подготовки к оперативному лечению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о хронических расстройствах питания у детей

Существует несколько терминов для определения хронического расстройства питания у детей. В отечественной педиатрии для детей первых 2–3 лет жизни пользуются понятием «гипотрофия», которая характеризуется дефицитом массы тела по отношению к длине (росту) и возрасту, а также нарушением обмена веществ

Рис. 1. Антропометрические показатели пациента Е. при поступлении (в 5 мес, крайние левые значения), после коррекции питания (через 2 нед) и через 1 год (в 1 год 5 мес, крайние правые значения)



Примечание.

А — соотношение «Масса тела/возраст», Б — соотношение «Длина тела/возраст», В — соотношение «Масса тела/рост», Г — соотношение «ИМТ/возраст»

(истощением запасов жиров и углеводов, повышенным расходом белка, дефицитом витаминов и минеральных веществ). Патогенез гипотрофии определяется заболеванием, на фоне которого она развивается. Однако диагноз «Гипотрофия» отражает лишь дефицит массы тела и не учитывает возможную задержку роста, которая служит признаком хронической питательной недостаточности [13].

По предложению объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ по вопросам питания с 1961 г. большинство клинических форм недостатка питательных веществ у детей определяется термином «белково-энергетическая недостаточность». В соответствии с определением экспертов ВОЗ, недостаточность питания — это дисбаланс между поступающими нутриентами и энергией и потребностью в них организма для обеспечения жизнедеятельности, роста и специфических функций [13–15]. Однако термин «белково-энергетическая недостаточность» предполагает только выраженный дефицит поступления пищевых веществ. При этом не учитываются недоста-

точное их усвоение, а также повышенные потребности больных детей и возникающий дефицит микронутриентов [4, 13, 14].

На наш взгляд, оба используемых термина имеют недостатки, в связи с чем для подобных состояний целесообразно использовать термины «недостаточность питания», «нутритивная недостаточность», «питательная недостаточность» [4]. В 2013 г. Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) предложило расширенное понятие недостаточности питания как дисбаланса между потребностью в пищевых веществах и их потреблением, приводящего к совокупному дефициту энергии, белка и микронутриентов, который может негативно повлиять на рост, развитие и иметь другие существенные последствия [15, 16]. По этиологии недостаточность питания бывает первичной (связанной с дефицитом потребления нутриентов) или вторичной (обусловленной наличием заболеваний), по длительности течения — острой или хронической, по степени тяжести — легкой, умеренной и тяжелой.

Механизм развития недостаточности питания у детей с хронической сердечной недостаточностью

По современным представлениям, в основе прогрессирования ХСН любой этиологии лежит процесс сердечно-сосудистого ремоделирования, тесно связанный с активацией нейрогормональных систем организма больного (симпатикоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой) [10, 17]. У пациентов с ХСН резко снижается физическая активность, появляется слабость, одышка, ортопноэ, кашель. В дальнейшем возникает бессонница, вызываемая хронической нехваткой кислорода. При прогрессировании ХСН на фоне нарушенного всасывания жиров и белков в кишечнике развивается синдром застойной энтеропатии, что способствует появлению упорных диарей и истощению больного. У детей с ХСН III–IV функционального класса происходит выраженная структурная перестройка слизистой оболочки тонкой кишки в виде повышенного отложения коллагена, увеличения толщины стенки, суб- и атрофии ворсинок [18]. Структурные изменения тонкой кишки влекут за собой функциональные нарушения, выражающиеся в снижении интенсивности всасывания основных пищевых веществ и микронутриентов, что часто характеризуется диспептическими расстройствами (снижение аппетита, тошнота, отрыжка, диарея) [8, 10, 16]. Вместе с тем больные с ХСН часто имеют повышенную массу тела, обусловленную гидростатическими отеками, при этом сниженную массу мышечной ткани, а также нормальную массу тела при сниженном общем физическом развитии [10, 17].

Дети с ХСН отличаются более низкими показателями нутритивного статуса, чем дети без нарушения гемодинамики [19]. На фоне ХСН вследствие высокой утомляемости и слабости, сниженного аппетита (вплоть до анорексии) ребенок не получает положенный по возрасту объем питания [17, 12, 20]. Однако признаки недостаточности питания нередко отмечают и у пациентов с менее выраженным нарушением самочувствия и достаточным поступлением пищи [12, 19]. Это позволяет предположить, что в развитии данного состояния большую роль играют повышенные энергозатраты, потери питательных веществ, или же присутствуют оба этих фактора. Увеличение энергетических затрат в покое связано с необходимостью поддержания функционирования миокарда и дыхательной мускулатуры, обеспечения базовых метаболических функций, поддержания терморегуляции. Энергетические затраты на поддержание этих функций при сердечной недостаточности резко возрастают [5, 7, 21], а при физической активности могут превышать таковые у соответствующих по возрасту здоровых детей до 2,5 раз [12, 21].

Следует отметить, что недостаточность питания развивается постепенно и становится видимой при высоких классах ХСН (III–IV). При этом в связи с ограничением объема поступающей жидкости возникает проблема адекватного восполнения энергетических потерь, что чрезвычайно актуально у детей первого года жизни [10, 18].

Причина, лежащая в основе задержки физического развития (роста и веса) при ХСН, нередко связана с персистирующим течением гемодинамических расстройств, на фоне прогрессирования которых у таких детей возникают повышенные метаболические потребности, снижается количество потребляемой пищи, отмечается мальабсорбция важных питательных веществ. Длительное нарушение нутритивного статуса, помимо задержки роста, может приводить к нарушениям функционирования практически всех органов и систем организма; при этом

многие из таких последствий обратимы лишь частично. Нарушения роста ребенка, вызванные непосредственно негативными проявлениями ХСН, в свою очередь могут приводить к дальнейшим осложнениям, которые напрямую или опосредованно влияют на функцию сердца, запустив порочный замкнутый круг (рис. 2) [22].

Этиология ХСН у детей различна, принципиально она отличается от таковой у взрослых и зависит от возраста. Наиболее частыми причинами развития ХСН у детей раннего возраста являются ВПС, а без наличия структурных аномалий сердца — кардиомиопатии [18]. При этом ВПС занимают первое место в структуре причин смерти, связанной с пороками развития.

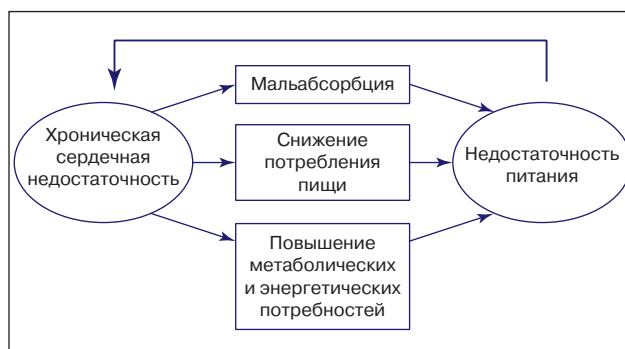
Задержка роста и дефицит массы тела являются характерными признаками болезни у детей с ВПС [23]. И хотя большая часть из них при рождении имеют нормальную для своего гестационного возраста массу тела (внутриутробная задержка роста отмечается только у 6% детей с ВПС), уже в раннем возрасте по мере прогрессирования гемодинамических нарушений развивается значительная задержка массо-ростовых показателей [23]. При этом риск развития недостаточности питания и повышения энергетических потребностей зависит от анатомии и степени тяжести порока сердца [19].

Распространенность недостаточности питания среди детей с ВПС варьирует в широких пределах — от 27 до 90%. Наиболее тяжело проявляют себя ВПС с единственным желудочком, высокой легочной гипертензией — так называемые синие пороки [24]. В исследовании, включавшем 150 детей, находившихся на лечении в стационаре, острая или хроническая недостаточность питания была выявлена у 70% больных с цианозом и/или ХСН по сравнению с 30% в группе пациентов без признаков нарушения гемодинамики [20, 22].

Прогресс в технологии подготовки к оперативному вмешательству и ведению детей после хирургической коррекции порока привел, с одной стороны, к снижению летальности в послеоперационном периоде, с другой — к повышению инвалидизации [22, 25, 26]. После проведения хирургической коррекции порока проблема недостаточности питания не исчезает, а, напротив, продолжает создавать трудности в достижении оптимального исхода [22, 27, 28].

Кардиомиопатии у детей представляют собой группу редких тяжелых заболеваний сердечной мышцы, которые сопряжены с высоким риском инвалидизации и наступления смерти. Болезни этой группы сопровождаются задержкой роста различной степени выраженности и недостатком массы тела [22]. Частота

Рис. 2. Порочный замкнутый круг развития недостаточности питания при хронической сердечной недостаточности. Адаптировано из [22]



встречаемости кардиомиопатии составляет примерно от 1,13 до 1,24 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 18 лет, при этом наибольшие значения показателя регистрируют среди детей в возрасте до 1 года [22]. Кардиомиопатии оказываются причиной 50% всех случаев трансплантации сердца у детей [22, 29]. Примерно 1/3 пациентов, которым диагноз был поставлен на первом году жизни, погибают в течение года. Пятилетняя выживаемость среди детей, переживших первый год жизни, составляет 85% [22, 30]. В недавнем международном исследовании, проведенном в Бразилии, при наблюдении за 165 детьми с идиопатической ДКМП в период времени с 1979 по 2003 г. установлена положительная и независимая корреляция между Z-score массы тела и выживаемостью [22, 31].

Недостаточность питания у детей с ХСН необходимо предотвращать, а не рассматривать ее как ожидаемое осложнение. Независимо от этиологии ХСН при должном наблюдении, проведении коррекции питания с использованием специализированных продуктов нормализация нутритивного статуса не только сопровождается улучшением показателей роста и развития ребенка, но и оптимизирует исходы лечения [19, 25, 26].

Основная идея современной тактики ведения пациентов с ХСН любой этиологии предусматривает разработку комплексных мер терапевтического воздействия. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, медикаментозное лечение ХСН представляет собой важную составляющую, однако игнорирование врачами немедикаментозных методов терапии (режим, диета, образ жизни) затрудняет достижение конечного успеха и снижает эффективность лечебных мероприятий [16]. В связи с этим нутритивный статус детей с ХСН необходимо оценивать на момент первичного обращения, а затем через регулярные интервалы времени. Частота оценки должна определяться на основании возраста, динамики клинического состояния и возможного риска развития нутритивных осложнений. При оценке физического развития важно учитывать и показатель массы тела, и роста, т.к. при длительно текущих заболеваниях может развиваться их сочетанный дефицит. Для анализа полученных данных (масса тела, рост, ИМТ) рекомендуется использовать отклонения индивидуальных показателей (Z-scores), поскольку современная классификация недостаточности питания основывается на величине этих значений (см. табл. 2) [32].

Коррекция недостаточности питания у детей с хронической сердечной недостаточностью

Тактика диетологического лечения зависит от этиологии и степени недостаточности питания. Коррекция рациона проводится с учетом общего состояния ребенка, наличия основной и сопутствующей патологии, фактиче-

ского питания, потребностей в макронутриентах и энергии, функционального состояния органов пищеварения [4].

Отставание роста и веса от общепринятых стандартов для возраста и пола у пациентов с ХСН может как усиливать нарушение сердечной функции, так и являться ее результатом. Дети с различными стадиями ХСН, которая повышает основные энергетические затраты, нуждаются в дополнительных калориях для обеспечения нормального роста и развития. Оптимальное потребление калорий обычно оценивают от 120 до 140% от энергетических потребностей для соответствующего возраста и пола. Если энергетические потребности здоровых грудных детей составляют около 110–120 ккал/кг массы тела, то при ХСН происходит их увеличение до 160 ккал/кг, а достижение такого уровня невозможно без включения в рацион специализированных продуктов с повышенной энергетической ценностью [19].

Ограничение жидкости и соли является важным лечебным фактором, в особенности в период декомпенсации сердечной деятельности. В рекомендациях по ведению детей с ХСН часто отмечают, что диета с высоким содержанием соли может оказывать негативное влияние на течение болезни из-за перегрузки жидкостью и усиливать/провоцировать декомпенсацию [8, 10, 33]. Сокращение потребления соли, помимо предотвращения обострений сердечной недостаточности, снижает дозы необходимой диуретической терапии.

Нутритивная поддержка должна рассматриваться как часть комплексного лечения детей с сердечной недостаточностью и обеспечивать достаточное поступление энергии и белка не только для предотвращения, но и коррекции имеющегося дефицита нутриентов, что подтверждается результатами приведенного выше клинического наблюдения. Организация лечебного питания должна начинаться с раннего выявления детей с риском развития нутритивной недостаточности среди пациентов с ХСН. С этой целью предложено использовать скрининговые анкеты-опросники, которые позволят не только определять группы риска по развитию недостаточности питания в стационаре, но и устанавливать тактику наблюдения за пациентами [4]. Так, скрининговая шкала STRONGkids включает субъективную клиническую оценку, учитывает ограничение поступления и потери питательных веществ, заболевания высокого риска, прибавку массы тела в течение последних недель и месяцев. По результатам опроса пациента и в зависимости от суммы баллов оценивают риск и необходимость проведения нутритивной поддержки (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивная поддержка детей с недостаточностью питания на фоне врожденных пороков сердца и кардиомиопатий — необходимый компонент комплекса

Таблица 4. Оценка риска развития недостаточности питания с помощью вопросника STRONGkids и показания для нутритивной поддержки

Баллы	Риск	Риск питательной недостаточности и необходимость нутритивной поддержки
		Поддержка и контроль
4–5	Высокий	Консультация врача-диетолога, индивидуальная нутритивная поддержка с использованием специализированных смесей для энтерального питания, контроль ее эффективности
1–3	Средний	Обсуждение необходимости нутритивной поддержки с врачом-диетологом. Взвешивание 2 раза/нед, повторная оценка риска через 1 нед
0	Низкий	Отсутствует необходимость в нутритивной поддержке. Взвешивание 1 раз в 2 нед, оценка риска через 1 нед

терапевтических мероприятий для подготовки пациентов к операции, который позволяет улучшить течение и прогноз заболевания. Эффективность коррекции недостаточности питания у детей с хронической сердечной недостаточностью невозможна без адекватного и динамического контроля состояния нутритивного статуса.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Нутриция Эдванс».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сковрцова ВА, Нетребенко ОК, Боровик ТЭ. Нарушения питания у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2011;1:36–41.
2. Kliegman MR. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders. 2007. Ch. 43. P. 170–179.
3. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1):64–70.
4. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. ТЭ Боровик, КС Ладодо. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА. 2015. 720 с.
5. Бирюкова СР. Нутритивная поддержка детей от 0 до 3 лет с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2013. 24 с.
6. Сковрцова ВА, Боровик ТЭ, Баканов МИ, Мигали АВ, Степанова ТН, Басаргина ЕН, Кузнецова ЛМ. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):119–125.
7. Vaughan JF, Fuchs G. Identification and Management of Acute Malnutrition in Hospitalized Children (Developed Country Perspective). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 [Epub. ahead of print].
8. Басаргина ЕН. Кардиомиопатии у детей, сопровождающиеся синдромом хронической сердечной недостаточности. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2003. 46 с.
9. Ольбинская ЛИ, Игнатенко СБ. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2000;8:22–27.
10. Басаргина ЕН, Леонтьева ИВ, Котлукова НП, Ковалёв ИА, Шарыкин А.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации. М. 2010. 80 с.
11. Jessie M. Hulst, Henrike Zwart, Wim C. Hop, Koen F.M. Joosten. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2010;29:106–111.
12. Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, Berezin S, Glassman MS, Medow CM, Fish BC, Newman LJ. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics*. 1990;86:368–373.
13. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. М. 2011. 68 с.
14. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. ВА Тутельяна, ИЯ Коня. 3-е изд. перераб. и доп. М.: МИА. 2013. 744 с.
15. de Onis M, Monteiro C, Akre J, Glugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull World Health Organ*. 1993;71(6):703–712.
16. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, Monczka JL, Plogsted SW, Schwenk WF. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481.
17. Школьникова МА, Алексеева ЕИ. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. М. 2011. С. 242–272.
18. Костюкевич ОИ, Морфологические изменения тонкой кишки и нутритивная поддержка больных с хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2004. 24 с.
19. Vichayavilas PE, Skillman HE, Krebs NF. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. Nutrition in Congenital Heart Disease: Challenges, Guidelines and Nutritional Support. 2013. Ch. 169. P. 3201–3212.
20. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1098–1102.
21. Ackerman IL, Karn CA, Denne SC, Ensing GJ, Leitch CA. Total but not resting energy expenditure is increased in infants with ventricular septal defects. *Pediatrics*. 1998;102(5):1172–1177.
22. Miller TL, Neri D, Extein J, Somarriba G, and Strickman-Stein N. Nutrition in Pediatric Cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;24(1):59–71.
23. Magalhaes Monteiro FP, Leite de Araujo T, de Oliveira Lopes MV, Resende Chaves DB, Beltrao BA, de Sousa Costa AG. Nutritional status of children with congenital heart disease. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012;20(6):1024–1032.
24. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):672–680.
25. Jacobs JP, Wernovsky G, Elliott MJ. Analysis of outcomes for congenital cardiac disease: can we do better? *Cardiol Young*. 2007;2:145–158.
26. Tchervenkov CI, Jacobs JP, Bernier PL, Stellin G, Kurosawa H, Mavroudis C, Jonas RA, Cicek SM, Al-Halees Z, Elliott MJ, Jatene MB, Kinsley RH, Kreutzer C, Leon-Wyss J, Liu J, Maruszewski B, Nunn GR, Ramirez-Marroquin S, Sandoval N, Sano S, Sarris GE, Sharma R, Shoeb A, Spray TL, Ungerleider RM, Yangni-Angate H, Ziemer G. The improvement of care for paediatric and congenital cardiac disease across the world: a challenge for the World Society for Pediatric and Congenital Heart Surgery. *Cardiol Young*. 2008;18(Suppl.2):63–69.
27. Grantham-McGregor SM, Walker SP, Chang S. Nutritional deficiencies and later behavioural development. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(1):47–54.
28. Sables-Baus S, Kaufman J, Cook P, da Cruz EM. Oral feeding outcomes in neonates with congenital cardiac disease undergoing cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2012;22(1):42–48.
29. Boucek MM, Faro A, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourth official pediatric report-2000. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(1):39–52.
30. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J*. 1994;72(3):246–250.
31. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR. The impact of malnutrition on idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):211–216.
32. Стандарты ВОЗ роста ребенка, основанные на длине тела, росте, весе и возрасте. *Acta Paediatrica*. 2006;450:76–85.
33. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379–491.

И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, Ю.А. Дмитриева, В.И. Свинцицкая

Российская медицинская академия последилового образования, Москва, Российская Федерация

Вкусовые предпочтения у детей раннего возраста: что их определяет?

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, заслуженный врач России, почетный профессор НЦЗД, главный педиатр ЦФО РФ

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 14.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Грудное молоко — лучшее питание для ребенка первого года жизни. Для успешного перехода от кормления грудным молоком или смесью к введению продуктов прикорма ребенку необходимо научиться воспринимать вкус новой пищи, которую ему предлагают. Нами было оценено вкусовое восприятие продуктов прикорма у 30 детей в возрасте от 4 до 12 мес жизни, которые были разделены на 3 группы в зависимости от вводимого продукта прикорма. Период наблюдения составил 30 сут. Учет восприятия новых продуктов прикорма проводили на основании оценки эмоционального статуса ребенка и переносимости продукта прикорма. В результате, в первой группе детей отказ от приема овощного прикорма (брокколи, кабачок) был отмечен до $4,1 \pm 0,94$ сут от начала введения продукта. Кишечные колики и нарушения характера стула отмечены у 2 (16,6%) детей этой группы, но при повторном осмотре младенцев они не были зарегистрированы. Во второй группе положительное восприятие безмолочной гречневой каши, обогащенной ω_3 -полиненасыщенными жирными кислотами, наблюдали начиная с $3,0 \pm 0,97$ сут от начала ее введения. В этой группе у 1 (8,3%) ребенка зафиксировано срыгивание и у 2 (16,6%) — изменение характера стула. Через 2 нед нарушение характера стула сохранялось у 1 (8,3%) ребенка. В третьей группе дети, начиная со 2-го дня приема мясного пюре, ели этот продукт с удовольствием, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не зарегистрировано. Таким образом, исследуемые продукты прикорма имеют хороший вкус, гипоаллергенный сбалансированный состав и позволяют разнообразить рацион детей раннего возраста.

Ключевые слова: вкусовые предпочтения, прикорм.

(Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А., Свинцицкая В.И. Вкусовые предпочтения у детей раннего возраста: что их определяет? Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 706–709. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1480)

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко является лучшим питанием для ребенка первого года жизни, однако в 4–6-месячном возрасте необходимо вводить прикорм. Часто у родителей возникают трудности при введении продуктов прикорма, когда ребенок знакомится с новым вкусом [1]. Изначально детям нравятся продукты со сладким вкусом. В дальнейшем формирование вкуса зависит от ранее приобретенных вкусовых предпочтений. Так, в исследовании L. Cooke и соавт. (2003) принимали участие дети в возрасте от 2 до 6 лет. Авторы показали большее предпочтение детьми этого возраста молочных продуктов и кондитерских изделий. Отказ от введения новых овощей, фруктов и мяса наблюдался чаще [2].

Предпочтение к сладкому вкусу формируется в период внутриутробного развития ребенка. К 6-му мес гестации вкусовой анализатор плода достаточно сформирован для того, чтобы воспринимать различные вкусы и передавать информацию в головной мозг, влияя на поведение ребенка. Самые первые исследования по определению восприятия вкуса у плода были проведены в 70-х гг. XX в. A.W. Liley в 1972 г. показал, что изменение частоты глотательных движений плода зависит от характера вводимых в состав амниотической жидкости растворов. Автор обнаружил учащение глотательных движений у плода при введении сладких растворов и, наоборот, замедление — при воздействии горького вкуса [3]. G.K. Beauchamp и соавт. (2011) показали

I.N. Zakharova, N.G. Sugyan, Yu.A. Dmitrieva, V.I. Svintsitskaya

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

Taste Preferences in Infants: What Defines Them?

Breast milk is the best food for a baby of the first year of life. To pass successfully from feeding by breast milk or formula to the introduction of complementary food, a child needs to learn to perceive the taste of new products offered to him. We have evaluated mouthfeel of complementary food in 30 children aged between 4 and 12 months of life, which were divided into 3 groups according to the administered complementary food. The observation period was 30 days. The accounting of the perception of new complementary food was carried out basing on the assessment of the child's emotional status and tolerability of the complementary food product. As a result, in the first group of children the refusal of the vegetable intake (broccoli, squash) occurred to 4.1 ± 0.94 days from the start of the product administration. Intestinal colic and defecation disorders were observed in 2 (16.6%) children of this group, but they were not registered after the re-examination of infants. In the second group, the positive perception of buckwheat dairy-free porridge rich in ω_3 polyunsaturated fatty acids was observed ranging from 3.0 ± 0.97 days from the start of its administration. In this group 1 (8.3%) child responded by the appearance of possetting and 2 (16.6%) — by defecation disorders. After 2 weeks 1 (8.3%) child still had defecation disorders. In the third group, children, starting from the 2nd day of the intake of pureed meat, ate this product with pleasure, disorders of the gastrointestinal tract have not been reported. Thus, studied complementary food has a good taste, hypoallergenic balanced composition and allows to diversify the diet of infants.

Key words: taste preferences, complementary food.

(For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A., Svintsitskaya V.I. Taste Preferences in Infants: What Defines Them? Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 706–709. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1480)

влияние рациона питания матери во время беременности на формирование вкуса у ребенка в последующем. Оказалось, что ребенок раннего возраста отдает большее предпочтение тем продуктам прикорма, которые употребляла женщина во время беременности. Авторы пришли к выводу, что амниотическая жидкость приобретает вкус продуктов, которые употребляет беременная, тем самым эти вкусы ощущает ребенок внутриутробно [4].

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что даже недоношенные младенцы уже в первые часы жизни способны по-разному реагировать на различные вкусы. В работах E. Tatzert (1985) и T.R. Maone (1990) показано, что недоношенные младенцы, родившиеся в период между 33-й и 40-й нед внутриутробного развития, начинают сосать соску, подслащенную сахарозой, с большим удовольствием, нежели чем при введении им воды [5, 6]. В течение нескольких часов после рождения новорожденные могут дифференцировать различную степень сладости и с удовольствием сосут сладкую воду по сравнению с обычной. Когда сладкий раствор попадает в полость рта, младенцы расслабляют лицо, иногда у них появляется улыбка [7].

На формирование вкусовых предпочтений ребенка оказывает влияние характер его вскармливания в течение первых месяцев жизни. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, предпочитают те продукты прикорма, которые мать ела в период кормления грудью [8, 9]. C.A. Forestell, J.A. Mennella (2007) провели оценку влияния грудного вскармливания и пищевого опыта младенцев на формирование их вкусовых предпочтений. 45 детей раннего возраста, включенных в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от характера вскармливания. Если женщина в период кормления грудью предпочитала разнообразные фрукты, то в будущем ребенку нравился вкус этих фруктов, чего не было отмечено у детей, находящихся на искусственном вскармливании [9].

На формирование вкусовых предпочтений при искусственном вскармливании может оказать влияние вкус используемой смеси. Доказано, что дети, которые на первом году жизни получали смесь на основе гидролизата белка, в будущем отдают предпочтение продуктам, вкус которых напоминает вкус гидролизата белка, т.е. с большим удовольствием едят горькие и кислые продукты [10].

Благодаря сладкому вкусу во рту можно даже притупить ощущение боли у детей [11], поскольку он может стимулировать опиоидные рецепторы. Способность сладкого вкуса действовать в качестве обезболивающего средства была исследована у недоношенных и доношенных новорожденных. Ученые пришли к выводу, что сладкий вкус является эффективным в снижении восприятия спонтанной боли, и, следовательно, продолжительности плача как у доношенных, так и у недоношенных детей, что стало использоваться при проведении ими болезненных процедур (венепункций или внутримышечных инъекций) [12]. В другом исследовании показан анальгезирующий эффект сладкого вкуса при изучении продолжительности удержания рук в холодной воде. Дети держали руки в холодной воде дольше, если их в это время кормили сладкими продуктами [13].

В отличие от отчетливой реакции младенца на сладкий, кислый и горький вкусы, значимого ответа при введении новорожденным соленых растворов исследователями отмечено не было. В работе J. Menella и соавт. (1996) доказано, что реакция ребенка на соленое является характерным примером изменения вкусового восприятия с возрастом [14]. Авторы продемонстрировали, что предпочтение соленым растворам перед простой водой младенцы начинают отдавать только к 4 мес жизни, при этом максимально выраженная реакция отмечается в период с 4 до 6 мес.

С одной стороны, появление реакции на соленые растворы к концу первого полугодия жизни может отражать процесс созревания периферических и центральных механизмов восприятия вкуса, с другой — не исключает возможности влияния первого опыта знакомства с соленым вкусом в этом возрасте на формирование предпочтения к нему в дальнейшем. По сравнению со сладким вкусом, восприятие соленого новорожденными, в отличие от взрослых, более сложное. Дети предпочитают значительно более высокие концентрации соли [15]. Тем не менее новорожденные, как правило, не реагируют на умеренные концентрации соли. Ощущение соленого вкуса развивается позже, возможно, в 2–6 мес [16]. Вкусовое восприятие соленого также зависит от предпочтений матери во время беременности [17], но оно более изменчиво, чем от сладкого. Предпочтение соленого вкуса в возрасте 4 мес было выше у детей, матери которых во время беременности страдали тяжелым токсикозом, а именно утренней рвотой, по сравнению с детьми, чьи матери не страдали токсикозом или имели легкие его проявления [18]. Позже исследователи установили прямую корреляцию между степенью выраженности токсикоза во время беременности и предпочтения соленого вкуса детьми. Более длительное наблюдение за детьми показало, что подростки потребляют больше соли, если в раннем возрасте у них имел место синдром срыгивания или диарейный синдром [19].

В 2001 г. в США провели оценку формирования вкусовых предпочтений младенцев на первом году жизни. В исследование были включены дети раннего возраста, которым вводили новый незнакомый продукт прикорма, и осуществляли оценку отношения младенцев к новому продукту, в частности к моркови. Первый этап наблюдения составил 9 дней. За этот период младенцы первой группы получали морковь, второй — овощной прикорм картофель, а в рацион младенцев третьей группы ежедневно вводили новые продукты прикорма. Таким образом, к 9-м сут рацион младенцев третьей группы отличался от остальных разнообразием продуктов прикорма. На втором этапе наблюдения всем детям предлагался овощной прикорм морковь. Дети первой и третьей группы воспринимали морковь достаточно хорошо. Затем всем детям вводили совершенно незнакомый прикорм — мясное пюре. Установлено, что мясное пюре с удовольствием ели дети третьей группы, у которых с самого начала был разнообразный рацион питания [20].

Таким образом, формирование правильных вкусовых предпочтений зависит от соблюдения сроков введения прикорма и включения разнообразных продуктов в рацион ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

На клинической базе кафедры педиатрии РМАПО (амбулаторно-поликлинический центр № 133 г. Москвы) было проведено исследование, целью которого являлась оценка вкусового восприятия продуктов прикорма у детей раннего возраста. В качестве продуктов прикорма в данном исследовании использовали продукты компании Heinz: «Гречневая кашка с Омегой-3», овощные пюре «Кабачки», «Брокколи», мясные пюре «Телятинка», «Нежная индеечка».

В исследование были включены здоровые доношенные дети в возрасте от 4 мес до 1 года с нормальными массо-ростовыми показателями, находящиеся на грудном, смешанном или искусственном вскармливании, которым нужно было вводить продукт прикорма. Детей разделили на 3 группы в зависимости от продукта прикорма. В первую группу вошли 12 детей (средний возраст $4,94 \pm 0,19$ мес), которым в качестве прикорма было предложено овощное пюре (кабачок, брокколи). 12 детей

второй группы (средний возраст $5,04 \pm 0,2$ мес) получали безмолочную гречневую кашу с ω_3 -полиненасыщенными жирными кислотами. В третью группу вошли 10 детей (средний возраст $7,06 \pm 0,30$ мес), которым давали мясное пюре (индейка, нежная телятинка).

Период наблюдения составил 30 сут, в течение этого времени запрещалось введение любых других новых продуктов прикорма.

Критериями невключения в исследования были наличие острой инфекционной патологии; прием других продуктов прикорма перед включением в настоящее исследование и одновременное участие в другом клиническом исследовании. Критерии исключения из исследования — индивидуальная непереносимость, аллергические реакции на введение продукта прикорма; желание родителей прекратить участие ребенка в настоящем исследовании.

Исследование предусматривало не менее 3 визитов пациентов к врачу за период наблюдения.

Первый визит — скрининговый. Проводили сбор анамнеза, осмотр и оценку общего состояния ребенка для принятия решения о соответствии пациента критериям включения в исследование. После подписания родителями ребенка информированного согласия осуществляли выдачу продукта прикорма и специально разработанной анкеты для оценки восприятия нового продукта и заполнения ее родителями.

Второй визит — контрольный — осуществлялся на 10–14-е сут: детей осматривали с целью оценки переносимости нового продукта.

Третий визит производился на 30-й день: детей осматривали повторно, осуществляли антропометрию и оценку состояния желудочно-кишечного тракта.

Вводить прикорм рекомендовали обычным образом, начиная с 1 ст.л., постепенно доводя объем до 200 г. Введение продукта прикорма продолжали до 3–4 последовательных отказов ребенка от него.

Оценку восприятия новых продуктов прикорма проводили на основании:

- эмоционального статуса ребенка (по шкале от 0 до 5 баллов) сразу после кормления (реакция ребенка

на предметы, связанные с ритуалом кормления — вид тарелки, ложки, высаживание на стульчик, к столу для кормления);

- сроков восприятия нового продукта — выражение радости или неприятия на лице ребенка на основании ежедневной оценки матери в индивидуальной карте;
- переносимости продукта (аллергические реакции, появление симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта — срыгивания, кишечные колики, нарушение характера стула).

Результаты исследования оценивали на основании записей матери в индивидуальной карте, где они ежедневно отражали показатели восприятия и переносимости продукта прикорма, а также данных объективного осмотра врачом в 1-е и 30-е сут наблюдения.

Мы оценили сроки восприятия нового продукта прикорма на основании данных эмоционального статуса ребенка, а также переносимость продукта прикорма на основании аллергических реакций или функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

По результатам исследования установлено, что за период наблюдения во всех 3 группах эмоциональный статус детей, по данным матерей, был оценен высоко уже в 5-е сут приема прикорма (табл.).

В первой группе детей отказ от приема овощного прикорма был отмечен до $4,10 \pm 0,94$ сут от начала введения продукта. Кишечные колики и нарушения характера стула зафиксированы у 2 (16,6%) детей первой группы, но при повторном осмотре младенцев они зарегистрированы не были. Во второй группе положительное восприятие безмолочной гречневой каши, обогащенной ω_3 -полиненасыщенными жирными кислотами, наблюдали начиная с $3,0 \pm 0,97$ сут от начала ее введения. В этой группе у 1 (8,3%) ребенка отмечено появление срыгиваний и у 2 (16,6%) — изменение характера стула. Через 2 нед нарушение характера стула сохранялось у 1 (8,3%) ребенка. В третьей группе дети, начиная со 2-х сут приема мясного пюре, ели этот продукт с удовольствием, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не зарегистрировано. Необходимо отметить, что ни у одного ребенка не были отмечены аллергические реакции на фоне приема продуктов прикорма (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Родители во всем мире в той или иной степени обеспокоены кормлением своих детей. Так, в исследовании B.R. Carruth и соавт. при опросе матерей около 50% утверждали, что по крайней мере один из их детей плохо ест [21]. Беспокойство по поводу кормления своего ребенка возникает в период, когда начинается введение прикорма, и возникают трудности восприятия нового продукта. Существует несколько понятий, определяющих проблемы, связанные с введением новых продуктов прикорма. Например, неophobia — отказ от продуктов, которые являются новыми или неизвестными для ребенка. Проблема устраняется при повторных попытках знакомства ребенка с новым продуктом прикорма. Такой отказ разной степени выраженности наблюдают у всех

Рис. Оценка функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта на фоне введения прикорма

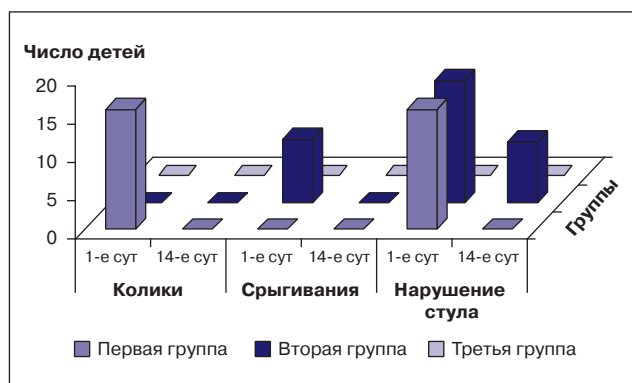


Таблица. Оценка степени восприятия продуктов прикорма в группах наблюдаемых детей

Продукт прикорма	Прибавка в весе, г	Эмоциональный статус, баллы			Восприятие продукта, сут
		1-е сут	5-е сут	10-е сут	
Овощное пюре	556	$3,0 \pm 0,54$	$4,0 \pm 0,31$	$4,0 \pm 0,77$	$4,10 \pm 0,94$
Гречневая каша	670	$3,72 \pm 0,54$	$4,18 \pm 0,46$	$4,0 \pm 0,52$	$3,0 \pm 0,97$
Мясное пюре	556	$3,65 \pm 0,46$	$4,0 \pm 0,42$	$4,75 \pm 0,16$	$2,71 \pm 1,10$

детей второго года жизни, решение проблемы — это повторные предложения [22]. В зарубежной литературе встречается понятие «picky eating», которое имеет непоследовательные определения и значения разными авторами в разных странах и включает в себя «разборчивые в еде», «дети со сниженным аппетитом» [23]. «Picky eating» не считается заболеванием, но требует внимания педиатров. Во избежание проблем с кормлением ребенка в будущем введение продуктов прикорма должно быть своевременным. В соответствии с Национальными рекомендациями и рекомендациями ESPGHAN [1], его следует начинать в возрасте от 4 до 6 мес при сохранении грудного вскармливания. Прикорм ребенку 1 года жизни должен осуществляться с использованием продуктов промышленного производства. В 2011 г. на кафедре педиатрии РМАПО (Москва) был проведен опрос педиатров и матерей детей раннего возраста с целью оценки предпочтения форм приготовления продуктов прикорма. Опрос педиатров показал, что около 50% рекомендуют использовать продукты прикорма промышленного изготовления, но этих рекомендаций придерживаются только 32% родителей [24].

По данным настоящего наблюдения, начиная с 4–5-х сут знакомства с новым продуктом, дети раннего

возраста с удовольствием едят их. Быстрее (на 2–3-е сут) происходит восприятие мясного пюре, несколько позже (на 1–2 дня) дети начинают с удовольствием есть овощное пюре. У некоторых детей (16,6%) появились функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта на фоне приема овощного пюре и гречневой каши, однако они носили временный характер, не требовали коррекции и самостоятельно купировались в течение 1-й нед. В группе, где вводили мясное пюре, не зарегистрировано нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Продукты прикорма хорошо переносились детьми и не вызывали у них аллергических реакций.

Таким образом, для формирования правильного пищевого поведения у младенцев необходимо помнить, что вкус у ребенка формируется еще во время беременности его матери. Питание беременной должно быть разнообразным и полноценным [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованные нами продукты прикорма имеют сбалансированный состав, приятный вкус и позволяют максимально разнообразить рацион питания ребенка раннего возраста. Эти продукты отличаются высоким качеством и безопасностью.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и статья спонсированы компанией Heinz.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*. 2008;46:99–110.
2. Cooke L, Wardle J, Gibson EL. The relationship between child food neophobia and everyday food consumption. *Appetite*. 2003;41:205–206.
3. Liley AW. Disorders of amniotic fluid. In: Pathophysiology of gestation. NS Assali (ed.). New York: Academic Press. 1972. Vol. 2. P. 157–206.
4. Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor Perception in human infants: development and functional significance. *Digestion*. 2011;83(Suppl.1):1–6.
5. Tatzert E, Schubert MT, Timischl W, Simbrunner G. Discrimination of taste and preference for sweet in premature babies. *Early Hum Dev*. 1985;12:23–30.
6. Maone TR, Mattes RD, Bernbaum JC, Beauchamp GK. A new method for delivering a taste without fluids to preterm and term infants. *Dev Psychobiol*. 1990;23(2):179–191.
7. Steiner JE, Glaser D, Hawilo ME, Berridge KC. Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25:53–74.
8. Sullivan SA, Birch LL. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics*. 1994;93:271–277.
9. Forestell CA, Mennella JA. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics*. 2007;120:1247–1254.
10. Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev*. 2002;68:71–82.
11. Blass EM, Watt LB. Suckling and sucrose induced analgesia in human newborns. *Pain*. 1999;83:611–623.
12. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, Ohlsson A. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2010;95:406–413.
13. Pepino MY, Mennella JA. Sucrose induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. *Pain*. 2005;119:210–218.

14. Menella JA, Beauchamp GK. The early development of human flavor preferences. In: Why we eat what we eat: The physiology of eating. ED Capaldi (ed.). Washington: American Psychological Association. 1996. P. 83–112.
15. Beauchamp GK, Moran M. Acceptance of sweet and salty tastes in 2 year old children. *Appetite*. 1984;5:291–305.
16. Beauchamp GK, Cowart BJ, Moran M. Developmental changes in salt acceptability in human infants. *Dev Psychobiol*. 1986;19:17–25.
17. Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp GK. Salty taste acceptance by infants and young children is related to birth weight: longitudinal analysis of infants within the normal birth weight range. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:272–279.
18. Crystal SR, Bernstein IL. Infant salt preference and mother's morning sickness. *Appetite*. 1998;30:297–307.
19. Crystal SR, Bernstein IL. Morning sickness: impact on offspring salt preference. *Appetite*. 1995;25:231–240.
20. Gerrish CJ, Menella JA. Flavor variety enhances food acceptance in formula fed infants. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1080–1085.
21. Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(1):57–64.
22. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JCG. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite*. 2008;50(2–3):181–193.
23. Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddlers: diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2002;11(2):163–183.
24. Захарова ИН., Мозжухина ЛИ., Дмитриева ЮА., Свинцицкая ВИ. Продукты прикорма промышленного производства в питании детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(6):127–130.
25. Захарова ИН., Боровик ТЭ, Подзолкова НМ, Коровина НА, Скворцова ВА, Скворцова МЮ, Дмитриева ЮА, Мачнева ЕБ. Особенности питания беременных и кормящих женщин. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2015. 61 с.
26. Захарова ИН., Дмитриева ЮА, Гордеева ЕА. От чего зависит формирование вкусовых предпочтений у младенцев? *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(6):69–74.

Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Э.Т. Амбарчян

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Особенности течения и профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НЦЗД

Адрес: Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1. тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 24.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста. Показана роль ферментов желудочно-кишечного тракта, бактериальных и грибковых агентов в его развитии. Приведены данные об особенностях дифференциальной диагностики болезней кожи с вовлечением аногенитальной области. Отмечены особенности проявлений псориаза с характерной инвертированностью кожного патологического процесса в младенческом возрасте. Освещены результаты клинических исследований эффективности и безопасности декспантенола в лечении пеленочного дерматита, озвучены основные принципы его профилактики.

Ключевые слова: пеленочный дерматит, декспантенол, новорожденные.

(Для цитирования: Мурашкин Н. Н., Материкин А. И., Епишев Р. В., Амбарчян Э. Т. Особенности течения и профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 710–713. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1481)

ВВЕДЕНИЕ

Пеленочный дерматит — это патологическое состояние кожи младенцев, возникающее периодически, в результате воздействия на кожу в области контакта с ней подгузника физических, химических, ферментативных и микробных факторов [1]. Этот термин используют при развитии островоспалительного ирритантного контактного дерматита, локализованного непосредственно в месте нахождения подгузника и/или пленок у детей младенческого возраста. Пеленочный дерматит — одно из самых распространенных болезненных состояний у

младенцев и детей младшего возраста, встречающееся у 7–35%, а по некоторым данным — у 50% детей в возрасте до 2 лет [2]: так, в США им страдают до 75% младенцев, в Японии — до 87%, в Италии — до 15% [3], в Иране — до 35% [4].

Дебют заболевания обычно происходит в возрасте 1 мес. Пик клинических проявлений, как правило, приходится на возраст 3 мес [5]. В течение длительного времени считали, что основной и единственной причиной развития пеленочного дерматита является аммиак, образующийся в результате жизнедеятельности микроорга-

N.N. Murashkin, A.I. Materikin, R.V. Yepishev, E.T. Ambarchyan

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of the Course and Prevention of Diaper Dermatitis in Newborns and Infants

The article presents current data on the peculiarities of the etiology and pathogenesis of diaper dermatitis in newborns and infants. The role of enzymes in the gastrointestinal tract, of bacterial and fungal agents in its development is showed. The data on peculiarities of the differential diagnosis of skin diseases involving the anogenital area is given. The peculiarities of psoriasis manifestation with typical inversion of skin pathological process in infancy are noted. The results of clinical studies on the efficacy and safety of dexpanthenol in the treatment of diaper dermatitis are highlighted, the basic principles of its prevention are announced.

Key words: diaper dermatitis, dexpanthenol, newborns.

(For citation: Murashkin N. N., Materikin A. I., Yepishev R. V., Ambarchyan E. T. Peculiarities of the Course and Prevention of Diaper Dermatitis in Newborns and Infants. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 710–713. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1481)

низмов при смешении каловых масс и мочи. Тем не менее, ряд факторов, таких как незрелость кожи младенцев, трение, влажность, неправильный уход, размножение бактерий, антибиотики и погрешности в диете, также имеют значение для формирования данного заболевания.

Защитные механизмы кожи новорожденного сформировались еще недостаточно: небольшого размера коллагеновые волокна, незрелые волокна эластина [6]; отсутствует секреция сальных желез, которая формируется после стимуляции их половыми гормонами [7]; более высокие значения pH кожи (от 6,5 до 7,0), который снижается до значений, близких к таковым у взрослых (5,3), лишь через несколько недель жизни [8, 9]. Для нормального обмена внеклеточных липидов, которые включены в кожу, нужна также и кислая среда рогового слоя.

Трение между кожей и подгузником, сопровождающееся повреждением эпидермального барьера кожи — это важный, но не достаточный фактор риска развития дерматита [10]. Одним из условий его развития является проникновение в поврежденную кожу бактериальных агентов. Эта гипотеза подтверждается склонностью развития пеленочного дерматита в местах контакта подгузника с выпуклыми поверхностями (гениталии, бедра, ягодицы и талия) [11]. В паховой области повреждение кожи происходит вследствие ее гипергидратации, что делает ее более восприимчивой к трению и последующему инфицированию [12].

Раздражающее действие на кожу ребенка мочи и кала следует отметить особо. Под действием мочи происходит повышение pH, что усиливает агрессивное действие ферментов кала; бактерии кала вырабатывают уреазу, которая, взаимодействуя с мочевиной, приводит к образованию аммиака и связанным с этим повышению pH среды, активизации ферментов и увеличению проницаемости кожи [13]. Очевидно, что в этих условиях фактором риска пеленочного дерматита является редкая смена пеленок (подгузников) [14].

Причиной возникновения дерматита может стать также нерациональное использование воды и различных гигиенических средств. Применение жидкого мыла, детергентов, антисептиков и талька может привести к развитию этого заболевания. При избыточном контакте с водой происходит снижение барьерных свойств эпидермиса, а вода с повышенным содержанием хлора и различных солей может оказывать прямое повреждающее действие на защитные свойства кожи.

Согласно данным клинических исследований, отсутствует существенная разница в составе бактериальной флоры кожи между пациентами с пеленочным дерматитом и без него. Вместе с тем проникновению бактерий способствует истончение и тем более повреждение рогового слоя эпидермиса [11].

У пациентов с атопическим дерматитом течение пеленочного дерматита усугубляется колонизацией данной области золотистым стафилококком [15]. Отмечено также и патогенетическое значение герпетической инфекции, дерматофитов и цитомегаловируса [16]. По мнению некоторых исследователей, инфицирование грибами рода *Candida* может оказаться более значимым для развития пеленочного дерматита, чем бактериальная инфекция [17]. Колонизация области гениталий грибами рода *Candida* подразумевает применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия. В конечном ито-

ге это может привести лишь к утяжелению кожного патологического процесса [18, 19].

Кандидоз крупных складок у младенцев характеризуется появлением розовых папул и эритематозных бляшек с распространением их на паховую область, половые органы и ягодицы. Очаги поражения представляют собой красные пятна с неровными краями. Образуются мокнущие, болезненные участки, отмечается распространение гнойничков. Возможно появления везикул. Ребенок становится беспокойным, капризным, часто плачет. Если симптомы пеленочного дерматита сохраняются на коже более 72 ч, а обычные лечебные мероприятия не дают результата, следует предположить, что поражение кожи вызвано грибковой инфекцией. Обычно постановка диагноза грибкового поражения кожи не вызывает затруднений. Однако его нужно дифференцировать от ряда схожих по клинической картине заболеваний, что позволит назначить соответствующее лечение.

Псориаз паховой области (*Napkin psoriasis*). Данный дерматоз очень часто принимают за пеленочный дерматит. Важные отличительные симптомы псориаза паховой области в периоде новорожденности — это выход очага поражения за пределы паховых складок и резкие его границы с более выраженной инфильтрацией по краю в виде бордюрных элементов в зонах, отграничивающих патологический процесс от здоровой кожи.

Постэрозивный сифилоид Севестра–Жак является разновидностью стрептококкового импетиго у грудных детей, располагается в области наружных половых органов, ягодиц, внутренней поверхности бедер. Появляются красноватые пятна с последующим возникновением на них плоских, дряблых пузырей; последние быстро вскрываются и обнажаются эрозии, окаймленные венчиком мацерированного, беловатого, подрытого рогового слоя. Дно эрозии несколько приподнимается, и появляется папула, окруженная колечком из рогового слоя по типу воротничка Биетта, напоминающая по своему виду сифилитическую папулу. Отсутствие бледных трепнем, отрицательные тесты специфических исследований сыворотки крови, результаты клинического и серологического обследования родителей ребенка помогают в правильной постановке диагноза.

Для **энтеропатического акродерматита**, помимо поражения паховых складок, характерны зоны вокруг других естественных отверстий (рта, глаз). Высыпания имеют полиморфный характер, чаще представлены пузырьками, они постепенно сливаются в крупные, мокнущие, эрозированные очаги с серозными или серозно-гнойными корками. Характерны явления глоссита, блефарита; в лабораторных тестах — снижение концентрации цинка в сыворотке крови.

ПРОФИЛАКТИКА ПЕЛЕНОЧНОГО ДЕРМАТИТА

Учитывая основные триггерные факторы развития пеленочного дерматита, особое внимание следует уделять профилактическим мероприятиям. Для профилактики пеленочного дерматита Европейской ассоциацией дерматологов предложен стандарт «ABCDE», отражающий основные, наиболее важные лечебные мероприятия по уходу [20]:

- A (Air) — аэрация — свободное от подгузников время;
- B (Barrier) — сохранение и улучшение барьерных свойств эпидермиса — избегать использования

агрессивных гигиенических средств (в том числе спиртосодержащих веществ, отдушек, присыпок);

- С (Cleaning) — очищение — производится при каждой смене подгузника с использованием адаптированных средств гигиены;
- D (Diaper) — пеленка, подгузник — тип и качество подгузника не так важны, как частота его смены (при необходимости — каждые 2 ч, поддерживая сухость);
- E (Education) — обучение — необходимо проводить обучение родителей для разъяснения важности и правильной организации профилактических мероприятий.

В настоящее время одним из важных направлений профилактики пеленочного дерматита является использование средств, обладающих барьерными свойствами, в частности эмолентов. Современные технологии позволили усилить восстанавливающую барьерную функцию эпидермиса за счет использования средств с регенеративным потенциалом. Таким средством является декспантенол, который способствует регенерации тканей, оказывает метаболическое и слабое противовоспалительное действие. Декспантенол в форме провитамина пантотеновой кислоты (B_5) содержится в средствах линии Бепантен (Bayer, Германия). Витамин B_5 наиболее известен как вещество, необходимое для построения, поддержания и развития клеток [21].

Известно, что после проникновения в кожу декспантенол превращается в пантотеновую кислоту. Пантотеновая кислота является составной частью коэнзима А и выполняет важную роль в окислении и ацетилировании жирных кислот, участвует в метаболизме жиров, белков и углеводов, стимулирует выработку глюкокортикоидов, принимает участие в синтезе нейротрансмиттеров [22].

В число вспомогательных веществ в указанной выше линии препаратов входят ланолин, воск пчелиный белый, парафин мягкий белый, масло миндальное, парафин жидкий, протегин Х, спирт цетиловый, спирт стеариловый, вода очищенная. Следует отметить, что основной неактивный компонент ланолин вырабатывается сальными железами овец и по липидному составу приближен к секретам сальных желез человека. Ланолин давно с успехом применяют в дерматологии, он обеспечивает выраженный защитный эффект, не препятствуя при нанесении газообмену. Проникая в роговой слой эпидермиса, ланолин обеспечивает его гидратацию, связывая и удерживая влагу и предотвращая трансэпидермальную потерю жидкости [23]. Ланолин способен удержать в 2 раза больше воды, чем собственный молекулярный вес, не теряя вязкости. Он образует тонкую пленку

на поверхности эпидермиса, защищая кожу от неблагоприятных факторов окружающей среды, а также предотвращая трение кожи в местах складок, что и является одной из причин пеленочного дерматита [24].

Из множества имеющихся лекарств, предназначенных для ухода за кожей, линия средств, содержащих декспантенол, полностью отвечает требованиям, предъявляемым к препаратам для профилактики пеленочного дерматита [25]. Эти препараты содержат только безопасные компоненты, эффективно защищают кожу ребенка от раздражителей, в них нет консервантов, ароматизаторов и красителей. Декспантенол даже в высоких дозах хорошо переносится и обычно не вызывает каких-либо нежелательных реакций. До настоящего времени случаи передозировки не зарегистрированы. В доступных литературных источниках случаи гипervитаминоза не описаны [26]. Эффективность и безопасность средств, содержащих декспантенол, подтверждена в многочисленных клинических исследованиях [27–30]. Так, в частности, G. Putet и соавт. показали, что при использовании у детей декспантенола риск развития пеленочного дерматита снижался в 1,8–3,4 раза [22]. Кроме того, установлено, что применение декспантенола способствует нормализации липидного состава и репарации кожи у большинства пациентов, предотвращает процессы эпидермальной гиперплазии [31].

По данным отечественных исследователей, при оценке эффективности применения средств, содержащих декспантенол, в терапии инфицированных поражений кожи у новорожденных отмечалось полное исчезновение дерматита у 58%, значительное уменьшение кожных симптомов — у 48% пациентов [32]. Некоторые авторы отмечают, что эффективность декспантенола при лечении пеленочного дерматита достигает 94–100% [33]. Высокая эффективность препарата проявляется на 2–3-и сут от начала использования. Как упоминалось ранее, декспантенол оказывает положительный эффект, обладая значительным бактерицидным действием [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соблюдение основных правил профилактики и ухода в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие пеленочного дерматита у младенцев. Средства, содержащие декспантенол, служат препаратами выбора в профилактических мероприятиях, направленных на предотвращение пеленочного дерматита. Использование этих средств на ранних стадиях пеленочного дерматита позволяет быстро купировать клинические проявления дерматоза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Bayer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas.

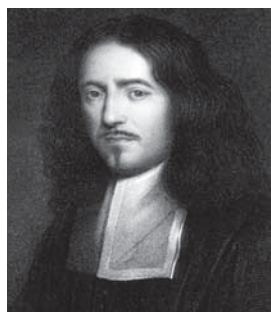
А. И. Материкин, Р. В. Епишев, Э. Т. Амбарчян — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berg RW. Etiologie and pathophysiology of nappy dermatitis. *Adv Dermatol*. 1998;3:75–98.
2. Emdadi M, Bazmamoun H. The Frequency of Diaper Dermatitis in 0–2 years old children at nursing homes in Hamadan on 2000–2001. *Sci J Hamadan Univ Med Sci*. 2004;44–45.
3. Philipp R, Hughes A, Golding J. Getting to the bottom of nappy rash. ALSPAC Survey Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Br J Gen Pract*. 1997;47(421):493–497.
4. Srydz S, Janghorbani M, Ghadi Pasha N. Diaper dermatitis prevalence and risk factors in children under 2 years of kindergarten in 1373 Kerman. *Iran J Dermatol*. 1997;1:24–28.
5. Wananukul S, Limpongsanuruk W, Singalavanija S, Wisuthsarewong W. Comparison of dexpanthenol and zinc oxide ointment with ointment base in the treatment of irritant diaper dermatitis from diarrhea: a multicenter study. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(10):1654–1658.
6. Teillac-Hammel D. La peau de l'enfant est elle differente? *Nouv Dermatol*. 1994;13:398–402.
7. Maes DH. Main finished products: Moisturizing and cleansing creams. Textbook of Neonatal Dermatology. New York. 2001. P. 19–32.
8. Fox C, Nelson D, Wareham J. The Timing of Skin Acidification in very low Birth Weight Infants. *J Perinatol*. 1998;18(4):272–275.
9. Mancini A. Structure and Function of Newborn Skin. Textbook of Neonatal Dermatology. New York. 2001. P. 18–32.
10. Wolf R, Wolf D, Tuzun B, Tuzun Y. Diaper dermatitis. *Clin Dermatol*. 2000;18:657–660.
11. Paige DG, Gennery AR, Cant AJ. The Neonate. In: Rook's Textbook of Dermatology. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths. 8th Ed. Oxford: Blackwell Publ. Ltd. 2010. 30 p.
12. Zimmerer RE, Lawson KD, Calvert CJ. The effects of wearing diapers on skin. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:95–101.
13. Белоусов НА, Горелов АВ. Применение мази Д-пантенол в лечение пеленочного дерматита у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;1(4):96.
14. Onder M, Adisen E, Velagic Z. Diaper dermatit. *Turkish Pediatr J*. 2007;50:129–135.
15. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol*. 2014;32(4):477–487.
16. Tuzun Y, Dolar N. Cocuk Bezi Dermatitis. In: *Pediyatrik Dermatoloji*. Eds. Tuzun Y, Kotogyan A, Serdaroglu S, Cokugras H, Tuzun B, Mat C. Istanbul: Nobel Publishing Ltd. 2005. P. 113–120.
17. Dixon PN, Warin RP, Mary P. English. Role of candida albicans infection in napkin rashes. *Br Med J*. 1969;2(5648):23–27.
18. Honig PJ, Gribetz B, Leyden JL, McGinley KJ, Burke LA. Amoxicillin and diaper dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:275–279.
19. Serdaroglu S, Ustunbas TK. Diaper Dermatitis (Napkin Dermatitis, Nappy Rash). *J Turk Acad Dermatol*. 2010;4(4):04401r.
20. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol*. 2014;32(4):477–487.
21. Громова ОА. Витамин В5 (Пантотеновая кислота). Школа по витаминам. *Практика педиатра*. 2005.
22. Putet G, Guy B, Andres P, Sirvent A, de Bony R, Girard F. Effect of Bepanten Ointment in the prevention and treatment of diaper rash on premature and full term babies. *Realites Pediatriques*. 2001;63:33–38.
23. Тютюнник ВЛ. Трещины сосков у кормящих мам, методы их лечения и профилактики. *Русский медицинский журнал*. 2004;5:1–3.
24. Ревякина ВА. Современные технологии ухода за кожей у детей с атопическим дерматитом. *Лечащий врач*. 2004;3:6–7.
25. Яцук ГВ, Акоев ЮС. Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе Д-пантенола. *Педиатрия. Consilium medicum*. 2004;2:14–17.
26. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_446.htm (Available: 11.12.2015).
27. Gehring W, Gloor M. Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study. *Arzneimittelforschung*. 2000;50:659–663.
28. Иванова НА, Костракина ЛН. Опыт применения бепантена и бепантена плюс в лечении атопического дерматита у детей. *Consilium Medicum*. 2005;7(1):31–33.
29. Ebner F, Heller A, Rippe F, Tausch I. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427–433.
30. Огородова ЛМ, Нагаева А, Ходкевич ЛВ. Эффективность декспантенола в комплексном лечении атопического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2003;1(3):54–56.
31. Горланов ИА, Леина ЛМ, Мильяевская ИР. Кожа новорожденных: дифференциальная диагностика патологических состояний, особенности ухода. *Медицинский совет*. 2013;2:41–50.
32. Делягин ВМ. Пеленочный дерматит. *Медицинский совет*. 2013;1:12–15.
33. Boiko S. Diapers and diaper rashes. *Dermatol Nurs*. 1997;9(1):33–39.
34. Регистр лекарственных средств России. РЛС-2013.21 (Электронная энциклопедия лекарств). М.: РЛС-Патент. 2013.

713

Из истории медицины



Марчелло Мальпиги

Мальпиги (1628–1694) — итальянский врач, физиолог и анатом, лейб-медик папы Иннокентия XII в Риме и одновременно профессор Папского колледжа.

В доме профессора математики Альфонсо Борелли анатомы производили вскрытия животных. Великий герцог Тосканский Фердинанд и принц Леопольд присутствовали при анатомических вскрытиях и вообще относились к происходящему с живейшим интересом. В дальнейшем они приглашали ученых во дворец для демонстраций. Благодаря интересу правящих лиц к анатомии и физиологии, в 1657 г. возникла Экспериментальная академия, приобретающая впоследствии большую известность.

Мальпиги считают основателем анатомии беспозвоночных, начало которой он положил в своем «Трактате о тутовом шелкопряде» (1669), за что был избран членом Лондонского королевского общества. Исследуя строение шелкопряда, он открыл трахеи — органы дыхания членистоногих в виде маленьких воздухоносных трубочек, пронизывающих тело насекомого. Однако важнейшей заслугой ученого, конечно, является открытие капиллярного кровообращения (объектом исследования был мочевого пузыря лягушки), дополнившее теорию кровообращения Гарвея. Используя микроскоп со 180-кратным увеличением, Мальпиги обнаружил то, чего не мог видеть Гарвей. В 1661 г. были опубликованы результаты наблюдений над строением легкого

и впервые дано описание капиллярных кровеносных сосудов, соединяющих артерии с венами. Таким образом, была раскрыта последняя тайна системы кровообращения.

С помощью микроскопа Мальпиги обнаружил органы цыпленка на стадиях его развития. Развитие зародыша он рассматривал с точки зрения идей преформизма, полагая, что зародыш уже находится в сформированном состоянии в яйце, а во время развития происходит лишь увеличение частей организма.

Другой фундаментальный труд — «Анатомия растений» (1675–1679) — посвящен тонкому строению разнообразной флоры. Ученый подробно описал микроструктуру листьев, стебля, корней, почек, цветков. Открыл сосудистые элементы стебля, установил наличие восходящего и нисходящего токов веществ в растениях, описал их воздухоносные трубки и сосуды и высказал догадку о роли листьев как органа питания.

В этот же период Мальпиги наблюдал почечные канальцы и сформулировал первые представления о мочеобразовании, так появились работы о пищеварении, роли мочи, действии слабительных. Автор также подробно описал строение кожи, ростковый слой эпидермиса кожи и микроскопическое строение ряда тканей и органов растений, животных и человека: лимфатические тельца селезенки, пирамидки и клубочки в почке, выделительные органы насекомых, а также строение легкого, указав, что оно состоит из бесчисленного количества мелких пузырьков, опутанных сетью капиллярных кровеносных сосудов.

Именем Мальпиги названо семейство двудольных свободнолепестковых растений (Malpigiaceae), а также многие открытые им органы и структуры: мальпигиевы тельца (в почках и селезенке), мальпигиев слой (в коже), мальпигиевы сосуды.

С.С. Дерябина^{1, 2, 3}¹ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Российская Федерация² Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Российская Федерация³ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация

Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний

Контактная информация:

Дерябина Светлана Степановна, врач клинической лабораторной диагностики КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка», младший научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УрО РАН, младший научный сотрудник Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина

Адрес: 620041, Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52, тел.: +7 (343) 374-31-10, e-mail: ssderyabina@gmail.com

Статья поступила: 23.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье рассматриваются философские проблемы, рожденные технологией неонатального скрининга. Основное внимание сосредоточено на этических и методологических вопросах, возникающих при расширении спектра скринируемых нозологий и внедрении генетических методов исследования. В методологическом плане анализируются проблемы существующего диссонанса между техническими возможностями диагностики и практическим уровнем оказания лечебной помощи, а также вероятностного характера проводимых молекулярно-генетических исследований. Среди этических вопросов наиболее острыми представляются проблемы доступа к информации, получаемой при тестировании ДНК новорожденных, и связи неонатального скрининга с пренатальной диагностикой. Стремление привлечь внимание широкого круга читателей, в особенности будущих и настоящих родителей, общественных пациентских организаций к данным проблемам современности — одна из основных целей статьи.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, скрининг новорожденных, наследственные болезни обмена, редкие (орфанные) болезни, пренатальная диагностика, этические проблемы, общественные пациентские организации.

(Для цитирования: Дерябина С.С. Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 714–723. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1482)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Массовое обследование новорожденных (неонатальный скрининг¹) — характерная черта нашего времени. Начавшись в 60-х гг. прошлого столетия с про-

стых тестов на метаболиты, неонатальный скрининг уверенно занял одну из лидирующих позиций в политике национального здравоохранения. В настоящее время программы неонатального скрининга внедрены

S.S. Deryabina^{1, 2, 3}¹ Medical Centre «Health Care of Mother and Child», Yekaterinburg, Russian Federation² Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russian Federation³ Ural Federal University n.a. the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

Neonatal Screening: Some Ethical Issues of Expanding Spectrum for Genetically Determined Diseases

The article considers philosophical questions of neonatal screening technology. The main focus is on ethical and methodological issues that inevitably arise when expanding the number of scanned nosologies and applying genetic research methods. Questions concerning the existing discrepancy between technical capacity and the practical level of healthcare delivery and the probabilistic nature of results obtained by molecular testing are analyzed in terms of methodology. Access to information about the DNA-testing of newborns and the linkage between neonatal screening and prenatal diagnostics are among the most topical ethical problems raised within this article. One of the purposes of this article is to draw the attention of the public — especially it concerns current and prospective parents and volunteer organizations — to these contemporary problems.

Key words: neonatal screening, genetic testing, inherited diseases, prenatal diagnostics, volunteer activities to help the handicapped.

(For citation: Deryabina S. S. Neonatal Screening: Some Ethical Issues of Expanding Spectrum for Genetically Determined Diseases. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 714–723. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1482)

¹ Скрининг (от англ. to screen — просеивать) — медицинская диагностическая технология сплошного безвыборочного лабораторного обследования всех новорожденных на некоторые заболевания обмена веществ, призванная обеспечить своевременное выявление и начало лечения больных детей с целью предотвращения их инвалидизации.

более чем в 50 государствах мира и насчитывают около 45 скринируемых наследственных заболеваний (нозологических форм). Главная цель неонатального скрининга — предотвращение развития болезни и тем самым сохранение жизни родившемуся младенцу. Отсюда понятно стремление специалистов охватить такой технологией как можно больше наследственных заболеваний. Однако жизнь показала, что необоснованное включение новых нозологий в список скринируемых болезней может привести к «неоправданному риску и нанести непоправимый вред не только семьям с больным ребенком, но и всему обществу в целом» [1]. В последние годы активно обсуждается вопрос о внедрении новых подходов в технологию скрининга — возможности полногеномного/полноэкзомного тестирования ДНК новорожденных [2]. В связи с этим проблема соотношения вред/польза в области неонатального скрининга становится все более актуальной. На повестку дня выходят вопросы, связанные с государственной поддержкой скрининговых программ в регионах, с финансовыми трудностями в обеспечении обязательной непрерывности процесса скринирования, с нехваткой специалистов в области генетики, с наличием реальной возможности адекватного лечения редких заболеваний и самое главное — с выбором того, на какие нозологии действительно необходимо скринировать новорожденных в нашей популяции. Нужно ли диагностировать болезнь, которая пока неподвластна полному излечению? Или болезнь, развитие которой отсрочено и носит вероятностный характер? Оправдано ли стремление расширять спектр выявляемых заболеваний в угоду модному тренду, каким становится молекулярно-генетическое тестирование?

Эти вопросы не могут быть решены в одностороннем порядке постановлением руководящих органов. Только открытое обсуждение и тесное сотрудничество органов исполнительной и законодательной власти, врачей-экспертов и общественных организаций позволит выработать верный путь их успешного разрешения. Это позволит избежать, с одной стороны, излишнего страха перед достижениями генетики, с другой — завышенных ожиданий, что в целом даст возможность ответственного подхода к решению возникающих проблем [3].

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ПРОБЛЕМЫ

Неонатальный скрининг — относительно молодая область медицинских технологий в России (массовое обследование новорожденных началось в 1992 г. с диагностики двух заболеваний; с 2006 г. число нозологий выросло до 5). Возникающие при этом проблемы ценностного, морального и нравственного характера чаще освещаются в литературе сугубо специалистами — генетиками, неонатологами, педиатрами. В этой работе планируется опираться на исследования американских и европейских ученых, занятых в этой области, а также российских философов, интересующихся вопросами генетики и современной биологией в целом.

Цель и задачи обзора

Цель данной работы — выделить некоторые важные философские проблемы в области расширения спектра скринируемых нозологий неонатального скрининга и найти потенциальные возможности для их преодоления, а также для привлечения внимания к указанным

проблемам широкого круга читателей, в т.ч. будущих и настоящих родителей.

Достижение цели настоящего исследования требует решения следующих задач:

- рассмотрения истории массового обследования новорожденных, характеристики его состояния на современном этапе в связи с активным внедрением достижений генетики в практическое здравоохранение;
- обсуждения философских проблем методологического характера, возникающих в области неонатального скрининга (существование разрыва между диагностическим потенциалом и практическими возможностями лечения, вероятностный характер выявления генетических нарушений);
- выделения этических аспектов в проблеме расширения неонатального скрининга (проблема доступа к информации, нацеленность на пренатальную диагностику в семьях с отягощенным анамнезом);
- представления результатов исследования и оценки возможных методов регулирования списка скринируемых заболеваний, соотношение желания и технологического потенциала диагностировать новые заболевания с реальной картиной состояния практического здравоохранения в стране и обществе в целом.

РАЗВИТИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА И ЕГО ОСОБЕННОСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ Неонатальный скрининг: от лабораторного теста к государственной программе

Наследственные и врожденные формы патологии в настоящее время являются одними из главных причин детской инвалидности и смертности [4] — показателей, характеризующих не только современное состояние медицины, но и определяющих численность будущего поколения. Между тем для государства гораздо важнее не то, сколько всего рождается младенцев, но в первую очередь насколько они генетически и физически здоровы, сколько из них доживут до детородного возраста и смогут дать жизнь следующему поколению. Именно поэтому проблема профилактики врожденных и наследственных заболеваний имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение [5].

Начиная с XX в. обществу стали доступны эффективные способы лечения некоторых видов наследственной патологии, позволяющие избежать летального исхода и предотвратить развитие тяжелой инвалидности у ребенка, если заболевание обнаружено до манифестации его клинических проявлений. Самый простой и перспективный метод раннего обнаружения таких болезней — массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг. Эта новейшая технология позволяет не только идентифицировать больных младенцев на доклинической стадии заболевания и своевременно начинать лечение, но также формировать детей групп риска — тех, кто нуждается в медико-генетическом наблюдении и обследовании на носительство мутантного гена, с обязательным выходом на пренатальную диагностику в семьях с отягощенным анамнезом [6].

Массовый скрининг новорожденных на генетические болезни обязан своим появлением Р. Маккриди (R. MacCready), директору Диагностической лаборатории в отделе здравоохранения штата Массачусетс (США), и Р. Гатри (R. Guthrie), американскому доктору, создавше-

му методику микробиологического анализа определения концентрации фенилаланина в крови (Гатри-тест), которые в 1962 г. организовали сбор бланков из фильтровальной бумаги с пятнами сухой крови от каждого новорожденного в штате Массачусетс и тестировали их на наличие фенилкетонурии [7]. За свою полувековую историю неонатальный скрининг из простого биохимического теста превратился в передовую современную технологию, стоящую на страже сохранения здоровья нации, со своими научной и производственной базой, четкими диагностическими программами, высокими требованиями к лабораторной диагностике, соблюдению этических норм и др.

Однако необходимо признать, что бурное, если не сказать взрывное, развитие молекулярной биологии в конце прошлого века, появление технологии тандемной масс-спектрометрии (ТМС), метода секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) и повышение общедоступности генетических тестов с низкой стоимостью открыли возможность бесконтрольного роста числа скринируемых заболеваний. На повестке дня стоит вопрос об организации соответствующей правовой базы для определения необходимости введения той или иной нозологии в программу скрининга, для обеспечения родителей информационной поддержкой до начала скрининга и качественным медико-генетическим консультированием после него. Исходя из этого, Комитет общественной и профессиональной политики Европейского общества генетики человека (ESHG) в мае 2000 г. опубликовал разработанную экспертами 15 европейских стран систему правил, стандартов и мер безопасности для организации и проведения генетических скрининговых программ [8].

Основными критериями, необходимыми для включения болезни в программу скрининга, названы следующие:

- «болезнь должна быть четко очерчена клинически и биохимически;
- болезнь должна представлять собой значимую проблему (высокую степень инвалидизации и смертности);
- болезнь должна быть распространенной (встречаться с частотой не менее 1:10 000–1:15 000 новорожденных);
- процедура скрининга должна быть приемлемой и корректной для пациента и общества;
- процедура скрининга должна иметь адекватную стоимость;
- болезнь должна иметь готовое, апробированное лечение, эффективное на доклиническом этапе» [8].

Согласно современным представлениям, тестирование на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз является «золотым стандартом» скрининга. Указанные нозологии включены в списки скринируемых заболеваний всех стран, имеющих государственные программы массового обследования новорожденных, потому что полностью соответствуют критериям, описанным выше. Несмотря на то, что адреногенитальный синдром, муковисцидоз и галактоземия — заболевания, вошедшие в список расширенного скрининга новорожденных в России с 2006 г., также удовлетворяют основным критериям скрининговых программ, целесообразность тестирования на эти нозологии до сих пор обсуждается мировой и российской научной общественностью [9, 10].

Открытым остается и вопрос о необходимости автоматического включения в список для скрининга наследственных нарушений метаболизма аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β -окисления жир-

ных кислот, определяемых методом ТМС [11, 12]. В настоящее время не существует достаточно обоснованного подхода к ранжированию данных наследственных болезней обмена на основании их распространенности и остроты проявлений, не всегда учитываются этические проблемы, возникающие в результате скрининга для выявления состояний, которые могут никогда не развиваться в заболевания, а также нарушений, для которых пока не разработано лечение.

Общество в очередной раз столкнулось с серьезными проблемами в этой области исследований, поскольку:

- нарушения обмена веществ редки, и определение частоты таких заболеваний в популяции требует достаточно продолжительного времени;
- некоторые считавшиеся ранее моногенными заболевания могут быть обусловлены повреждением нескольких генов, многие из которых еще неизвестны;
- начало заболевания и прогноз развития болезни могут изменяться: некоторые люди страдают с рождения, в то время как другие (с такими же генетическими нарушениями) никогда не развивают подобные симптомы;
- одно и то же заболевание может вызывать осложнения разной степени тяжести [13].

Необходимо заметить, что сегодня даже в США, первой стране мира, внедрившей массовое обследование, отсутствует единая общенациональная программа неонатального скрининга. Программы обследования новорожденных в разных штатах различаются перечнем патологий, который включает в себя от 10 до 45 нозологий [4].

Американская коллегия медицинских генетиков проанализировала эффективность выявления наследственных болезней обмена при проведении неонатального скрининга методом ТМС и распределила все клинические формы на заболевания с высокой, умеренной и низкой эффективностью обнаружения. В первую группу включено 29 форм, подлежащих обязательному выявлению при неонатальном скрининге. Заболевания, вошедшие во вторую и третью группы, не рекомендуются к включению в государственные скрининговые программы [12]. Все 29 состояний, внесенные в список для скрининга, поддаются лечению. Для остальных заболеваний специалисты не нашли убедительных данных за то, что проведение скрининга для их обнаружения может улучшить исходы.

Программа неонатального скрининга в России

История массового обследования новорожденных в Российской Федерации началась с середины 1991 г., когда отдельные регионы провели неонатальные скринирующие исследования на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз [7, 14]. По мере совершенствования методов лабораторного тестирования, создания и внедрения системы организационных мероприятий на местах на фоне качественного улучшения показателей скрининга Министерство здравоохранения и социального развития РФ в 2006 г. приняло решение о расширении государственной программы скрининга до 5 нозологий. С этого времени все новорожденные РФ подлежат дополнительному тестированию на галактоземию, муковисцидоз и адреногенитальный синдром [15]. В Свердловской обл. по распоряжению Министерства здравоохранения в связи с вводом в эксплуатацию нового оборудования для ТМС с 2012 г. реализуется пилотный проект массо-

вого неонатального скрининга, включающий помимо 5 основных дополнительное обследование на 11 наследственных заболеваний [16].

Без сомнения, прибавление новых нозологий — необходимый и нужный этап в развитии данной технологии, однако необходимо понимать, что расширение скрининга не должно затрагивать только количественные характеристики — гораздо важнее в данном случае убедиться в правильности выбора его качественных обновлений. Это касается разработки целой системы мероприятий, которая предусматривает обязательное консультирование семьи, дополнительные клинические или генетические исследования для установления диагноза, а в случае подтверждения последнего — обеспечение больного ребенка лечением, постоянное наблюдение за ним и т. д. [17]. Очевидно, что полная и достоверная информация о проводимых исследованиях, о новых современных возможностях диагностирования, о «подводных камнях» на этом пути и способах их устранения должна быть доступна любому родителю независимо от его возраста, образования, вероисповедания и удаленности его проживания от областного центра.

Характерной особенностью практической деятельности российских медико-генетических центров в последние десятилетия является активное внедрение достижений современной генетики, что позволяет существенно расширить возможности использования различных видов пре- и постнатального генетического тестирования. Молекулярно-генетические методы исследования стали рутинными анализами в лабораториях неонатального скрининга. Практически это означает, что дети, попавшие в группу риска по какому-либо из заболеваний, входящему в список скринируемых, автоматически направляются на генетическое тестирование для подтверждения или исключения подозреваемого диагноза. Многие видят в этом начало новой эры в области профилактики, ранней диагностики и выявления болезней. Действительно, это привлекательная концепция, однако внедрение генетического скрининга без доказательств того, гарантирует ли постановка диагноза улучшение результата и возможность изменить анамнез заболевания, по крайней мере, преждевременно. Как бы нам этого ни хотелось, но к настоящему моменту выявление патологии, к сожалению, не означает победы над заболеванием [3]. Без сомнения, прогресс технологий и накопленный потенциал тестирования (особенно в области генетики) огромны, однако, как показывает опыт многочисленных экспериментов в медицине и других областях науки, технические возможности проведения процедуры скрининга не гарантируют ее этической приемлемости.

В прошлом между внедрением технологических инноваций и пониманием их этических и социальных последствий проходил некоторый лаг-период. Сегодня общество приходит к пониманию того, что технология — это не просто синоним машин или научных инструментов, но это также термин, включающий в свое значение последствия их применения. И «поскольку мы не обладаем абсолютной мудростью в вопросах о последствиях, то должны находиться в постоянной готовности встретить эти последствия в тот момент, когда они начнут появляться» [18]. Зарождающиеся на наших глазах генетические технологии, их активное проникновение в повседневную медицинскую практику требуют всеобщего рассмотрения

и публичного обсуждения поднимаемых ими проблем, что повысит наши шансы действовать мудро и осмотрительно. Сегодня как никогда важен открытый диалог между политиками, учеными и экономистами, к которому обязательно надо привлекать тех, для кого завтра, возможно, результат скрининга его ребенка будет «точкой невозврата» к прежней жизни, т. е. будущих родителей.

Этическая приемлемость применения молекулярно-генетических методов исследования в области неонатального скрининга

Молекулярно-генетические методы, пришедшие в практику современного неонатального скрининга, несут в себе определенную специфику, связанную с особенностями объекта генетических исследований и манипуляций. П. Тищенко и Б. Юдин [19], рассуждая о моральных проблемах современной генетики, выделяют 4 специфические черты:

- вовлеченность в процесс генетического тестирования родственников пациента, что, несомненно, несет в себе проблему конфиденциальности информации;
- существование разрыва между теоретической возможностью диагностики любого известного на сегодня наследственного заболевания и возможностью его эффективного лечения;
- применение полученной информации с целью проведения в дальнейшем пренатальной диагностики в данной семье, чтобы исключить риск рождения второго больного ребенка;
- вероятностный характер проявления тех или иных генетических нарушений у субъекта.

Это далеко не полный перечень проблем, возникающих при стремительно возрастающем объеме генетических знаний и увеличивающемся ассортименте исследований в современных медико-генетических центрах. Однако именно эти черты благодаря своей философской нагруженности определяют некоторую сдержанность со стороны поклонников незамедлительного претворения в жизнь достижений научно-технического прогресса в области расширения массового обследования новорожденных. Только осознав суть проблем и сделавшись восприимчивыми к чужому мнению, мы сможем вступить в диалог относительно будущего этой технологии [19].

В связи с приведенными фактами в рамках дальнейшего хода исследования будет сделана попытка более детально рассмотреть основные философские проблемы, порожденные технологией неонатального скрининга, условно выделив в них методологическую и этическую составляющую. В первую войдут обсуждение существующего диссонанса между техническими возможностями диагностики заболевания и практическим уровнем оказания лечебной помощи при данном состоянии, а также вероятностного характера проводимых молекулярно-генетических исследований. Во второй подробно остановимся на проблеме доступа к информации, получаемой при тестировании ДНК новорожденных, и нацеленности применения результатов генетических исследований семьи для пренатальной диагностики в будущем.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАСШИРЕНИЯ СПЕКТРА ДИАГНОСТИРУЕМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Зачем диагностировать, если нельзя лечить?

Генетические технологии конца XX—начала XXI в. превратились в мощный инструмент современной

медицины. Исследования, начавшиеся в 1990 г. в США в рамках международного проекта «Геном человека», ознаменовали новый этап в области генетических исследований и разработки генных технологий. Работа по реализации этого проекта объединила научный потенциал многих стран мира — Японии, Америки, России, Канады, государств Европейского Союза [20]. Целью проекта являлось точное описание нуклеотидных последовательностей ДНК всех хромосом человека, и в 2002 г. проект завершился составлением полной карты генома человека. Однако дальнейшее развитие науки в этом направлении показало, что расшифровка нуклеотидной последовательности является только первым шагом к пониманию закономерностей функционирования генома в целом. С каждым годом растет число открытий генов, ассоциированных с конкретными заболеваниями, генов-модификаторов, генов, управляющих предрасположенностью к развитию той или иной патологии. Для многих заболеваний, ранее считавшихся не связанными с наследованием (аутизм, аффективные расстройства, шизофрения и др.), установлена их генетическая причина [20]. Тем не менее оказалось, что разработать методы коррекции генетической патологии гораздо труднее, чем совершить информационное открытие в этой области. Разработка диагностических протоколов опережает исследования по созданию эффективных методов профилактики и лечения. «Человечество получило только каталог содержимого клетки, но не инструкцию, как им воспользоваться — библиотека пока закрыта» [21].

На практике это означает, что в настоящее время существует огромный разрыв между числом наследственных заболеваний, которые можно диагностировать, и числом заболеваний, которые можно эффективно лечить. Но тогда насколько полезно родителям знать о наличии у ребенка гена, который может рано или поздно вызвать у него болезнь, от которой пока нет спасения? Насколько целесообразно для государства тратить ресурсы для разработки и широкого производства диагностических тестов в этом случае? Как бы кощунственно это ни звучало, но мы должны уяснить для себя, что лучше — растить ребенка, быть всегда рядом и потерять его внезапно или жить в постоянном страхе за него, любить его, открывать ему мир, и при этом знать, что каждый наступающий день может стать последним в его жизни? Вряд ли можно придумать для родителей муку страшнее.

Однако, как быть, если синдром внезапной смерти ребенка повторяется в одной и той же семье с каждой новой беременностью? Тогда постановка диагноза, пусть и смертельного, — важный шаг. Это рубеж, к которому необходимо прийти: от абсолютной безысходности и полного отчаяния, от бесконечного хождения по врачам и народным целителям, от пугающей неопределенности — в жесткие рамки действительности, к конечному итогу «диагностической одиссеи» [17]. Хотя бы для того, чтобы сказать самому себе: «Я сделал все, что мог, все, что в моих силах».

Медицина постоянно развивается, и, зная, в каком «тонком месте» произошел сбой в цепочке ДНК, гораздо легче наметить правильные пути терапевтического воздействия. Примером может послужить история мукополисахаридоза (лизосомной болезни накопления): типы этого заболевания медики начали различать с 1980-х гг.,

а возможность лечения больные мукополисахаридозом дети получили в 2000-х [17].

Существуют другие варианты проблемы: заболевание обнаружено, диагноз поставлен, но как лечить ребенка, если необходимый для него лекарственный препарат или специализированное питание не зарегистрированы в России, и их можно приобрести только за рубежом? Если в стране нет специалистов, которые имеют опыт ведения таких больных? Если прогноз не имеет 100% подтверждения...?

Необходимо отметить, что в настоящее время наблюдаются положительные тенденции в принятии государственных решений проблемы обеспечения доступа к терапии больных с редкими заболеваниями. При Минздраве России организован Совет по защите прав пациентов; аналогичные советы создают и при региональных министерствах. Расширяется их сотрудничество с общественными пациентскими организациями, с благотворительными фондами, спонсорами, целями которых являются привлечение внимания к проблемам «редких» пациентов, морально-психологическая поддержка семей с больными детьми, правовая и юридическая помощь. Благодаря тесному взаимодействию и планомерной совместной работе врачей, органов исполнительной и законодательной власти, родителей, общественников сложный и длинный путь по организации обеспечения необходимыми лекарствами пациентов с редкими заболеваниями во многих регионах оказался преодолен [22]. Однако необходимо двигаться дальше и способствовать совершенствованию подходов к лекарственному обеспечению больных, которых в стране иногда всего несколько десятков, и они не получают лечения, потому что заболевания и препараты не включены ни в один из государственных перечней. Особенность орфанных заболеваний состоит в том, что они действительно очень редкие, и врачи зачастую не имеют настороженности по их исключению, поскольку в списке дифференциальной диагностики эти болезни находятся в самом конце. С одной стороны, это правильно, потому что патологии редкие, но с другой — именно в этом случае очень важно поставить диагноз как можно раньше, тогда есть шанс спасти ребенку жизнь, поскольку многие болезни, еще вчера считавшиеся неизлечимыми, сегодня успешно поддаются терапии [17].

Важно понять, что редкость таких заболеваний не должна априори обуславливать их малую значимость в ряду «больших» общегосударственных проблем. Обществу необходима надежда, что все эффективные и инновационные методы лечения орфанных болезней, применяемые в современном мире, могут быть доступны российским больным независимо от региона проживания и диагноза. Диагноз в данном случае действительно не приговор, это возможность двигаться дальше, это шанс спасти жизнь уже родившемуся с таким нарушением ребенку и зачастую — единственная возможность предотвратить череду младенческой смертности в семье, дав родителям шанс родить здорового ребенка.

Вероятностный характер результатов молекулярно-биологического тестирования

Нельзя не упомянуть еще об одной уникальной особенности генетических исследований: мы не можем дать однозначный прогноз заболевания в этой области, практически всегда имеем дело лишь с вероятност-

ной информацией. В действительности, это общий стиль современной науки, но в генетике он выражен наиболее очевидным образом. Даже сами ученые признают, что предсказать судьбу и пути развития стремительно рождающихся технологических новшеств любой науки невозможно. На симпозиуме в Калифорнийском университете Лос-Анджелеса М. Капекки, выдающийся ученый, профессор биологии и генетики человека университета штата Юта, сказал: «Мы все страдаем склонностью преувеличивать то, что мы можем сделать через 5 лет, и недооценивать то, что мы можем натворить через 25 лет» [18].

В настоящее время медико-генетическое консультирование стало доступно практически всем желающим и нуждающимся в нем. Генетические тесты имеют потенциал для выявления риска развития заболевания за несколько лет до манифестации клинических симптомов. Это может быть действительно важно, поскольку тестирование позволяет человеку, имеющему повышенный риск заболеть, еще до появления симптомов предусмотреть раннюю профилактику и начать лечение. Однако генетическое тестирование не может рассматриваться так однозначно по нескольким причинам. На сегодня, имея только результаты скрининга, никто не способен точно предсказать, когда именно болезнь начнется, или насколько тяжелыми будут ее осложнения. Предположительный диагноз в данном случае может вызвать беспокойство и депрессию у тестируемых [3]. Результаты исследований могут иметь непредсказуемые последствия для близких родственников, порождая ненужные дискуссии о личных и семейных отношениях [3, 19].

Интерпретация результатов ДНК-тестирования и обеспечение надлежащей и корректной консультации также могут оказаться проблематичными, поскольку положительные генетические результаты анализа не всегда коррелируют с болезнью, как и отрицательные результаты не обязательно исключают заболевание. Нет сомнений, что чем больше информации о генетических нарушениях накапливается в наших базах данных, тем сложнее становится консультирование. К настоящему моменту времени накопленных научных знаний явно недостаточно, чтобы достоверно и правильно описать фенотипические проявления нуклеотидной последовательности. Никто не даст однозначного ответа на то, как могут повлиять те или иные генные изменения на качество и продолжительность жизни человека, приведут ли имеющиеся мутации к развитию болезни у данного конкретного ребенка.

Так, например, когда в 1988 г. была установлена наиболее распространенная мутация муковисцидоза, ученые думали, что они невероятно близки к полному пониманию генетики болезни, полагая, что существует только 7 или 8 мутаций в гене. С тех пор только в одном этом гене выявлено более 1800 новых мутаций [23]. Многие из них вызывают мягкие формы заболевания, а значение некоторых так и невыяснено. Кроме того, существуют полигенные (мультифакториальные) заболевания, за развитие которых отвечает множество генов. Доказано также активное влияние внешней среды [18].

Для того чтобы излечить от какого-либо наследственного заболевания, нужно полностью устранить его причину — мутацию. Сегодня много говорят о геной терапии — технологии, которая способна решить такую задачу. Действительно, использование этого метода открывает новые горизонты манипулирования генетиче-

ской информацией у человека: доставка «нормального» гена в клетку, выключение «дефектного» гена, генная трансплантация. В настоящее время несколько крупных лабораторий мира работают по официально одобренным протоколам с использованием данной технологии. Однако, радуясь первым крупным успехам в этой области, нельзя забывать, что результатом необдуманного воздействия на геном может оказаться утрата неизвестных позитивных свойств генов, которые мы считаем болезненно измененными или несовершенными [18].

Не существует «хороших» и «плохих» генов, «вредных» и «полезных» мутаций. Понятия «вред» и «польза» неприменимы к описанию генетических aberrаций [17]. Любая наследуемая мутация увеличивает изменчивость в популяции и тем самым может способствовать выживанию вида. Достаточно вспомнить такое тяжелое наследственное заболевание, как серповидно-клеточная анемия. Это генетическая болезнь, при которой в огромной молекуле гемоглобина происходит замена одной аминокислоты, и аномальный гемоглобин не может выполнять свою функцию. В результате у людей, гомозиготных по данной аллели, развивается гемическая гипоксия, страдают сердце, почки, легкие. Позже, однако, выяснилось, что такие мутации в гене гемоглобина присутствуют почти у 40% населения экваториальной Африки, и это не случайно: измененные эритроциты спасают организм от заражения малярийным плазмодием. Таким образом, природа постоянно «балансирует», предлагая различные генные комбинации. И когда человек начинает искусственно нарушать этот природный баланс с его генетическим разнообразием, он становится заложником своих собственных знаний, существенно ограничивая при этом возможности развития человека как вида. От подобного рода ошибок при попытках создания «идеального малыша» предостерегает нас Р. Лэнд, президент и руководитель Южного общества баптистской этики: «Если мы действительно достигнем успеха и сможем избавиться от синдрома гиперактивного дефицита внимания у детей, заболевания, которое делает детей плохо управляемыми, то скольких музыкантов, художников и астронавтов изымем мы из нашего генетического пула? Сколько исследователей и первооткрывателей? Мы можем превратить весь генетический пул человечества в пул бухгалтеров и клерков» [18].

Мы не имеем полноты знания в вопросе о том, насколько хорошо гены, вызывающие патологию, могут служить человечеству. В попытке бездумно оградить общество от «тяжелых недугов», не получится ли у нас «вместе с грязной водой выплеснуть на помойку и самого ребенка»? Кто знает, на каком витке нашей спирали, каким буквенным кодом записываются понятия «милосердие», «сострадание», «человеколюбие»? Окрыленные тем, что смогли открыть «главный жизненный код», мы хотим достичь совершенства во всем, в т.ч. и в создании нового, свободного от болезней человека, не задумываясь о том, что уход от болезней не ведет к автоматическому обретению здоровья, а манипулирование понятиями «норма» и «патология» недопустимо в современном обществе.

Задаваясь подобными вопросами, немецкий философ Юрген Хабермас отмечает: «...как только взрослые начнут рассматривать желательный генетический арсенал потомков как продукт, форму которого можно изменять, придумывая по собственному усмотрению подходящий дизайн, они начнут использовать в отношении

собственных творений, полученных в результате генетической манипуляции, такой тип управления, который вторгнется в соматические основы спонтанного отношения к себе и этической свободы другой личности; этот тип управления... допустим лишь по отношению к вещам, но не по отношению к другим людям» [24].

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАСШИРЕНИЯ СПЕКТРА СКРИНИРУЕМЫХ НОЗОЛОГИЙ

Проблема доступа к информации

Как уже было отмечено, при подозрении на генетически обусловленное заболевание у новорожденного, в «процесс тестирования» оказываются вовлечены все члены семьи, которой принадлежит ребенок, поскольку с большой вероятностью можно допустить наличие такой же патологии и у близких родственников — родителей, братьев, сестер. Генетическое обследование всей семьи, предлагаемое в данном случае, создает предпосылки для противоречия между интересами ребенка и интересами других ее членов. Отказ родителей от проведения данного анализа может быть связан именно со страхом разглашения конфиденциальной информации о болезни. Необходимо принимать во внимание менталитет этнических групп, особенности вероисповедания, отличительные черты жизнеустройства граждан.

Поучительно выглядит в этой связи сюжет одного из каналов московского телевидения о ситуации, которая возникла в результате некорректной подачи материала, нагруженного медико-генетической информацией [19]. Корреспондент районной газеты в статье, посвященной экологическим проблемам данной местности, сообщил, что одна из жительниц отдаленного поселка родила ребенка-«мутанта». И хотя имя матери не сообщалось, фактически произошло разглашение информации, поскольку в данном поселке за последний год родился лишь один ребенок. Слово «мутант» стало клеймом для мальчика, практически сделало его изгоем в родном поселке.

Другой случай возникающих противоречий между членами семьи при генетическом тестировании может быть связан с наличием предрассудков о родовых отношениях, так называемого голоса крови, и невежественными представлениями о законах наследственности.

Когда больной ребенок наследует дефектные гены по одному от обоих родителей, многие видят в этом равномерное «распределение ответственности за случившиеся». Однако может случиться так, что у ребенка присутствуют 2 мутации, а у родителей находят только 1. И хорошо, если ее найдут у отца, — тогда гораздо проще объяснить возникновение второй чистой случайностью — мутации *de novo* в наши дни не такая редкость. Но попробуйте предложить эту же причину случайного появления нарушения, когда известно, что передача одного из «дефектных» генов произошла по материнской линии. От кого получил ребенок второй «дефектный» ген? Не на выяснение ли этого вопроса будет направлена энергия родственников? Не переключатся ли родители от главного — серьезности диагноза их ребенка, требующего пристального и неусыпного внимания к его нуждам, на взаимные оскорбления и поиски «виновного»? Будет ли способствовать сближению семьи в это непростое для нее время взаимное недоверие супругов и подозрение в неверности, наступившие от «прозрения»,

а в действительности от ненужного узнавания подробностей их генетического тестирования?

В ряде стран Западной Европы при генетическом консультировании семьи по поводу болезни ребенка запрещено давать информацию, конкретизирующую «вклад» каждого из родителей в развитие данного заболевания. В России, насколько известно, этот пункт никак не оговаривается нормативными актами, и корректность подачи семье подобного материала — личное дело консультирующего генетика, опирающегося на собственный опыт и интуицию.

Проблема информированности о генетическом заболевании, но уже в несколько ином аспекте встает и при обсуждении вопроса о перспективе внедрения новой платформы в технологию скрининга, о которой часто говорят в последнее время. Речь идет о возможности полноэкзомного тестирования ДНК новорожденного (экзом — совокупность кодирующей части геномной ДНК субъекта) [2]. Такая технология в идеале позволит обнаруживать сотни заболеваний, которые могут проявиться в течение жизни этих детей, часть из которых может потребовать раннего лечения при условии его доступности. Учитывая постоянное улучшение технической оснащенности лабораторий, секвенирование нового поколения становится с каждым годом экономически выгоднее, чем генетическое исследование таргетных (целевых) генов [2, 25]. Однако здесь мы опять вторгаемся в область медицинской этики и связанных с ней решений.

Как отмечает Д. Тэйни, профессор педиатрии в Университете штата Мичиган, один из основателей и пионеров в области исследований врожденных ошибок метаболизма, «когда мы рассматриваем полногеномное или полноэкзомное секвенирование, мы часто обнаруживаем то, что не ожидали найти. Это вызывает риск и связанную с ним озабоченность у пациентов. Это новая этическая дилемма. Кто скажет, что именно было обнаружено, когда вы искали только конкретную болезнь. Вы можете согласиться не раскрывать то, что вы обнаружили, помимо тех болезней, на которые проводился ДНК-скрининг. Но это, тем не менее, оставляет возможность сказать кому-либо: «Если вы знали, что у меня будет рак в 50 лет, почему мне об этом не сказали?» Поэтому тут наряду с большими потенциальными возможностями существуют проблемы и ограничения» [2].

Особенностью медико-генетического консультирования в области неонатального скрининга является то, что информация о генетическом статусе пациента (ребенка) изначально сообщается другим лицам (родителям). И на первый взгляд в этом нет большой беды: пока ребенок маленький, все решения за него принимают его родители. Но что, если дело касается болезни с отсроченным началом заболевания, когда развитие болезни неизбежно, но произойдет это не ранее чем через 20–30 лет? Имеют ли право на данную информацию родители? Или консультирующий генетик должен «оставить» заключение для отсроченного сообщения данных о диагнозе непосредственно пациенту, когда он достигнет совершеннолетия, при условии, что последний захочет узнать свои генетические особенности? Знание не всегда является благом, вернее, не каждое знание становится благом для жаждущего его получить. И трудно в данном случае согласиться с тем, что «любая определенность лучше неведения». Все люди разные, и для кого-то действительно

«предупрежден — значит, вооружен», но немало и таких, кого груз ожидаемой и «неминуемой» участи навсегда лишает возможности радоваться жизни как таковой сегодня, завтра, без оглядки на будущее. Генетика — еще очень молодая наука, и сегодня мы не знаем, чем может обернуться то или иное вторжение в тонкую сферу подобного знания.

Интересным в этой связи выглядит различие между российским и европейским пониманием «что можно, а чего нельзя» в ситуациях с генетическим тестированием. По опыту работы в медико-генетическом центре известно, что выявление в семье ребенка с наследственной патологией автоматически влечет за собой генетическое обследование всех членов семьи на это заболевание. Тем удивительнее было узнать, что в некоторых странах Европы при диагностировании у младенца заболевания, которое в настоящее время считается неизлечимым, генетические обследования второму малышу в этой семье делать запрещено, пока тот маленький [17]. Как ни странно, данное «бездействие» объясняется направленностью на защиту прав обоих детей, поскольку никто не знает, как поведут себя родители в данной ситуации. Какова вероятность, что они не сконцентрируются на больном ребенке или, наоборот, не будут отдавать все свои силы здоровому, в то время как права второго будут ущемлены?

Балансирование на грани между принципами «не навреди» и «делай благо» — то искусство, которым должен владеть современный врач-генетик. К настоящему моменту далеко не все генетические технологии регулируются законами, правилами или рекомендациями, которые могли бы защитить индивида в спорных ситуациях. Рассмотрение новейших достижений биологических наук с точки зрения врачебной деонтологии и человеческой морали должно стать первым шагом к обеспечению защиты прав и интересов личности. Примечательно, что в странах Европейского союза существует ряд документов, регулирующих генетические тестирования, в которых четко прописан алгоритм действий врача и пациента. В РФ до сих пор отсутствуют четкие регламентации в области правовой и этической деятельности генетической службы. Однако данный ряд проблем необходимо решать и в нашей стране как путем обсуждения этических вопросов в среде специалистов, так и посредством принятия решений на уровне государственного регулирования подобных спорных моментов. Необходимое повышение правосознания на разных уровнях среди научной общественности, медиков, ученых, работников социальной сферы, политиков и т.д. создаст новые гарантии безопасности практического использования достижений современной науки.

Неонатальное скринирование и пренатальная диагностика — две стороны одного процесса

Несомненно, одна из важнейших задач, разрешаемых с помощью неонатального скрининга, это идентификация гетерозиготных носителей генетических заболеваний. «Человечество с надеждой смотрит на генетику, которая, используя свои открытия, может изменить судьбу современников и потомков, дав им лучшее предопределение. ...В историческом ракурсе генетика — это фермент, ускоряющий физическое и нравственное совершенствование человечества, и поэтому она останется «становым

хребтом» цивилизации XXI в.» [1]. Новое биологическое знание открывает новые возможности генетического контроля не только над индивидом, но и над его репродуктивными функциями. Консультирование семейной пары, имеющей ребенка с генетическим заболеванием, обязательно содержит вопрос о пренатальной диагностике последующих беременностей.

Пренатальная диагностика — это проведение исследований на этапе внутриутробного развития плода с целью выявления у него генетической патологии. В случае высокого риска обнаружения последней перед будущими родителями неизбежно встает вопрос о целесообразности продолжения беременности. Использование пренатальной диагностики в семьях с отягощенным анамнезом действительно помогает предотвратить рождение второго (третьего, четвертого) ребенка с данной патологией. Это касается, в первую очередь, заболеваний, которые сегодня считаются неизлечимыми. Этической проблемой в данном случае становится отказ в «праве на жизнь» потенциальному человеку, «уровень здоровья» которого не соответствует принятой в обществе норме. Аборт здесь рассматривается как средство избавления родителей от забот о жизни и здоровье ребенка с недугом, который изначально обречен на страдания.

Однако уже сегодня в обществе появляется глубокая озабоченность, что по мере того, как пренатальная генная технология будет усложняться и совершенствоваться, родителям все труднее будет не поддаться искушению «сконструировать» идеального малыша без намека на какое-либо его «отставание». В частности, встает вопрос о селективном проведении аборта в случае выявления у плода заболевания, которое поддается лекарственной терапии; или выявления хромосомных аномалий, которые могут не сказаться отрицательно на здоровье ребенка.

Не стоит забывать, что программа неонатального скрининга подразумевает одновременное участие в нем трех равноправных сторон: ребенка, родителей, общества. И ребенок здесь — самый пассивный участник процесса. Он — единственный, перед кем не стоит проблема выбора, он и его заболевание — это наше «дано» и наше же «требуется»: требуется сохранить эту хрупкую данность маленькой жизни. А вот «решений» у поставленной задачи великое множество, и как она будет решаться в каждом конкретном случае, зависит уже от активных участников процесса скрининга — родителей и общества.

Разговаривая недавно с инвалидом по зрению, который занимается проблемами адаптации незрячих детей, поразила его нестандартному видению ситуации. Он сетовал, что в нашем обществе отсутствует понимание того, что родители детей-инвалидов больше чем их больные дети нуждаются в поддержке и реабилитации. «Ребенок с рождения принимает себя таким, какой есть, родителям же часто приходится «перекраивать» себя и свою жизнь «после», отказываться от прежнего жизненного устройства, и эта ломка идеалов и ценностей из прошлого воспринимается крайне неоднозначно», — отмечает специалист.

Все мы связаны. Ребенок, идущий в наш мир, ищет защиты взрослых: готовы ли родители стать для него опорой? Готово ли общество принять эту семью под свою защиту? Пока мы прячем глаза и отводим взгляды от тех,

кто не такой, как мы, наши дети безжалостно лишают нас внуков. Современное общество потребителей не желает испытывать трудности с рождением и воспитанием ребенка. Вместо ребенка-инвалида, который всю свою жизнь будет обязан соблюдать строгую диету или принимать гормоны, многие предпочтут «следующего» — здорового от рождения. Потому что даже такие «трудности», как выполнение определенных лечебных процедур для больного ребенка, кажется некоторым родителям невыносимым бременем. Их страшат не страдания ребенка, они боятся собственных переживаний, дискомфорта для себя.

Не менее интересен факт отношения специалистов — практикующих российских генетиков — к проблемам репродуктивного выбора семьи при проведении пренатальной диагностики [26]. В международных исследованиях показано, что более 50% российских генетиков не склонны уважать репродуктивные решения пациентов. Такая позиция отличает нашу выборку от большинства стран, принявших участие в опросе. Хотя за десятилетие произошло статистически значимое сокращение доли врачей, которые хотели бы тем или иным способом оказать негативное давление на выбор женщины (передать ощущение неправильности действий, убедить не иметь детей, рекомендовать стерилизацию), она по-прежнему остается высокой.

В связи с этим показателен случай, произошедший на занятии Школы по генетике в г. Екатеринбурге. Специалисту из Израиля, читавшему лекцию по преимплантационной генетической диагностике, был задан вопрос: «Скажите, пожалуйста, что Вы говорите пациентам, состоящим в близкородственном браке, чтобы переубедить их иметь детей?» Думаю, не нужно пояснять, что в зале сидели только специалисты, занятые в данной области — врачи акушеры-гинекологи, педиатры, генетики, молекулярные биологи. И вопрос задала главный врач перинатального центра (!) одного из российских городов. Ответ был удивительно корректным: «Как могу я советовать что-то в данном случае? Я не Бог. Передо мной семья, они любят друг друга и хотят иметь детей. Кто может запретить им это?»

Почему же российский доктор далек от такой позиции? Откуда в нас эта пугающая нетерпимость к другому мнению? И что не так в нашем обществе, если и родители, и врачи «ставят» не на жизнь? Хорошее объяснение происходящему дает Л.А. Максименко в статье «Казус биотики: онтологические предпосылки»: «Знающего (обладающего, *τέχνη*) всегда бросает между ладным и неладным, между скверным и благородным. Нравственный поступок рождает (как рождает, *φύσις*) бытие человека как способность «держат удар» — и натиск несущего, нескладности и неладности, и ослепительно колющий глаз свет алетей-истины. Это требует усилия быть: быть врачом, а не палачом, учителем, а не ретранслятором, создающим лишь колебания воздуха, а не колебание мысли, родителем, а не семейным менеджером, наконец, усилие просто быть, а не быть «вообще» как природная, математическая, или даже морально-этическая данность («норма»), фиксируемая в слове «дано». «Быть» в указанном смысле — значит «проявить характер» [27].

Так как же суметь проявить характер, как отстоять свое право быть человеком и не дать технологии соблазнить нас, как принять своего ребенка и любить его таким, каким он пришел к нам, — вот вопросы, которые

ставит перед нами жизнь. Основополагающие события человеческой жизни — таинство зачатия, рождения, уход из жизни — все более представляются обществу как технико-биологические социальные происшествия. Мы перестали видеть в оплодотворенной зиготе зародыш человеческой жизни, сгусток живой энергии, «инь» и «ян» мирового начала. Сегодня для многих из нас это всего лишь клетка с диплоидным набором хромосом, «продукт зачатия», который легко можно «эвакуировать» при нерациональном подходе к планированию семьи или использовать в качестве «затравки» для репродуктивных биотехнологий [22].

Мы хотели найти разгадку жизни, настойчиво стремясь постичь глубины человеческого организма подобно мальчику Мише из сказки Одоевского «Городок в табакерке» [28], которому было интересно узнать, как из простых деталей шкатулки — колокольчиков, молоточков, валика и пружинки — рождается такая чудесная музыка. Но «разобрав на винтики» всего человека, мы незаметно для себя потеряли то единственное, на чем держались эти составные «части». Как и положено доброй сказке, «Городок...» имеет счастливый финал: проснувшись, Миша увидел, что табакерка цела и по-прежнему радуется всех своей волшебной музыкой. И он догадался, что колокольчики звенят из-за того, что по ним бьют молоточки, а молоточки стучат из-за того, что поворачивается валик, а валик не останавливается потому, что есть пружинка-царевна... Столько много разных деталей, маленьких и больших, простых и сложных, ярких и блеклых, шумных и тихих, и только в их органичном взаимодействии, в их гармоничном движении, в их созвучии рождается такая прекрасная музыка!..

А вот получится ли у нас, до тонкости просчитавших все теоретические возможности и мастерски выполнивших все практические манипуляции с живыми клетками, достичь задуманного — услышать музыку живого? Человек гораздо сложнее табакерки. И поэтому относиться к нему следует куда более осмотрительнее. Точное знание не мешает поэзии. Но не приведет ли желание «улучшить продукт» к поломке той самой «главной пружинки» нашего бытия? Почему бы не признаться себе самим, что именно наша «разность» — то, как мы выглядим, как говорим, что предпочитаем, к чему стремимся — позволяет нам острее чувствовать вкус жизни? Через сострадание, через милосердие, через любовь к слабому и милость к обездоленному. И если данная технология способна сделать нас ближе, чтобы в нужный момент подставить плечо другу или крепко взять в свою руку слабую ладошку малыша — мы на верном пути.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многое в нашей жизни мы начинаем делать, следуя современному модному течению, и потом постепенно принимаем это как некую данность, привычку, не особенно задумываясь, насколько это нам нужно. За 9 лет расширенного неонатального скрининга в России не выполнено ни одной обобщающей работы, посвященной глубокому и всестороннему анализу проведенных исследований. Встречаются отдельные работы, в основном диссертации, указывающие на особенности обследования новорожденных в отдельных регионах с приведением данных о частоте распределения скринируемой патологии, однако вопрос о возможном пересмотре списка

данных нозологий, потенциале включения в него новых, отвечающих «требованию дня», на повестке так и не появился. Сегодня уже ни у кого не возникает сомнения в том, нужен ли нам неонатальный скрининг. Десятики спасенных жизней, сотни счастливых родителей — это ли не показатель успешности и полезности применения данной технологии? Однако жизнь не стоит на месте: появляются современные методы исследований, открываются новые возможности для диагностики. Науке уже не свернуть с выбранного пути, стратегия определена

и принята безоговорочно, однако выработка тактических приемов, равно как и право на остановку «по требованию» — это наша реальная возможность «приручить» ускоряющуюся технологию. Прогресс науки не может быть направлен против общества. Список заболеваний, диагностируемых в ходе неонатального скрининга, может и должен расширяться, однако определять скорость и качество этого обновления мы должны не в угоду модному тренду, а в соответствии с собственными ритмами и приоритетами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность преподавателю Института философии и права УрО РАН к.ф.н. Е. В. Биричевой за идейное вдохновение к написанию данной статьи и заведующей лабораторией неонатального скрининга КДЦ «ОЗМР» Т. И. Беляевой за полезный обмен мнениями во время работы над ней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller K. Genetic Screening. *J. Med and Phil.* 1999;7:355–374.
2. Marshall L, Summar J.G. Screening Newborns' DNA. Why Not? *Medscape*. 2015. URL: http://www.medscape.com/viewarticle/838862?src=wnl_int_edit_tp10 (Available: 29.04.2015).
3. Холланд В, Стюарт С, Массеря К. Скрининг в Европе — основы политики. *ВОЗ*. 2008. 76 с.
4. Тебиева ИС, Лагуева ФК, Логачев МФ и др. Опыт мировой и отечественной практики неонатального скрининга на наследственные заболевания. *Педиатрия*. 2012;91(1):128–132.
5. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Альбицкий ВЮ. Профилактическая педиатрия — новые вызовы. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):7–10.
6. Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: *Фохат*. 2005. 364 с.
7. Новиков ПВ. Неонатальный скрининг на наследственные болезни обмена веществ и его перспективы в Российской Федерации. М. 2013. 55 с.
8. Захарова ЕЮ. Программы массового скрининга: технические, социальные и этические вопросы. *Медицинская генетика*. 2006;3:21–23.
9. Матулевич СА. Первые результаты неонатального скрининга на муковисцидоз в Краснодарском крае. *Мед. генетика*. 2008. 10(2):36–40.
10. Кузьмичёва НА, Камененкова СГ, Новиков ПВ. Галактоземия: диагностика и неонатальный скрининг. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2007;1:40–44.
11. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol. Assess.* 2004;8(11):1–121.
12. Black H. Newborn screening report sparks debate in USA. *Lancet*. 2005;365(9469):1453–1454.
13. Seibert D. Newborn Screening. 2007. URL: <http://laboratory-manager.advancetweb.com/article/newborn-screening.aspx?CP=2> (Available: 28.04.2015).
14. Приказ МЗ РФ от 30.12.1993 г. № 316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы». URL: <http://www.zdrav.ru/library/regulations/detail.php?ID=26434> (дата обращения: 28.04.2015).
15. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237/ (дата обращения: 28.04.2015).
16. Приказ МЗ Свердловской области от 02.03.2012 г. № 166-п «О совершенствовании массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания на территории Свердловской области». URL: <http://ekb4.info/ekaterinburg8/prikaz16.htm> (дата обращения: 28.04.2015).
17. Захарова ЕЮ. Интервью. М. 2014. URL: <http://www.rare-diseases.ru/component/content/article/38-index/317-2014-04-17-20-52-14.html> (дата обращения: 28.04.2015).
18. Нейсбит Д. Высокая технология, глубокая гуманность: Технологии и наши поиски смысла. Пер. с англ. АН Анваера. М.: АСТ. 2005. 381 с.
19. Тищенко П, Юдин Б. Моральные проблемы современной генетики. Рабочие тетради по биоэтике. Сб. научных статей: Биоэтические проблемы геномики и этногенетики. М.: МГУ. 2006. Вып. 3. 41 с.
20. Жарова М. Этические проблемы современных генетических технологий. Программы массового скрининга: технические, социальные и этические вопросы. *Медицинская генетика*. 2006;3:21–23.
21. Гуськов ЕП, Жданов ЮА. Метахимия природы. (К 50-летию открытия структуры ДНК). *Научная мысль Кавказа*. 2003;4:3–15.
22. Редкий журнал. 2014;5:40. URL: <http://raremagazine.ru/static/000/000/109/154/doc/ac/e0/87bd18ce87ffb0f34751f21b6688250722de.pdf> (дата обращения: 24.09.2015).
23. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/app> (дата обращения: 24.10.2015).
24. Хабермас Ю. Будущее человеческой природы. М.: *Весь мир*. 2002. 144 с.
25. Marian A.J. Medical DNA sequencing. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):175–80.
26. Ижевская В. Либерализация этических установок российских медицинских генетиков. Сб. научных статей: Биоэтические проблемы геномики и этногенетики. М.: МГУ. 2006. Вып. 3. С. 33–41.
27. Максименко Л.А. Казус биоэтики: онтологические предпосылки. *Омский научный вестник*. 2012;2(116):100–104.
28. Аксаков СТ, Одоевский ВФ. Городок в табакерке. Аленький цветочек. Сказки русских писателей. *Эксмо*. 2013. 72 с.

Е.П. Колесникова¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, О.В. Глоба¹, Т.В. Подклетнова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность)

Контактная информация:

Колесникова Екатерина Павловна, аспирант отделения психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД

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

Статья поступила: 05.11.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии — это наследственное заболевание, характеризующееся медленно прогрессирующими мозжечковыми, пирамидными расстройствами, нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга, и высокоспецифичными изменениями по данным МРТ и МР-спектроскопии головного и спинного мозга. Заболевание из группы ядерно наследуемых митохондриальных энцефалопатий, обусловлено мутацией в гене DARS2, характеризуется недостаточностью митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы. В статье представлены история описания заболевания, его генетические основы, особенности клинической картины, критерии диагностики, а также описаны 2 клинических случая заболевания у девочек в возрасте 9 и 17 лет.

Ключевые слова: дети, лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии, клиническая картина, диагностика.

(Для цитирования: Колесникова Е.П., Кузенкова Л.М., Савостьянов К.В., Глоба О.В., Подклетнова Т.В. Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность). Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 724–731. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1483)

Ye.P. Kolesnikova¹, L.M. Kuzenkova^{1, 2}, K.V. Savostyanov¹, O.V. Globa¹, T.V. Podkletnova¹¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Cases of Leukoencephalopathy with Predominant Lesion of the Brain Stem, Spinal Cord and High Blood Lactate in the MR Spectroscopy (Mitochondrial Aspartyl-tRNA-Synthetase Deficiency)

Leukoencephalopathy with predominant lesion of the brain stem, spinal cord and high blood lactate in the MR spectroscopy is a hereditary disease characterized by slowly progressing cerebellar, pyramidal disorders, disorders involving the lesion of posterior columns of the spinal cord and highly specific changes according to the data of MRI and magnetic resonance spectroscopy of the brain and spinal cord. This disease is one of nuclear inherited mitochondrial encephalomyopathies, caused by mutations in the DARS2 gene and characterized by mitochondrial aspartyl-tRNA-synthetase deficiency. This article presents the record of the disease description, its genetic basis, clinical features and diagnostic criteria. The article describes two clinical cases of the disease in 9-year and 17-year old girls.

Key words: children, leukoencephalopathy with predominant lesion of the brain stem, spinal cord and high blood lactate in the MR spectroscopy, clinical aspect, diagnosis.

(For citation: Kolesnikova Ye. P., Kuzenkova L. M., Savostyanov K. V., Globa O. V., Podkletnova T. V. Clinical Cases of Leukoencephalopathy with Predominant Lesion of the Brain Stem, Spinal Cord and High Blood Lactate in the MR Spectroscopy (Mitochondrial Aspartyl-tRNA-Synthetase Deficiency). Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 724–731. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1483)

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии — это уникальные органеллы эукариотической клетки, осуществляющие процессы энергетического метаболизма, которые находятся под двойным генетическим контролем — митохондриальной и ядерной ДНК. Митохондриальный геном кодирует 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи, 22 тРНК и 2 рРНК, необходимых для синтеза митохондриальных белков. Более 99% митохондриальных белков кодируются ядерным геномом. Это факторы транскрипции, трансляции и репликации митохондриальной ДНК, компоненты транспорта белков в митохондрии, белки-переносчики электронов, митохондриальные транслоказы. Таким образом, митохондриальные заболевания могут быть связаны с дефектом как митохондриального, так и ядерного генома.

Одним из органов-мишеней при митохондриальных заболеваниях является нервная система [1, 2]. В последние годы в качестве общего признака митохондриальных заболеваний указывают роль поражения белого вещества головного мозга [3–5]. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии (англ. Leukoencephalopathy with Brain stem and Spinal cord involvement and Lactate elevation, LBSL), или митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность, — это ядерно наследуемая митохондриальная энцефаломиопатия, которая характеризуется медленным прогрессированием мозжечковых, пирамидных расстройств, нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга, и высокоспецифичными изменениями по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР-спектроскопии головного и спинного мозга [6, 7].

Первые сообщения о заболевании относят к 2002 г., когда Van der Кнаар и соавт. впервые описали новую патологию у 8 пациентов с однотипными лейкодегенеративными изменениями по данным МРТ и повышением уровня лактата по данным МР-спектроскопии в пораженном белом веществе головного мозга [9]. Однако до настоящего момента существует много неясных аспектов патогенеза и лечения этого заболевания, а также трудностей в постановке диагноза в связи с его редкой встречаемостью в рутинной практике врача. Заболевание входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, установленных Министерством здравоохранения Российской Федерации, и требует мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении [8].

Ниже представляем 2 собственных клинических наблюдения LBSL у девочек в возрасте 9 и 17 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка Е., возраст 9 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 2-й беременности (1-я — медицинский аборт), протекавшей с токсикозом в I триместре, угрозой прерывания в 18–32 нед, гестозом второй половины беременности, хронической гипоксией плода, анемией, аутоиммунным тиреоидитом у матери (выявлен на сроке 20 нед, лечилась препаратами йода). Роды первые, на 41-й нед, с длительным безводным промежутком (5 ч 40 мин), двукратным обвитием пуповины вокруг шеи плода. Масса тела при рождении — 3740 г, длина тела —

52 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Раннее моторное развитие соответствовало возрасту, речевое — с задержкой: голову держит с 3 мес, сидит с 7 мес, стоит у опоры с 8 мес, ходит с 1 года, к году произносила отдельные слова-слоги, простые фразы — с 2,5 лет.

В 3 года родители стали отмечать моторную неловкость: девочка не умела прыгать на одной ноге, также отмечено изменение походки в виде неуверенности и шаткости при ходьбе. В 3 года 8 мес остро возник сходящийся страбизм слева, по поводу чего девочка проконсультирована офтальмологом и неврологом. Было назначено аппаратное лечение, а также курс ноотропной терапии с положительным эффектом в виде уменьшения угла косоглазия.

МРТ головного мозга впервые проведена в возрасте 7 лет. Обнаружена картина лейкопатии, в связи с чем девочка госпитализирована в МНИИ педиатрии и детской хирургии (Москва), где по данным повторной МРТ головного мозга констатирована картина лейкопатии без динамики. При проведении электронейромиографии установлены признаки негрубого аксонального поражения, затронувшего *n. peroneus* и *n. medianus*, которые были расценены как изменения вторичного характера.

Девочка осмотрена генетиком, который рекомендовал исключить LBSL и провести дифференциальную диагностику с поздними формами метохроматической лейкоцидотрофии.

Впервые ребенок госпитализирован в отделение психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей (Москва) в феврале 2015 г. в возрасте 9 лет с жалобами на утомляемость при физической нагрузке и избыточных внешних раздражителях (например, шум); шаткость при ходьбе; нарушение звукопроизношения; эпизоды тошноты и рвоты, возникающие на фоне полного здоровья; снижение зрения; трудности в установлении социальных контактов.

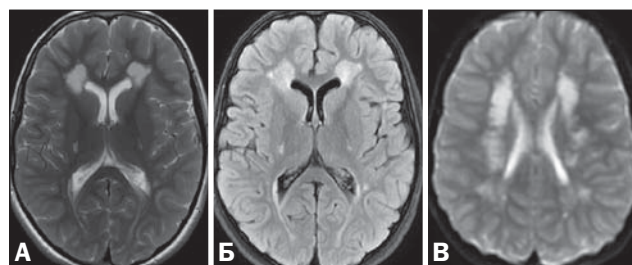
При поступлении

Психоневрологический статус: общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Высшие психомнестические функции: эмоционально лабильна, поведение дистимичное, сниженный фон настроения. Навыки сформированы по возрасту. Сон спокойный, засыпание не затруднено. Интересы: чтение книг. В деятельности медлительна, быстро истощаема при умственной и физической нагрузке. Внимание концентрирует недостаточно. Память механическая. В собственной речи использует простые фразы, лексико-грамматические нормы языка полностью не усвоены, звукопроизношение нарушено (дизартрия). Отмечаются кратковременный зрительный контакт, непереносимость тактильного контакта, выраженный симбиоз с матерью.

Черепная иннервация

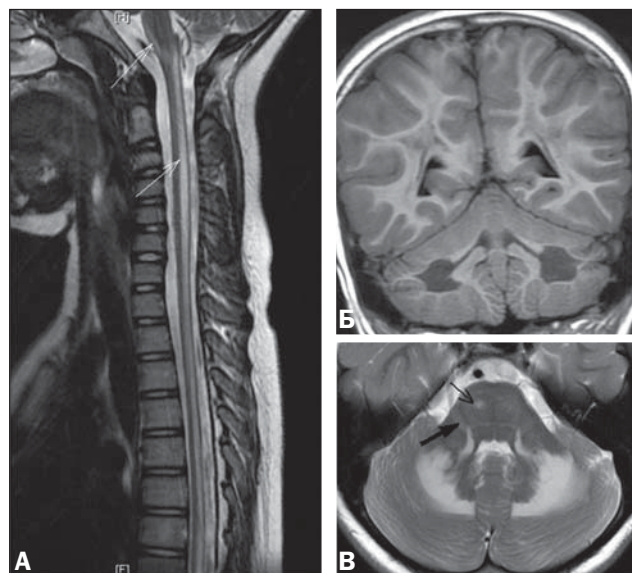
- I п. — на запахи реагирует.
- II п. — взгляд фиксирует, следит за предметами, цвета различает.
- III, IV, VI пп. — птоза нет, глазные щели асимметричны, D > S, экзофтальма нет. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях глазных яблок. Нарушение плавности прослеживания взором за предметом, объем движений глазных яблок

Рис. 1. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 9 лет



Примечание. А–В — аксиальные срезы на уровне боковых желудочков. А — режим T_2 — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного белого вещества, в области задней ножки внутренней капсулы; Б — режим T_2 FLAIR FS, тот же срез; В — режим DWI — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного белого вещества.

Рис. 2. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 9 лет



Примечание. А — режим T_2 frse, сагиттальный срез — поражение моста и спинного мозга (белые стрелки); Б — режим T_1 , коронарный срез — симметричное поражение перивентрикулярного белого вещества при отсутствии поражения U-образных волокон, симметричное поражение белого вещества мозжечка; В — режим T_2 propeller, аксиальный срез на уровне моста мозга — поражение внутриволоковой порции корешка тройничного нерва (толстая черная стрелка), моста мозга и ножек среднего мозга (черная стрелка).

не ограничен. Непостоянный сходящийся страбизм слева. Диплопии нет. Анизокория, $D > S$, реакция зрачков на свет: прямая и содружественная, живые. Конвергенция и аккомодация не нарушены.

- V п. — движения нижней челюсти не ограничены. Чувствительность кожи лица не нарушена. Болезненности в тригеминальных точках нет. Конъюнктивальный и корнеальный рефлексы живые.
- VII п. — мимика лица обеднена, рот полуоткрыт. Лицо асимметрично: сглаженность носогубной складки справа.
- VIII п. — на звуковые стимулы реагирует.
- IX, X пп. — *uvula* отклонена вправо. Небные занавески подвижны. Глотание и фонация не нарушены. Небный и глоточный рефлексы живые. Саливация не нарушена.

- XI, XII пп. — легкая девиация языка вправо, фибриллярный и фасцикулярный нет. Плечи и лопатки симметричны. Голова по средней линии.

В двигательной сфере: атрофий, гипертрофий скелетной мускулатуры нет. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Гипермобильный синдром. Мышечная сила в руках и ногах 4 балла. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные, рефлексогенные зоны не расширены. Клонусов нет. **Патологические знаки:** слабopоложительный симптом Бабинского слева. Брюшные рефлексы вызываются, симметричные, быстро истощаются. Моторная неловкость. В координаторной сфере отмечается статическая и динамическая атаксия. Изменение походки по типу атактической, на широко расставленных ногах. Поверхностная чувствительность не нарушена. Вегетативная нервная система: эйтония. Тазовые функции не нарушены.

Лабораторное обследование: латентный дефицит железа, незначительное повышение содержания лактата после нагрузки сахарозой до 2,5 ммоль/л (в норме до 2,2 ммоль/л).

Видео-ЭЭГ мониторинг: значительное замедление основанной ритмической активности по сравнению с возрастной нормой; на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) бодрствования и сна зарегистрировано транзитное региональное замедление в виде одиночных и сгруппированных волн δ -, θ -диапазона в правой центрально-теменной области, в структуре которого изредка фиксировались острые волны, по морфологии напоминающие эпилептиформные комплексы острая–медленная волна. Эпилептических приступов и их иктальных ЭЭГ-паттернов за время исследования зарегистрировано не было. Зрительные вызванные потенциалы: замедление проведения зрительной афферентации на кору головного мозга с обеих сторон, больше справа. Слуховые вызванные потенциалы: небольшое замедление проведения по стволу справа.

Консультация логопеда: системное недоразвитие речи 3-го уровня, дизартрия.

Консультация психолога: психастенические черты личности с невротическими реакциями.

Консультация офтальмолога: анизометропия, гиперметропия средней степени, гиперметропический астигматизм OU, амблиопия слабой степени OS, непостоянное монолатеральное сходящееся косоглазие, диски зрительных нервов без патологии.

По данным МРТ у пациентки имеет место картина поражения белого вещества головного и спинного мозга в виде гиперинтенсивного сигнала в режимах T_2 и FLAIR и гипоинтенсивного — в режиме T_1 .

Поражение в области:

- пери-, пара- и суправентрикулярно при отсутствии поражения U-образных волокон;
- задних ножек внутренней капсулы;
- центральных и боковых отделов моста;
- белого вещества левой и правой гемисфер мозжечка;
- симметричное поражение семиовальных центров и пирамидных путей головного мозга;
- дорзальных отделов на всем протяжении спинного мозга.

Обнаруженные изменения соответствуют критериям диагностики LBSL по данным МРТ (рис. 1, 2).

Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *DARS2*. Методом прямого секвенирования проанализированы экзоны 3 и 5. Выявлены описанные ранее в международной базе (OMIM: 611105) мутации (с. 228–20_21 *delTTinsC* в интроне 2 в гетерозиготном состоянии и с. 492+2 *T>C* в интроне 5 в гетерозиготном состоянии), которые приводят к развитию LBSL.

Девочке регулярно проводят курсы ноотропной и метаболической терапии. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде улучшения переносимости физических и умственных нагрузок, нормализации эмоционального фона (купирование психастенического синдрома).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка Е., возраст 17 лет. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания с 18-й нед. Роды 1-е, срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении — 2860 г, длина — 52 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Выписана из родильного дома в срок. Раннее развитие соответствует возрасту.

В возрасте 5 лет родители впервые обратили внимание на наличие у ребенка шаткости при ходьбе, однако к неврологу не обращались. В возрасте 7 лет девочка впервые осмотрена неврологом в связи с жалобами на пошатывание при ходьбе, тремор в кистях при эмоциональном напряжении, ухудшение памяти. При осмотре выявлены нижний парапарез по центральному типу, статическая и динамическая атаксия, в связи с чем рекомендовано обследование в условиях стационара, которое проведено не было. Неврологические нарушения постепенно прогрессировали, присоединилась дизартрия. В возрасте 10 лет при проведении МРТ головного мозга по месту жительства у пациентки обнаружены изменения белого вещества головного мозга, ошибочно расцененные как лейкодистрофия, что в дальнейшем не подтвердилось. Позднее была заподозрена LBSL.

Впервые госпитализирована в отделение психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии НЦЗД (Москва) в возрасте 17 лет 5 мес с жалобами на слабость в ногах, неустойчивость и быструю утомляемость при ходьбе, неспособность ходить без поддержки, нарушение звукопроизношения.

При поступлении

Психоневрологический статус: общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Высшие психомнестические функции: эмоционально лабильна, поведение дистимичное. Сниженный фон настроения. Навыки сформированы по возрасту. Сон спокойный, засыпание быстрое. Интересы по возрасту. Внимание концентрирует недостаточно. Память механическая, снижена. Речь фразовая, скандированная (дизартрия), словарный запас средний.

Черепная иннервация

- I п. — на запахи реагирует.
- II п. — взгляд фиксирует, следит за предметами, цвета различает.
- III, IV, VI пп. — птоза нет. Глазные щели симметричны, экзофтальма нет. Мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях глазных яблок,

больше при взгляде влево. Объем движений глазных яблок не ограничен. Страбизма, диплопии нет. Зрачки симметричны, реакция зрачков на свет прямая и содружественная, живые. Конвергенция и аккомодация не нарушены.

- V п. — движения нижней челюсти не ограничены. Чувствительность кожи лица не нарушена. Болезненности в тригеминальных точках нет. Конъюнктивальный и корнеальный рефлекс живые.
- VII п. — мимика лица живая. Лицо симметрично.
- VIII п. — на звуковые стимулы реагирует.
- IX, X пп. — *uvula* по средней линии. Небные занавески подвижны. Глотание и фонация не нарушены. Небный и глоточный рефлекс живые. Саливация не нарушена.
- XI, XII пп. — язык по средней линии. Плечи и лопатки симметричны. Голова по средней линии.

В двигательной сфере: атрофий, гипертрофий скелетной мускулатуры нет. Объем активных движений ограничен в ногах в связи с тонусными нарушениями. Объем пассивных движений не ограничен. Выявлен тетрапарез по центральному типу с преимущественным поражением ног. Мышечный тонус в руках ближе к физиологическому, в ногах повышен в дистальных отделах по спастическому типу, а также повышается при вертикализации в проксимальных отделах ног, $D > S$. Мышечная сила в руках 5 баллов, в ногах — 2–3 балла, $D < S$. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, с расширением рефлексогенных зон, $D > S$. Клонусов нет. **Патологические знаки:** с рук — рефлекс Россоломо (+), $D \geq S$; с ног — рефлекс Бабинского (+), Гордона (+), Шеффера (+). Брюшные рефлекс не вызываются. Моторная неловкость. В координаторной сфере: статическая и динамическая атаксия. Нарушение походки за счет атаксии и нижнего спастического парапареза. Поверхностная чувствительность не нарушена. Вегетативная нервная система: эйтония. Тазовые функции не нарушены.

Лабораторное обследование: повышения содержания лактата в сыворотке крови натощак и после нагрузки сахарозой не выявлено.

Электроэнцефалографическое исследование: частота α -ритма соответствует возрастной норме, региональный амплитудный градиент смещен из затылочных отделов в теменные и задневисочные, за время исследования эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.

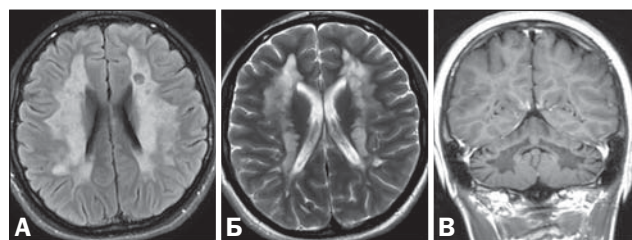
Игольчатая электронейромиография: не обнаружено признаков, указывающих на поражение периферического нейромоторного аппарата (скорость проведения импульса по периферическим нервам не нарушена, паттерн рекрутирования потенциалов двигательных единиц полный, их средняя длительность и амплитуда находятся в рамках значений, спонтанной активности нет). Зрительные вызванные потенциалы: существенных нарушений проведения зрительной афферентации на кору не обнаружено.

Консультация психолога: умственное развитие в пределах возрастных критериев, астено-невротические реакции.

Консультация офтальмолога: OU миопический астигматизм, на глазном дне экскавация дисков с обеих сторон.

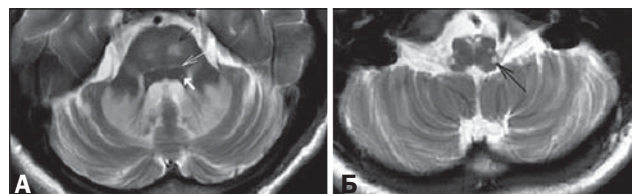
МРТ головного и спинного мозга (рис. 3–5): картина поражения белого вещества головного и спинного мозга

Рис. 3. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 17 лет



Примечание. А — режим T_2 flair, аксиальный срез — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного белого вещества, формирование кист; Б — режим T_2 propeller, аксиальный срез — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного и глубокого белого вещества больших полушарий; В — режим T_1 flair, коронарный срез — снижение сигнала в режиме T_1 от перивентрикулярного белого вещества, от белого вещества мозжечка, гипоплазия мозжечка.

Рис. 5. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 17 лет



Примечание. Режим T_2 propeller, серия аксиальных срезов на уровне среднего и продолговатого мозга. А — поражение моста мозга и ножек среднего мозга (черная стрелка), медиальной петли и ее перекреста (белая стрелка), среднемозгового пути тройничного нерва (толстая белая стрелка); Б — поражение задних спинocerebellарных трактов.

в виде диффузного повышения МР-сигнала в режиме T_2 и FLAIR и снижения сигнала в режиме T_1 .

Поражение:

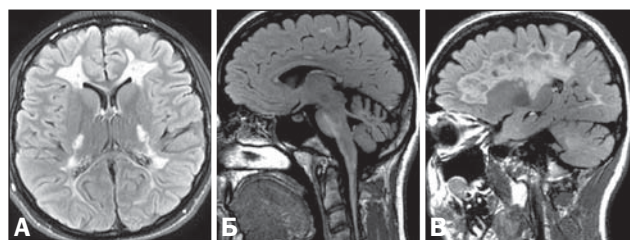
- пери- и суправентрикулярно у передних и задних рогов боковых желудочков, субкортикально в височно-лобно-теменных и затылочных отделах (с наличием кистозных компонентов в лобно-теменных отделах) при незначительном поражении U-образных волокон;
- симметричное поражение латеральных отделов таламусов и задних ножек внутренних капсул; мозолистого тела; стволовых структур; среднемозгового пути тройничного нерва и внутристволовой порции корешка тройничного нерва; пирамид продолговатого мозга; задних спинocerebellарных трактов; пирамидных путей; кортикоспинальных трактов и задних столбов спинного мозга;
- отмечена гипоплазия мозжечка.

При МР-спектроскопии в пораженном белом веществе головного мозга установлено повышение содержания лактата (рис. 6).

Таким образом, установленные изменения соответствуют основным и дополнительным критериям диагностики LBSL с помощью МРТ и МР-спектроскопии, которые будут описаны ниже. При проведении МРТ в динамике через 6 мес значимых изменений не выявлено.

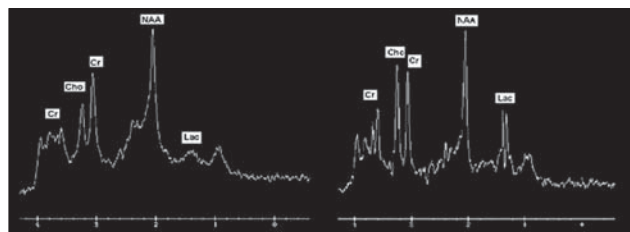
Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *DARS2*: методом прямого автоматического секвенирования исследованы экзоны 3, 5, 17 гена *DARS2*, а также

Рис. 4. Структура поражения белого вещества у пациентки Е., 17 лет



Примечание. А — режим T_2 flair, аксиальный срез — симметричное повышение сигнала от перивентрикулярного и глубокого белого вещества больших полушарий с кистозным компонентом; Б, В — режим CUBE, сагиттальный срез — повышение сигнала от перивентрикулярного белого вещества с кистозным компонентом, мозжечка, моста мозжечка, продолговатого мозга, спинного мозга, гипоплазия мозжечка.

Рис. 6. МР-спектроскопия пациентки Е., 17 лет



Примечание. Левая часть рисунка — МР-спектроскопия участка здорового вещества головного мозга, правая — МР-спектроскопия пораженного белого вещества головного мозга. Определяется пик лактата.

прилегающие интронные области. В экзоне 5 идентифицирована мутация *c.455G>T* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.Cys152Phe*, в интроне 2 — мутация *c.228-20_21delTTinsC* в гетерозиготном состоянии. Данные мутации приводят к развитию LBSL.

Девочке проводится постоянное комплексное лечение, включающее курсы ноотропной и метаболической терапии, реабилитационные мероприятия, в которые входят методы биологической обратной связи (БОС-стабилоплатформа). На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде улучшения переносимости физических нагрузок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическая природа LBSL

В 2007 г. G. C. Sheper и соавт. впервые определили молекулярно-генетические основы LBSL, описав мутацию в гене *DARS2*, кодирующем синтез митохондриальной аспартил-тРНК-синтетазы [7]. Ген картирован на длинном плече хромосомы 1 в хромосомной области 1q25.1. Описаны различные мутации гена *DARS2*: миссенс- и нонсенс-мутации (точечные мутации в последовательности ДНК, приводящие к изменению аминокислотной последовательности либо преждевременной терминации трансляции), сплайсинговые мутации (точечные мутации, затрагивающие сайты сплайсинга) и делеции (хромосомные перестройки, при которых происходит

потеря участка хромосомы) [10, 11]. Установлено, что мутации могут возникать в различных положениях нуклеотидной последовательности гена. Однако наиболее частыми (94%) являются мутации в интроне 2 (сплайсинговые мутации), среди которых наиболее распространена с.228–20_21delTTinsC, а также сплайсинговые мутации в интроне 5 с.492+2T>C и миссенс-мутация экзона 5 с.455G>T (Cys152Phe) [6, 10, 12].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Носительство мутаций не характеризуется какой-либо клинической симптоматикой. Как правило, больные являются компаунд-гетерозиготами (имеют 2 гетерозиготные мутации в разных положениях нуклеотидной последовательности гена *DARS2*, в гетерозиготном состоянии). Пациенты с гомозиготной мутацией в гене *DARS2* отличаются атипичной клинической картиной в виде индуцируемых физическими нагрузками атаксии и арефлексии, что сопровождается доброкачественным течением [13].

Ген *DARS2* кодирует синтез фермента аспартил-тРНК-синтетазы, катализирующего присоединение аспарагиновой кислоты к соответствующей ей молекуле матричной тРНК в митохондриях. В результате структура всех белков, кодируемых мтДНК, изменяется, и нарушается работа дыхательной цепи митохондрий. До конца не выяснено специфическое влияние данного гена на работу клеток именно нервной системы, не затрагивая при этом функции клеток других тканей. Несмотря на одинаковый уровень экспрессии гена и снижение аспартил-тРНК-синтетазной активности в разных тканях, не было установлено значимых нарушений активности ферментов комплекса дыхательной цепи митохондрий в культуре кожных фибробластов и лимфоцитах. Доказана «тропность» мутаций гена *DARS2* к поражению клеток нервной системы с преимущественным участием тел нейронов и их аксонов, а не миелиновой оболочки, олигодендроцитов и астроцитов [11, 12]. В рассмотренных нами клинических случаях мутации, диагностированные у обоих больных, находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии по гену *DARS2* и являются наиболее распространенными в российской и европейской популяциях [6, 10, 12].

Клиническая картина LBSL

В представленных нами примерах клиническая картина течения заболевания соответствовала описанным в литературе случаям. Заболевание обычно дебютирует в детском возрасте, хотя известны случаи с началом в неонатальном периоде, с тяжелым течением, быстрым прогрессированием и летальным исходом в раннем детском возрасте [14]. Раннее моторное развитие ребенка в большинстве случаев соответствует норме, двигательные расстройства обычно возникают в детском или подростковом возрасте. Клиническая картина характеризуется нарушением мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно в ногах, что приводит к нарушению походки. Сухожильные рефлексы при этом сохраняются или даже повышаются. В ряде случаев заболевание дебютирует с атаксии при ходьбе и мышечной гипотонии [15] (схожая картина наблюдалась в первом клиническом случае). Также могут наблюдаться тремор, нарушение поверхностной и вибрационной чувствительности в дистальных отделах конечностей, приводящие к раз-

витию сенситивной атаксии. При дальнейшем развитии заболевания возникают нарушение мелкой моторики в руках, дизартрия, снижение когнитивных функций [9, 16]. Нередко развиваются эпилептические приступы [9] и психоорганический синдром.

Диагностика LBSL, встречающейся крайне редко, в рутинной практике может представлять ряд трудностей. Диагноз обычно устанавливают на основании типичной клинической симптоматики и характерных изменений, выявляемых при МРТ головного и спинного мозга, МР-спектроскопии [7]. Течение LBSL характеризуется постепенным прогрессирующим поражением белого вещества головного и спинного мозга при интактной коре больших полушарий, мозжечка, базальных ядер и ядер ствола мозга. Указанные изменения визуализируются в виде топически идентичного избирательного двустороннего диффузного поражения. Реже изменения носят неомогенный («тигroidный») характер.

Диагностические критерии

Существует ряд характерных МР-критериев диагностики LBSL [16, 17]. Главным из них является изменение МР-сигнала (снижение его интенсивности на T₁- и повышение — на T₂-взвешенных изображениях):

- от белого вещества головного мозга при отсутствии или незначительном поражении U-образных волокон;
- от задних канатиков (проводники глубокой чувствительности) и заднего отдела боковых канатиков (кортикоспинальный путь) спинного мозга;
- от пирамид продолговатого мозга и/или медиальной петли на уровне ствола мозга, таламуса и лучистого венца выше таламуса.

К дополнительным критериям относят изменение МР-сигнала:

- от валика мозолистого тела;
- задней ножки внутренней капсулы;
- верхних ножек мозжечка;
- нижних ножек мозжечка;
- ядер и путей тройничного нерва;
- переднего спинномозжечкового пути в продолговатом мозге;
- белого вещества мозжечка.

Также в качестве критериев могут выступать повышение содержания лактата, снижение концентрации N-ацетиласпартата и миоинозитола, а также умеренное снижение уровня холина в пораженном белом веществе при МР-спектроскопии головного мозга (выявляется не во всех случаях).

Для постановки диагноза LBSL по данным МРТ необходимо наличие всех основных и не менее одного дополнительного критерия.

У большинства пациентов выявляется снижение скорости проведения импульса возбуждения при исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов. При этом ни повышения уровня лактата в сыворотке крови, ни изменений ликвора в большинстве случаев не отмечается [9, 18, 19].

В представленных клинических случаях LBSL фиксировались все основные и ряд дополнительных МРТ-критериев диагностики этого заболевания. Во втором клиническом случае было также отмечено грубое поражение белого вещества головного мозга с формировани-

ем кист, что соответствовало выраженным изменениям в клинической картине заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику LBSL проводят с формами патологии нервной системы, протекающими с поражением белого вещества: лейкодистрофиями, воспалительными заболеваниями нервной системы. Для всех форм лейкодистрофий характерны прогрессирующее течение, симметричность поражения, симптомы повреждения белого вещества центральной и периферической нервной системы. Большинство ранних форм лейкодистрофий или лейкоэнцефалопатий характеризуются началом с рождения либо в первом полугодии жизни, в то время как LBSL дебютирует с конца первого года жизни, в среднем в 5–8-летнем возрасте. Дифференциальную диагностику проводят с инфантильными формами метахроматической лейкодистрофии, глобально-клеточной лейкодистрофией, инфантильными формами болезни Пелицеуса–Мерцбахера.

Метахроматическая и глобально-клеточная лейкодистрофии, в отличие от LBSL, характеризуются нарастающим снижением интеллекта, развитием тяжелого эпилептического синдрома, быстрым прогрессированием заболевания вплоть до терминальной стадии (в среднем в течение 1–2 лет), характеризующейся децеребрационной и декортикационной ригидностью, бульбарным и псевдобульбарным синдромом, сухожильной гипорефлексией.

Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера, как и LBSL, отличается наличием симптомов пирамидных расстройств и МР-признаками поражения белого вещества головного мозга, однако в отличие от LBSL заболевание манифестирует с рождения, выражается задержкой психомоторного развития, ротаторным нистагмом, тремором головы, хореоатетозом, мышечной спастичностью, мозжечковыми расстройствами, паркинсонизмом и характеризуется медленно прогрессирующим течением.

Следует также проводить дифференциальную диагностику LBSL с X-сцепленной адренолейкодистрофией, начальными симптомами которой также являются мозжечковые, пирамидные и интеллектуальные расстройства, нарушение вибрационной чувствительности, что связано с поражением спиноталамического пути. В отличие от LBSL, для X-сцепленной адренолейкодистрофии характерна надпочечниковая недостаточность.

Болезни Крабе, по данным МРТ головного мозга, присуще повышение интенсивности сигнала в T₂-взвешенных изображениях в области полушарий мозжечка и перивентрикулярно с вовлечением в патологический процесс U-образных волокон и грубой подкорково-корковой атрофией вещества головного мозга.

Дебют LBSL может отмечаться после перенесенной инфекции и иметь волнообразное течение, в связи с чем дифференциальную диагностику следует проводить также с острым диссеминированным энцефаломиелитом, очаги демиелинизации при котором, по данным МРТ, располагаются асимметрично, с преимущественным поражением подкорковых областей и относительно сохранным перивентрикулярным белым веществом, имеют нечетко отграниченные края очага поражения и накапливают контраст. При псевдотуморозном течении рассеянного склероза визуализируются контрастно-позитивные очаги

демиелинизации, имеющие выраженный перифокальный отек [20, 21].

Сочетание атаксии и поражения белого вещества головного мозга, задних канатиков, области боковых кортикоспинальных путей может возникать при B₁₂-дефицитном состоянии, однако при нем основные изменения происходят в спинном мозге [10].

Повышение содержания лактата при МР-спектроскопии в крови и ликворе в сочетании с атаксией и изменениями на МРТ характерно также для других митохондриальных заболеваний, но вовлечение канатиков спинного мозга специфично только для LBSL.

Лечение

Этиотропного лечения LBSL к настоящему моменту времени не разработано. Обычно назначают разнообразные методы неспецифического лечения: метаболическую и ноотропную терапию, занятия лечебной физической культурой и физиотерапию (для предотвращения развития контрактур), противосудорожную терапию при развитии судорог. У детей, описанных выше, мы использовали длительные курсы метаболической и ноотропной терапии, курсы реабилитационных мероприятий, методы биологической обратной связи. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в виде стабилизации состояния пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено 2 клинических случая лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (LBSL). В первом случае клиническая картина не была типичной, однако больные со схожей симптоматикой описаны в литературе. Госпитализация на начальном этапе заболевания позволила рано поставить диагноз и начать лечение. Второй случай представляет развернутую клиническую картину заболевания с грубой клинической симптоматикой, что соответствует значительным изменениям, установленным по данным МРТ головного мозга. В обоих клинических примерах учтены все основные и ряд дополнительных критериев диагностики заболевания по данным МРТ. Установленные при молекулярно-генетическом исследовании мутации описаны у больных с LBSL, и они являются наиболее распространенными в российской и европейской популяции. Мутации, обнаруженные у обеих девочек, находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии по гену *DARS2*.

Несмотря на то, что LBSL описана более 10 лет назад, только в настоящее время появились методы молекулярно-генетической диагностики, которые в совокупности с нейровизуализацией (МРТ) позволяют объективно установить данный диагноз. Достижения в области нейрогенетики позволили добиться лучшего понимания этиопатогенеза митохондриальных болезней, однако и сегодня остается много нерешенных вопросов. В частности, важным направлением дальнейших исследований является изучение генетических составляющих различных типов митохондриальной патологии, выявление их фенотипических корреляций, определение механизмов развития и прогрессирования, разработка алгоритмов дифференциальной диагностики и методов патогенетического лечения заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee-Jun C, Wong. Mitochondrial Syndromes with Leukoencephalopathies. *Semin Neurol.* 2012;32(1):55–61.
2. Globa O, Sorokina E, Zhourkova N, Kondakova O, Tikchomirov E, Semenova N, Basargina E, Bykova O, Kuzenkova L, Pinelis V. Mitochondrial disorders in children. *Acta Paediatrica.* 2008;97(1).
3. Lebre AS, Rio M, Faivre d'Arcier L, Vernerey D, Landrieu P, Slama A, Jardel C, Laforet P, Rodriguez D, Dorison N, Galanaud D, Chabrol B, Paquis-Flucklinger V, Grevent D, Edvardson S, Steffann J, Funalot B, Villeneuve N, Valayannopoulos V, de Lonlay P, Desguerre I, Brunelle F, Bonnefont JP, Rotig A, Munnich A, Boddaert N. A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency. *J Med Genet.* 2011;48(1):16–23.
4. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Watemberg N, Luckman Y, Lev D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab.* 2005;84(2):127–136.
5. Глоба ОВ, Кузенкова ЛМ, Андреевко НВ, Журкова НВ, Кондакова ОБ. Нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности детей с митохондриальной патологией. Сб. материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М. 2009. С. 87.
6. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Банин АВ, Дёмушкина АА, Петрухин АС. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей. *Клиника нервных и психических заболеваний.* 2009;9:16–22.
7. Scheper GC, van der Klik T, van Andel RJ, van Berkel CG, Sissler M, Smet J, Muravina TI, Serkov SV, Uziel G, Bugiani M, Schiffmann R, Krageloh-Mann I, Smeitink JA, Florentz C, van Coster R, Pronk JC, van der Knaap MS. Mitochondrial aspartyl tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nature Genet.* 2007;39:534–539.
8. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М. 2013. 303 с.
9. Knaap van der MS, Voorn van der P, Barkhof F, Van Coster R, Krageloh-Mann I, Feigenbaum A, Blaser S, Vles JS, Rieckmann P, Pouwels PJ. A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol.* 2003;53:252–258.
10. Гузева ВИ, Ефет ЕА, Николаева ОМ. Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2012;1(13):16–22.
11. Bergevan L, Dooves S, Berkelvan CG, Polder E, Knaapvander MS, Scheper GC. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation is associated with cell type dependent splicing of mtAspRS mRNA. *Biochem J.* 2012;441(3):955–962.
12. Berge van L, Hamilton BM, Linnankivi T, Uziel G, Steenweg ME, Isohanni P, Wolf NI, Krageloh-Mann I, Brautaset NJ, Andrews I, Jong de BA, Ghamdi al M, Wieringen van WN, Tannous BA, Hulleman E, Wurdinger T, Berkel van CGM, Polder E, Abbink TEM., Struys EA, Scheper GS, Knaap van der MS. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation: clinical and genetic characterization and target for therapy. *Brain.* 2014;137:1019–1029.
13. Synofzik M, Schicks J, Lindig T, Biskup S, Schidt T, Hansel J, Lehmann-Horn F, Schols L. Acetazolamide responsive exercise induced episodic ataxia associated with a novel homozygous DARS2 mutation. *J Med Genet.* 2011;48(10):713–715.
14. Steenweg ME, van Berge L, van Berkel CG, de Co IF, Temple IK, Brockmann K, Mendonca CI, Vojta S, Kolk A, Peck D, Carr L, Uziel G, Feigenbaum A, Blaser S, Scheper GC, van der Knaap MS. Early onset LBSL: how severe does it get? *Neuropediatrics.* 2012;43(6):332–338.
15. Isohanni P, Linnankivi T, Buzkova J, Lonnqvist T, Pihko H, Valanne L, Tienari PJ, Elovaara I, Pirttila T, Reunanen M, Koivisto K, Marjavaara S, Suomalainen A. DARS2 mutation in mitochondrial leukoencephalopathy and multiple sclerosis. *J Med Genet.* 2010;47:66–70.
16. Серков СВ, Пронин ИИ, Фалеева ЛМ, Корниенко ВН. Нейрорентгенологические проявления лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом (ЛСС-Л) в российской популяции. Результаты динамического исследования. *Медицинская визуализация.* 2004;4:113–121.
17. Steenweg ME, Pouwels PJ, Wolf NI, van Wieringen WN, Barkhof F, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate: quantitative magnetic resonance imaging. *Brain.* 2011;134:3333–3341.
18. Tavora DG, Nakayama M, Gama RL, Alvim TC, Portugal D, Comerlato EA. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high brain lactate: report of three Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2B):506–511.
19. Uluc K, Baskan O, Yildirim KA, Ozsahin S, Koseoglu M, Isak B, Scheper GC, Gunal DI, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and high lactate: a genetically proven case with distinct MRI findings. *J Neurol Sci.* 2008;273:118–122.
20. Altintas A, Petek B, Isik N, Terzi M, Bolukbasi F, Tavsanlı M, Saip S, Boz C, Aydin T, Arici-Duz O, Ozer F, Siva A. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow up study. *Mult Scler.* 2012;18(10):1448–1453.
21. McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2002;26(1):18–25.

С.Л. Моисеева, К. Бетцлер, Т. Херберхольдт, Г. Клюгер, М. Штаудт

Клиника детской неврологии и неврологической реабилитации, Эпилептологический центр для детей и подростков, Schoen-Klinik Vogtareuth, Германия

Особенности течения гемиплегической мигрени у детей

Контактная информация:

Моисеева Светлана Львовна, врач-ординатор детского неврологического отделения Клиники детской неврологии и неврологической реабилитации, Эпилептологического центра для детей и подростков

Адрес: Schoen-Klinik Vogtareuth, Neuropaediatric, Krankenhausstrasse 20, 83569 Vogtareuth, Deutschland, e-mail: Smoiseeva@schoen-kliniken.de

Статья поступила: 29.10.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье описаны индивидуальные особенности течения редкого заболевания — гемиплегической мигрени — у 3 пациентов (двух девочек в возрасте 2 и 14 лет и мальчика 16 лет). Общей в клинической картине у всех пациентов была связь между развитием атаки мигрени и легкой травмой головы. Симптомы атаки также были практически одинаковыми: гемипарез, афазия, атаксия. Семейный анамнез в отношении мигрени был отягощен у обеих девочек. У маленькой пациентки и у мальчика выявлена мутация гена CACNA1A, у девочки-подростка — гена ATP1A2. На электроэнцефалограмме во время атаки у пациентов обнаруживались признаки гемикортикального нарушения функции мозга, при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) — выраженный, но обратимый отек гемисферы. При повторных МРТ-исследованиях диагностированы нехарактерные для этого заболевания гемикортикальная атрофия (девочка 2 лет) и атрофия мозжечка (мальчик). По причине редкости заболевания до настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по его лечению и профилактике. С учетом патогенеза для профилактики пациентам назначали медикаменты, изменяющие активность цитоплазматических каналов натрия и кальция.

Ключевые слова: дети, гемиплегическая мигрень, МРТ, CACNA1A, ATP1A2.

(Для цитирования: Моисеева С., Бетцлер К., Херберхольдт Т., Клюгер Г., Штаудт М. Особенности течения гемиплегической мигрени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 732–734. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1484)

ВВЕДЕНИЕ

Гемиплегическая мигрень (ГМ) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, относящееся к подтипу мигрени с аурой. Частота встречаемости составляет 0,01% [1].

Наряду с симптоматикой ауры и головной болью атака мигрени сопровождается обратимым гемипарезом различной степени выраженности. Для постановки диагноза используют критерии, предложенные Международным обществом по изучению головной боли (International Headache Society, IHS).

Выделяют 2 типа ГМ. При семейной ГМ симптомами могут быть члены семьи 1-й или 2-й степени родства. При спорадической ГМ семейный анамнез является отрицательным [2].

Известно о генетической неоднородности семейной ГМ. Примерно в 50% всех случаев встречается мутация в гене CACNA1A хромосомы 19p13, у 10–20% семей

выявлена мутация в гене ATP1A2 хромосомы 1q21–23, в остальных случаях описана мутация в гене SCN1A хромосомы 2q24 [3]. Вышеперечисленные гены ответственны за кодирование белков, которые, в свою очередь, регулируют транслокацию ионов (натрия, калия, кальция) через клеточные мембраны, поэтому, с точки зрения патофизиологии, ГМ относится к группе каналопатий [4].

По причине редкости заболевания в настоящее время отсутствуют как клинические исследования, так и четкие рекомендации по специфическому лечению и профилактике ГМ. С учетом патогенеза болезни назначают препараты различных фармакологических групп, основным механизмом действия которых является изменение проницаемости мембраны клетки для ионов [4].

Целью настоящей статьи был обзор клинических проявлений, результатов диагностических методов исследования и лечения у 3 пациентов с ГМ.

S.L. Moiseeva, C. Betzler, T. Herberholdt, G. Kluger, M. Staudt

Schoen-Klinik Vogtareuth, Neuropadiatrie, Deutschland (Germany)

Peculiarities of Hemiplegic Migraine in Children

The article describes the individual peculiarities of a rare disease — hemiplegic migraine — in 3 patients (two girls aged 2 and 14 years old and a boy of 16 years). In common clinical aspect there was a correlation between the migraine-attack and the slight head trauma in all patients. Attack symptoms were almost identical: hemiparesis, aphasia, ataxia. The family history for migraine was burdened in both girls. A genetic testing in the boy and in the smallest girl demonstrated CACNA1A gene mutation, in the teen girl — ATP1A2 gene mutation. The electroencephalograms in all patients during the acute phase presented signs of hemip cortical brain dysfunction. The magnetic resonance imaging revealed prominent but reversible hemicortical oedema. The repeated MRI studies diagnosed nonrelevant for this disease hemicortical atrophy (girl 2 years) and atrophy of the cerebellum (the boy). Due to the rarity of the disease so far there are no clear guidelines for its treatment and prevention. In view of the pathogenesis for the prevention patients were prescribed medications changing the activity of cytoplasmic calcium and sodium canals.

Key words: children, hemiplegic migraine, MRI, CACNA1A, ATP1A2.

(For citation: Moiseeva S.L., Betzler C., Herberholdt T., Kluger G., Staudt M. Peculiarities of Hemiplegic Migraine in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (6): 732–734. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1484)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

С 2009 по 2015 г. в Детской неврологической клинике и Эпилептологическом центре Schoen-Klinik Vogtareuth (Бавария, Германия) находились на реабилитации после атак мигрени 3 детей: шестнадцатилетний мальчик и 2 девочки в возрасте 2 и 14 лет.

Маленькая пациентка поступила в клинику после первой атаки мигрени, пациенты-подростки уже имели несколько приступов в анамнезе. Заболевание манифестировало у мальчика в возрасте 7 лет, у девочки-подростка — в 3 года.

У всех пациентов в анамнезе имелась четкая связь между началом атаки и предшествующей ей (примерно за 15–30 мин) легкой травмой головы. Мальчик указывал также стресс как возможную причину развития атаки.

Семейный анамнез в отношении мигрени был отягощен у девочек. У маленькой пациентки и ее здорового отца при молекулярно-генетическом исследовании (для сегрегационного анализа была произведена амплификация и последующее секвенирование релевантного участка гена *CACNA1A*) была обнаружена мутация в гене *CACNA1A*. Патогенность этой мутации является спорной, но с учетом низкой пенетрантности гена [5] — возможной.

У девочки-подростка и ее больного отца была идентифицирована мутация в гене *ATP1A2*.

У мальчика-подростка подтверждено наличие мутации в гене *CACNA1A*. Его родители не были обследованы.

Симптомы атак у всех пациентов были практически одинаковыми: гемипарез, афазия, атаксия. Старшие дети жаловались на головную боль с предшествующей аурой, у девочек отмечалось также нарушение сознания. Дополнительно к этому у маленькой пациентки зафиксированы судороги и нарушение глотания, у старшей девочки — приступы страха и гипервентиляция.

У всех пациентов при электроэнцефалографическом (ЭЭГ) исследовании в острую фазу присутствовали признаки гемикортикального нарушения функции мозга. В дальнейшем, примерно через 3 мес от начала заболевания, у маленькой девочки была диагностирована структурная эпилепсия с ЭЭГ-гемикортикальным статусом (рис. 1).

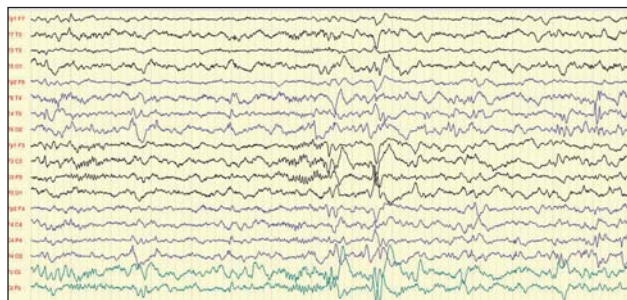
В острую фазу болезни результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) демонстрировали обратимый гемикортикальный отек, который был охарактеризован как ассоциированная с мигренью энцефалопатия. При последующих контрольных МРТ-исследованиях у двухлетней пациентки была диагностирована гемикортикальная атрофия после первой атаки (рис. 2), у мальчика — атрофия мозжечка на 9-м году заболевания (рис. 3). У 14-летней девочки результат МРТ без особенностей.

Лечение атаки включало комбинированные противосудорожные препараты (маленькая пациентка), дексаметазон, Диакарб, нимодипин (мальчик), анальгетирующие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств, пульс-терапию метилпреднизолоном, суматриптан (девочка-подросток).

Общая терапия: профилактика мигрени на момент выписки из стационара включала окскарбазепин и натрия вальпроат (двухлетняя девочка), флунаризин (мальчик), топирамат (старшая девочка).

В настоящий момент молодые люди — юноша и девушка — наблюдаются у взрослого невролога. О течении заболевания у юноши информацию получить не удалось. У девушки после выписки из стационара атаки мигрени не повторялись, топирамат был отменен. Маленькая

Рис. 1. ЭЭГ-статус правой гемисферы, пациентка в возрасте 2 лет



Примечание. ЭЭГ-статус правой гемисферы с диффузным постоянным замедлением основного ритма и отсутствием графоэлементов сна.

пациентка была выписана в июле этого года, плановая контрольная госпитализация состоится в январе следующего года.

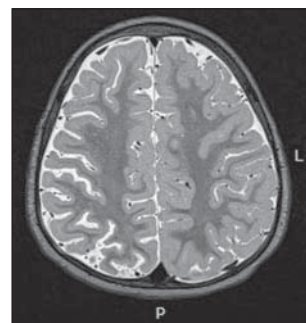
ОБСУЖДЕНИЕ

ГМ — редкая тяжелая форма мигрени, при которой приступ головной боли сопровождается центральными парезами, нарушениями чувствительности и речи, перепадами настроения и дезориентацией [6]. Заболевание обычно начинается в детском возрасте [7]. У наших пациентов первые атаки мигрени были зарегистрированы в возрасте 2 (маленькая пациентка), 3 (девочка-подросток) и 7 лет (мальчик). У всех в анамнезе отмечалась четкая связь между началом атаки и предшествующей ей легкой травмой головы. Травма как возможная причина заболевания описана у пациентов с *CCNA1A*-мутацией [8]. Стресс относится также к группе известных экзогенных факторов, провоцирующих развитие атаки [9]. Пациент-подросток указывал на стресс как на триггер обострения заболевания.

При данном состоянии описаны мутации в генах *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCNA1A* [3]. У маленькой пациентки, а также у мальчика-подростка была идентифицирована мутация в гене *CACNA1A*. У девочки-подростка диагностирована мутация в гене *ATP1A2*.

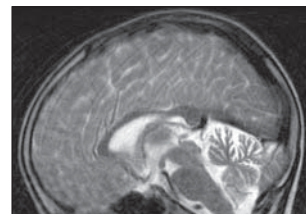
У всех пациентов на ЭЭГ в острую фазу болезни выявлялись признаки гемикортикального нарушения функции мозга. Подобные изменения на ЭЭГ могут встречаться во время и после острой атаки мигрени и характеризуются θ - и δ -волнами на контралатеральном к гемипаретической стороне полушарии [4].

Рис. 2. Гемикортикальная атрофия, пациентка в возрасте 2 лет



Примечание. Выраженная кортикальная атрофия правой гемисферы, обнаруженная через 4 мес после первой атаки мигрени.

Рис. 3. Атрофия мозжечка, мальчик-подросток



Примечание. Атрофия мозжечка, диагностированная на 9-м году заболевания.

В литературе описаны лишь единичные случаи развития церебрального отека при атаке мигрени. Обычно указывают на случаи атаки с развитием гемипареза, комы, но без подтверждения церебральной патологии по данным МРТ [10]. В острую фазу заболевания результаты МРТ у всех пациентов свидетельствовали о наличии обратимого гемикортикального отека — признака ассоциированной с мигренью энцефалопатии. Течение заболевания у наших пациенток сопровождалось развитием коматозного состояния.

Необратимые, по данным МРТ или компьютерной томографии, изменения ткани мозга у пациентов с ГМ очень редки. Атрофию мозжечка описывали у пациентов с мутацией в гене *CACNA1A* и прогрессирующей атаксией [11]. При контрольных МРТ-исследованиях у 2 пациентов, описанных выше, были выявлены гемикортикальная атрофия после первой атаки (двухлетняя пациентка) и атрофия мозжечка на 9-м году заболевания (мальчик).

ГМ относится к группе каналопатий, в связи с чем пациентам назначают медикаменты, изменяющие проницаемость мембран клеток для ионов [4]. С целью профилактики обострений рекомендуются флунаризин (блокада натриевых и кальциевых каналов), верапамил (блокада кальциевых каналов), вальпроовая кислота (блокада натриевых и кальциевых каналов), ламотриджин (блокада натриевых и кальциевых каналов), ацетазоламид (блокада пируватдегидрогеназы), топирамат (изменение активности каналов натрия и кальция), β -блокаторы про-

пранолол и метопролол [4]. Пациентам для профилактики мигрени проводили комбинированную антиэпилептическую терапию, включавшую окскарбазепин и натрия вальпроат (двухлетняя девочка), флунаризин (мальчик) и топирамат (старшая девочка).

Для лечения атаки мигрени рекомендуются триптаны, эрготамин, кетамин, нимодипин, анальгетики и пульс-терапия метилпреднизолоном [12]. Нашим пациентам во время атаки мигрени были назначены комбинированные противосудорожные препараты (маленькая пациентка), дексаметазон, Диакарб, нимодипин (мальчик), анальгезирующие средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначен суматриптан (девочка-подросток).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемиплегическая мигрень — редкая тяжелая форма мигрени с аурой. Все обследованные нами пациенты в острую фазу заболевания имели типичную для этого заболевания идентичную клиническую картину в виде гемипареза, дисфазии, атаксии. Необычным для протекания заболевания было выявление необратимых изменений при МРТ у 2 пациентов в виде гемикортикальной атрофии и атрофии мозжечка. До настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по лечению и профилактике заболевания. С учетом патогенеза пациентам назначали медикаменты, изменяющие активность каналов натрия и кальция.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tikka-Kleemola P. Identification of loci for migraine with aura. *Academic dissertation. Helsinki*. 2009. 85 p.
2. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalgia*. 2004;24(Suppl1):9–160.
3. Freilinger T, Dichgans M. Genetik der Migräne. *Nervenarzt*. 2006;77:1186–1195. Doi:10.1007/s00115-006-2134-7
4. Pelzer N, Stam AH, Haan J, Farrari MD, Terwindt GM. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis und treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(1):13–27. Doi:10.1007/s11940-012-0208-3
5. Spacey SD, Materek LA, Szczygielski BI, Bird TD. Two novel CACNA1A gene mutations associated with episodic ataxia type 2 and interictal dystonia. *Arch Neurol*. 2005;62:314–316.
6. Morgillo-Mitchell J, Schmitt-Mechelke T, Muller M, Stellmes P. Raumforderndes zerebrales Odem bei familiärer hemiplegischer Migräne. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(50):1039–1040.
7. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Oleson J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain*. 2002;125:1379–1391.
8. Stam AH, Luijckx G-J, Poll-The BT, Ginjaar IB, Frants RR, Haan J et al. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the CACNA1A S218L mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1125–1129.
9. Terwindt G, Kors E, Haan J, Vermeulen F, Van den Maagdenberg A, Frants R et al. Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2002;59:1016
10. Asghar SJ, Milesi-Halle A, Kaushik C, Glasier C, Sharp G. Variable manifestation of familial hemiplegic migraine associated with reversible cerebral edema in children. *Pediatric Neurology*. 2012;47:201–204.
11. Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L, Schnittger C, Lennox GG et al. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2003;60:684–688.
12. Sanchez-Albisua I, Schoning M, Jurkat-Rott K, Lerche H. Possible Effect of corticoids on hemiplegic attacks in severe hemiplegic migraine. *Pediatric Neurology*. 2013;49:286–288.

А.А. Айзенштадт

Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российская Федерация

Актуальность использования топических антибактериальных препаратов в комплексной терапии острого среднего отита у детей

Контактная информация:

Айзенштадт Андрей Александрович, главный детский оториноларинголог Нижнего Новгорода, заведующий оториноларингологическим отделением ДГКБ № 1

Адрес: 603081, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 76, тел.: +7 (831) 265-20-23, e-mail: sleepred@yandex.ru

Статья поступила: 27.10.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

Высокая распространенность острого среднего отита среди детей подтверждает актуальность изысканий новых методов лечения заболевания. Ввиду существующей проблемы антибиотикорезистентности особенно важным становится вопрос об использовании топических антибактериальных препаратов, обладающих высокой биодоступностью и способных решить проблему лечения острого среднего отита на разных стадиях течения болезни.

Ключевые слова: дети, острый средний отит, топический антибактериальный препарат, рифамицин, биодоступность.

(Для цитирования: Айзенштадт А. А. Актуальность использования топических антибактериальных препаратов в комплексной терапии острого среднего отита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 735–737. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1485)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Острый средний отит (ОСО) — распространенное заболевание у детей. По некоторым данным, в России более 65% детей в возрасте до 3 лет переносят его хотя бы 1 раз, около 35% — 3 раза и чаще [1, 2]. Среди детей в возрасте до 5 лет эти показатели еще выше: по поводу ОСО хотя бы 1 раз обращаются к врачу 90% детей, > 3 раз — более 50% [3]. По зарубежным оценкам (данные Американской академии педиатрии и Американской академии семейной медицины), ОСО переносят (впервые установленные случаи) 85% детей в возрасте до 3 лет, и около 54% обращались с этим заболеванием более 3 раз [4]. Из всех заболеваний уха у младенцев в возрасте до 6 мес на острый гнойный средний отит приходится 50% случаев [5]. Двустороннее

поражение при ОСО в возрасте до 1 года является распространенным вариантом течения заболевания и встречается в 80% случаев [6].

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Основными возбудителями ОСО у детей по-прежнему остаются бактериальные агенты (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), реже — анаэробы и вирусы. Идентичность этиологически значимых патогенов при заболеваниях среднего уха и носоглотки в детском возрасте отражает основной путь распространения инфекции. Способствуют этому морфологические особенности строения слуховой трубы у детей (она широкая и короткая), а также наличие аденоидных

735

A.A. Ayzenshtadt

Children's Municipal Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The Relevance of Using Topical Antiinfectives in the Combination Therapy of Acute Otitis Media in Children

The high prevalence of acute otitis media in children confirms the urgency of finding new treatment methods of the disease. In view of the problem of antibiotic resistance, the question of using topical antimicrobial preparations with high bioavailability and able to solve the problem of acute otitis media treatment at different stages of the disease is becoming particularly important.

Key words: children, acute otitis media, topical antibacterial preparation, rifamicin, bioavailability.

(For citation: Ayzenshtadt A. A. The Relevance of Using Topical Antiinfectives in the Combination Therapy of Acute Otitis Media in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (6): 735–737. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1485)

вегетаций, которые часто располагаются таким образом, что перекрывают устье слуховой трубы, тем самым способствуя нарушению ее дренажной и вентиляционной функции [7]. ОСО, провоцируемый дисфункцией слуховой трубы наличием так называемого тубарно-назофарингеального рефлюкса вследствие хронизации воспаления носоглоточной миндалины, является одним из предрасполагающих факторов развития тяжелых суперинфекций и мозговых осложнений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При остром воспалении верхних дыхательных путей и уха общий механизм развития с участием интерлейкинов и интерферонов, контролирующих иммунный ответ, позволяет определить единые критерии подхода к определению стадий развития ОСО по соответствующим диагностическим, анамнестическим данным, жалобам больного [8]. Отоскопия по-прежнему остается основным диагностическим методом исследования, позволяющим поставить правильный диагноз. Использование микроскопа и эндоскопических систем особенно актуально в раннем детском возрасте, т.к. позволяет провести детальный осмотр среднего уха и в конечном итоге оптимизирует процесс лечения больного [7].

Исходя из современной классификации, выделяют 3 стадии развития ОСО в детском возрасте.

- 1-я стадия — катаральное воспаление. На этом этапе ребенок проявляет беспокойство, а в более старшем возрасте — жалуется на боль в ухе (резкую, стреляющую). Прогрессирует снижение слуха, отмечаются признаки тубарной дисфункции (нарушение функций слуховой трубы); изменяется общее состояние больного: температура тела поднимается до фебрильных цифр, ребенок часто становится вялым или, наоборот, возбужденным. Отоскопическая картина характерна: выраженная инъектированность сосудов или гиперемия, резкий отек или втянутость барабанной перепонки, наличие булл. Однако степень выраженности объективных признаков отита во многом зависит от варианта катарального воспаления и определяется инфекционным агентом, вызывающим процесс.
- 2-я стадия — гнойное воспаление. При отсутствии перфорации сохраняется боль в ухе. Снижение слуха стабильное, значимое для ребенка. Часто, особенно в раннем детском возрасте при быстром распространении процесса на антральные клетки и сосцевидный отросток при еще не сформировавшемся антрите, мастоидите, наблюдается болезненность в заушной области. Отоскопическая картина выраженного неперфоративного гнойного воспаления имеет ряд особенностей. Во-первых, резкая гиперемия барабанной перепонки может приобретать застойный характер или, наоборот, исчезать; иметь характер краевых изменений. Барабанная перепонка на этом фоне утолщается, становится мутной, с характерным желтоватым оттенком. Во-вторых, на фоне отсутствия рефлексов нивелируется асимметрия поверхности или, наоборот, при усилении тубарной дисфункции втянутость еще более увеличивается. При перфорации боль резко уменьшается, температура тела сни-

жается до фебрильных цифр, улучшается слух, однако при появлении гноетечения многое зависит от расположения перфорации. Во многом прогноз и исход заболевания, а также его течение связаны с краевой или центральной локализацией дефекта барабанной перепонки. Отоскопически, особенно при наличии центрального дефекта, достаточно часто можно наблюдать клапанный механизм истечения экссудата с наличием характерной пульсации.

- 3-я стадия ОСО характеризуется уменьшением степени выраженности болевого синдрома, улучшением слуха, нормализацией температуры тела, прекращением выделений из уха. При отоскопии у таких больных перфорация в силу выраженных регенеративных способностей, особенно в раннем детском возрасте, имеет тенденцию к полному заживлению, однако за счет анатомических особенностей развития среднего уха и слуховой трубы именно на этой стадии повышается риск возникновения мозговых осложнений. Кроме того, высоким остается риск хронизации процесса — развития рецидивирующего экссудативного отита, вариантов адгезивного отита. При этом прогрессирующая дисфункция слуховой трубы при наличии гнойного воспаления аденоидов, в данном случае рассматриваемая как сопутствующая патология, является одной из основных причин частых рецидивов ОСО [8].

ЛЕЧЕНИЕ

При выборе тактики лечения следует учитывать возраст пациента, стадию заболевания, а также чувствительность флоры к антибактериальным препаратам, риск развития побочных эффектов, связанных с их назначением, биодоступность препаратов, комплаентность в отношении назначенного лечения.

Системная антибактериальная терапия как основной метод лечения успешно «справляется» с задачей купирования симптомов ОСО, однако ставит перед врачом достаточно много вопросов, связанных прежде всего с резистентностью бактерий, развитием новых видов внутриклеточных микроорганизмов, в частности *S. aureus* [9, 10]. Индивидуальная непереносимость, проблемы дисбиоза кишечника, возрастные ограничения при использовании, например, фторхинолонов заставляют более внимательно относиться к топическим антибактериальным препаратам и широко применять их при лечении ОСО у детей.

В числе топических антибактериальных препаратов, лишенных системных осложнений, следует рассматривать рифамицин — полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов, используемый при лечении детей с ОСО в форме ушных капель. Рифамицин относится к антибактериальным препаратам широкого спектра действия, чувствительным в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Важной особенностью действия рифамицина является его способность воздействовать не только на вне-, но и на внутриклеточные бактерии. Основной принцип действия заключается в подавлении активности РНК-полимеразы, что препятствует дальнейшему синтезу РНК, благодаря чему блокируется синтез

белка на уровне транскрипции и ингибирования роста бактерий [11, 12]. Из положительных моментов необходимо отметить низкую системную абсорбцию, отсутствие значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами и отсутствие ототоксического эффекта даже при длительном применении, которое, следует подчеркнуть, не рекомендовано ввиду возможности развития

устойчивости к антибиотику. В целом, можно отметить, что рифамицин отличается доказанная эффективность, высокая комплаентность к его приему, хорошая биодоступность, отсутствие осложнений. Рифамицин может быть рекомендован для применения в практической работе врача-оториноларинголога и педиатра при лечении ОСО у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страчунский ЛС, Богомилский МР. Острый средний отит у детей. *Детский доктор*. 2000;2:32–33.
2. Богомилский МР, Миносян ВС. Острый средний отит. Методические рекомендации. М. 2002.
3. Косяков СЯ, Лопатин АС. Острые затянувшиеся и рецидивирующие средние отиты у детей. *Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины*. 2005;21:19–21.
4. Богомилский МР, Чистякова ВР. Детская оториноларингология. Национальное руководство. М. 2005. Т. 1. 660 с.
5. Leskinen K, Jero J. Acute complication of otitis media in adults. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(6):511–516.
6. Гончарова ОВ. Отиты в практике педиатров. *РМЖ*. 2009;17(5):344–346.

7. Козлов ВС, Шиленкова ВА, Карпов ВА. Аденоиды. Консервативное и хирургическое лечение. М. 2010. Гл. 2. С. 24–26.
8. Daniel A, Euler C, Collin M, Chahales P, Gorelick KJ, Fischetti VA. Synergism between a novel chimeric lysin and oxacillin protects against infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1603–1612.
9. Добрецов КГ. Роль тропических антибиотиков в лечении острого среднего отита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):30–32.
10. Носуля ЕВ. Топические препараты в лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха: вопросы эффективности и безопасности. *Вестник оториноларингологии*. 2013;6:79–83.
11. Карпова ЕП, Усень ЛИ. Современные аспекты лечения острого среднего отита у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;2:54–56.

737

Из истории медицины



Отто Генрих Варбург (1883–1970)

Немецкий биохимик на протяжении пятидесяти лет своей научной деятельности вел исследования в трех направлениях: изучение фотосинтеза, рака и ферментов клеточных окислительных реакций. Им разработаны такие аналитические методы, как манометрия (измерение изменений давления газов, например при клеточном дыхании и ферментативных реакциях); спектрофотометрия (использование монохроматического света для измерения скорости реакций и количества метаболитов); методы тканевых срезов

для определения потребления кислорода без механического разрушения клеток.

Еще будучи молодым, ученый сделал открытие: ни один безвредный вирус, бактерии или грибки не могут жить в присутствии кислорода. Это означало, что все эти инфекционные агенты появляются в тех местах организма, которые плохо снабжаются кислородом. Он же связал это явление с рН жидкостей в организме человека.

Изучая потребление кислорода клетками печени (1913), Варбург обнаружил субклеточные частицы, которые он назвал гранулами. Как оказалось впоследствии, это были митохондрии. Ученый предположил, что окислительные ферменты для реакций, в которых конечные продукты расщепления глюкозы окисляются до двуокиси углерода и воды, были связаны с этими гранулами. Пытаясь выявить биохимические изменения, происходящие в процессе превращения нормальных клеток (с контролируемым ростом) в раковые (с неконтролируемым ростом), Варбург измерял скорость потребления кислорода, используя тканевые срезы. Он обнаружил, что, хотя нормальные и опухолевые клетки потребляют эквивалентные количества кислорода, последние в присутствии кислорода вырабатывают ненормально большое количество молочной кислоты (глюко-

за в присутствии кислорода распадается до молочной кислоты в большинстве тканей). Ученый заключил, что опухолевые клетки чаще используют анаэробный путь метаболизма глюкозы, и что в действительности нормальные клетки трансформируются в злокачественные из-за недостатка кислорода.

Варбург наблюдал, что нормальное аэробное дыхание ингибируется такими веществами, как цианид. Он полагал, что подобные окружающие вещества были вторичными причинами рака, и поэтому настаивал на выращивании собственных продуктов питания без использования искусственных удобрений или пестицидов. А хлеб, во избежание дополнительного отбеливания, используемого в общественных пекарнях, он выпекал дома.

Современные исследования американских ученых подтвердили теорию Варбурга о происхождении рака. Изучив митохондриальные липиды в опухолях разных частей мозга у мышей, они обнаружили, что основные аномалии кардиолипина имеются во всех типах опухолей и тесно связаны с ослаблением деятельности по выработке энергии. Таким образом, аномалии кардиолипина могут лежать в основе необратимых дыхательных нарушений в клетках опухолей, что доказывает учение Варбурга.

ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

Москва, 12–14 февраля 2016 года

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская академия наук
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Союз педиатров России
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA
- Научный центр здоровья детей Минздрава России
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России
- Российская академия педиатрии
- НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы
- Российская ассоциация детских хирургов
- Региональный общественный фонд содействия охране здоровья детей «Здоровый ребенок»
- Выставочная компания «Меткомцентр»
- ООО «Центр международных технологий»

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА

Научная часть Конгресса:

12–14 февраля 2016 года, 9:00–18:00
Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Церемония открытия Конгресса:

12 февраля 2016 года* в 18:00
Москва, Краснопресненская
набережная, 12
Центр международной торговли

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

- О ходе выполнения Указа Президента Российской Федерации от 01.06.2012 № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы»
- Педиатрическое образование: проблемы и пути решения
- Научные и практические аспекты развития профилактического направления в педиатрии
- Первичная медико-санитарная помощь детям: амбулаторная, стационарная, скорая и неотложная

- Организационные и клинические аспекты оказания специализированной и высокотехнологичной помощи детям
- Аудит качества оказания медицинской помощи детям
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Медицинская помощь детям в образовательных учреждениях: вопросы организации, современные профилактические и оздоровительные технологии
- Актуальные вопросы формирования устойчивых стереотипов здорового образа жизни
- Роль телемедицины в достижении и поддержании у пациентов контроля над болезнью: дистанционное образование, удаленное консультирование, телеконференции
- Формулярная система в педиатрии
- Питание здорового и больного ребенка
- Вакцинопрофилактика в педиатрии
- Клинические исследования в педиатрии
- Региональные особенности состояния здоровья и моделей оказания медицинской помощи детскому населению
- Медико-социальные проблемы в педиатрии
- Снижение предотвратимой смертности детского населения в РФ
- О совместных проектах Российской Федерации и ВОЗ (WHO)
- Профессиональная ассоциация детских врачей Российской Федерации в поддержку инициатив ВОЗ (WHO) и ЮНИСЕФ (UNICEF)
- Проблемы реанимации, интенсивной терапии, выхаживания и комплексной реабилитации детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Перинатальная медицина. Неонатальная хирургия
- Неонатальный и аудиологический скрининги. Перспективы развития
- Неотложные состояния в педиатрии и детской хирургии
- Новые технологии в детской хирургии
- Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков
- Редкие болезни в педиатрической практике
- Вопросы восстановительной медицины и комплексной реабилитации в педиатрической практике
- Проблемы детской инвалидности
- Роль медицинских сестер в медицинской помощи детям
- Этико-правовые вопросы в педиатрии
- История отечественной педиатрии

НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕДИАТРОВ

В рамках Конгресса проводятся **Школы специалистов с выдачей Сертификатов российского и международного образца**. В работе школ могут принять участие врачи-педиатры, а также врачи других специальностей, оказывающие медицинскую помощь детям, организаторы здравоохранения, специалисты в области гигиены детей и подростков. Для участия в работе школ необходимо до **18.01.2016 г.** прислать по почте или e-mail (chistyakova@nczd.ru; Чистякова Евгения Геннадьевна) заявку с информацией об участнике (Ф.И.О., дата рождения, должность, место и стаж работы, адрес домашний и служебный, контактный телефон, e-mail).

V ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

Союз педиатров России в рамках XIX Конгресса педиатров России проводит V Евразийский форум по редким болезням для педиатров, невропатологов, гастроэнтерологов, психологов, дефектологов, кардиологов, генетиков, ЛОР-врачей, хирургов, ортопедов, анестезиологов, врачей паллиативной службы. Форум включает в себя чтение лекций по современным подходам к диагностике и лечению детей с редкими болезнями, демонстрацию клинических случаев, правовые аспекты.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРЕ-КОНГРЕСС МАСТЕР-КЛАСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

6–7 февраля 2016 г. Союз педиатров России и кафедра аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проводят международный пре-конгресс мастер-класс и программу повышения квалификации по детской аллергологии и иммунологии, научная программа которых предназначена для педиатров, аллергологов-иммунологов, детских дерматологов, оториноларингологов, пульмонологов и всех специалистов, работающих в смежных областях педиатрии. Планируются занятия в симуляционном центре с экспертами: специалистам представится возможность принять участие в тренингах по оказанию неотложной помощи детям с аллергией.

Место проведения:

Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей Минздрава России, актовый зал.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МАСТЕР-КЛАСС ПО ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

12–14 февраля 2016 г. в рамках XIX Конгресса Союз педиатров России совместно с кафедрой педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, проводят международный мастер-

класс и программу повышения квалификации по детской ревматологии, научная программа которых предназначена для педиатров, кардиологов, ревматологов и врачей других лечебных специальностей. Мастер-класс призван повысить информированность врачей об особенностях ранней диагностики и терапии ревматических болезней у детей.

IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ С МАСТЕР-КЛАССОМ

13–14 февраля 2016 г. в рамках XIX Конгресса педиатров России Союз педиатров России, Российская ассоциация детских хирургов и Первый МГМУ им. И. М. Сеченова проводят IX Международный форум детских хирургов, посвященный актуальным вопросам и проблемам детской колопроктологии. Научная программа предназначена для детских хирургов, гастроэнтерологов и колопроктологов. Симпозиумы форума станут составной частью программы повышения квалификации кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «НЕОТЛОЖНАЯ ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ»

12–14 февраля 2016 г. в рамках XIX Конгресса педиатров России пройдет IV Всероссийская конференция по неотложной детской хирургии и травматологии, организованная отделением неотложной хирургии и травм детского возраста НЦЗД Минздрава России совместно с НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХИТ) Департамента здравоохранения города Москвы.

11 февраля пройдут пре-конгресс мастер-классы по ранней реабилитации при травмах и школа-семинар для педиатров «Хирургические маски в неотложной педиатрии».

14 февраля состоится уже традиционная конференция «Восстановление поврежденного мозга», на которую приглашаются специалисты различных направлений нейронауки. В этом году мероприятие будет посвящено одной из сложнейших проблем — фармакотерапии, направленной на восстановление функции мозга.

VI ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

12–14 февраля 2016 г. в рамках Конгресса пройдет VI Форум детских медицинских сестер.

КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В рамках Конференции молодых ученых XIX Конгресса педиатров России будет организован специальный **пре-конгресс мастер-класс для молодых ученых**, который пройдет **10–11 февраля 2016 года**. Программа мероприятия также включает **Конкурс научных работ**, который будет проходить в дни работы Конгресса.

Банк донорского грудного молока за первый год работы помог более чем 50 маленьким пациентам

15 декабря 2015 г. Научный центр здоровья детей (Москва) подвел предварительные итоги работы первого в России банка донорского грудного молока, официальный запуск которого состоялся 27 ноября 2014 г. За этот период донорами стали 76 кормящих матерей, было собрано более 148 л донорского грудного молока, а 55 младенцев получили ценное питание с самых первых дней жизни.

Проект реализуется при поддержке бренда Philips Avent — всемирно признанного эксперта в области производства продуктов для грудного вскармливания и ухода за новорожденными. В настоящее время банк донорского грудного молока — это непубличный проект, который распространяется только на пациентов Научного центра здоровья детей (НЦЗД). Создание данной структуры позволило врачам оказывать дополнительную помощь недоношенным или маловесным детям, поскольку грудное молоко особенно важно для этих малышей: оно позволяет существенно снизить частоту инфекционно-воспалительных заболеваний, предотвратить формирование отсроченной хронической патологии, добиться оптимального физического и нервно-психического развития, а также помогает младенцам быстрее восстановиться после хирургического вмешательства.

Донорское молоко назначают маленьким пациентам по медицинским показаниям, когда молоко матери недоступно, и вводят в рацион в полном объеме или в виде докорма, что положительно сказывается на здоровье детей в дальнейшем. Использование донорского молока позволило добиться регулярной прибавки массы тела у младенцев за счет снижения частоты нарушений пищеварения и стихания инфекционного токсикоза, что в конечном счете привело к сокращению продолжительности антибактериальной терапии и времени госпитализации. Также банк молока позволил на 2/3 сократить использование молочных смесей, и в результате врачи смогли осуществить выписку из стационара 80% реципиентов на исключительно грудном вскармливании. Этот показатель является одним из ключевых критериев успеха.

«Благодаря банку донорского грудного молока наши специалисты уже целый год могут оказывать помощь мамам недоношенных детей, у которых лактация еще не началась или отсутствует в силу физиологических причин. Мы обеспечили грудным молоком как наиболее

качественным и полноценным питанием более 50 нуждающихся в нем младенцев, — подчеркнула в своем выступлении заместитель директора НЦЗД по научной работе Л.С. Намазова-Баранова. — На сегодняшний день в мире функционирует более 200 банков донорского молока, и мы очень рады, что теперь донорское молоко доступно и в России в рамках проекта, реализованного на базе НЦЗД. Глобальная задача банка — изменить отношение к грудному вскармливанию, поэтому данную инициативу необходимо поддерживать и развивать для дальнейшего масштабирования на территории страны».

«Банк донорского грудного молока — значимая социальная инициатива, — заявил М. Кузнецов, вице-президент и глава Philips «Потребительские товары» в России и СНГ. — Мы гордимся тем, что принимаем участие в этом проекте, помогающем особо уязвимым малышам с первых дней их жизни. Philips Avent стремится помочь мамам и медицинским специалистам обеспечить большее число детей грудным молоком, поэтому сотрудничество для нас является чрезвычайно важным».

Первый в России банк донорского грудного молока зарекомендовал себя как полностью контролируемая инициатива. Безопасность проекта обеспечивают ведущие специалисты-неонатологи НЦЗД, доноры грудного молока проходят строгий отбор и сдают все необходимые анализы, а само молоко подвергают обязательной пастеризации. Локализация в рамках одного медицинского учреждения также гарантирует полноценный контроль всего процесса.

Научный центр здоровья детей уже успел получить признание коллег за реализацию проекта и стал лауреатом Всероссийской премии в области перинатологии «Первые лица» — банк донорского грудного молока победил в номинации «Технология года», что в очередной раз подчеркивает его уникальность и особую важность для выхаживания новорожденных.