

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.

Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., 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.

221

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 3

Издатель

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



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

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574 для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 228 А.С. Островская
ЗАБОТА О ПРАВАХ ПАЦИЕНТОВ — *MEDICI PRAEROGATIVA*, ИЛИ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ МЕДИЦИНСКИХ ФОТОГРАФИЙ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 231 А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер
ПРЕДЫСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ РОССИИ
- 235 Е.Н. Гринько
МЕДИЦИНСКАЯ РИТОРИКА В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 239 Т.Н. Будкина, И.С. Садиков, С.Г. Макарова, М.М. Лохматов, А.В. Суржик, О.А. Ерешко
ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ДЕТЕЙ
- 250 А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, М.В. Богданьянц, Ф.В. Орлов, Д.В. Райский, Л.М. Акмаева, О.В. Усаева, Л.С. Джамаев
ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ: РЕАЛИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- 257 Е.И. Калинина, Т.В. Куличенко
ЛИХОРАДКА ЗИКА: ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ ОБ ИНФЕКЦИИ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 263 Е.Г. Вихарева, И.В. Винярская, М.А. Хан, Т.В. Третьякова, В.В. Черников
СВЯЗЬ ЧТЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- 268 Е.И. Данилова, О.Ю. Трусова, А.Н. Рошупкин, З.А. Ветеркова, Е.И. Головачёва, Т.Н. Игнатова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ПЕКТИНА, ИНУЛИНА И ЭКСТРАКТА ФЕНХЕЛЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ТИПУ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»
- 273 В.Е. Мухин, Д.А. Праулова, Л.Л. Панкратьева, О.И. Милева, А.Г. Румянцев, Н.Н. Володин
ЭКСПРЕССИЯ FC-GAMMA РЕЦЕПТОРОВ НЕЙТРОФИЛОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 279 Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, А.А. Кубанова, Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, Е.А. Вишнёва, Г.А. Новик, Ф.И. Петровский, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, А.А. Алексеева, Л.Р. Селимзянова, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Н.И. Вознесенская
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 295 М.М. Костик, Е.М. Кучинская, Ф.Н. Абдурагимов, О.П. Гурина, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 301 Г.С. Васильев, Т.И. Мещерякова, Е.Н. Лукаш, С.С. Жилина, И.В. Канивец, А.Н. Петрин
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИИ (ЧАСТИЧНАЯ ТРИСОМИЯ 14Q11.2-Q21.1 В СОЧЕТАНИИ С ЧАСТИЧНОЙ МОНОСОМИЕЙ 21Q11.2-Q21.3)
- 307 Л.А. Галстян, Е.С. Жолобова, А.В. Старикова, Е.В. Денисова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АБАТАЦЕПТОМ У ПАЦИЕНТКИ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И ДВУХСТОРОННИМ УВЕИТОМ
- 311 В.А. Щербак, С.Г. Гаймоленко, В.Г. Черданцева
ДВА СЛУЧАЯ ТРИХОБЕЗОАРОВ У ДЕВОЧЕК

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- 315 М.М. Костик
ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. КОММЕНТАРИИ К РЕЗУЛЬТАТАМ МЕТААНАЛИЗА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЙ N. GRAUDAL И СОАВТ.: ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ ВЫВОДЫ ИЛИ ПОЧВА ДЛЯ РАЗМЫШЛЕНИЙ?

ЮБИЛЕЙ

- 318 **АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ БАРАНОВ**

КОМПЛЕКС С ПЕКТИНОМ

ЖИДКИЙ УГОЛЬ®

ДЛЯ ДЕТЕЙ



Пектин

сорбирует и выводит из организма токсины, аллергены, тяжелые металлы.



Инулин

восстанавливает микрофлору кишечника.



Удобная форма приема для детей – раствор с приятным яблочным вкусом

Экстракт фенхеля

устраняет неприятные симптомы в желудочно-кишечном тракте.



✓ Курс приема сорбентов без дискомфорта.

✓ Понравится ребенку.



Узнай больше на
жидкийуголь.рф

АКВИОН

СГР № RU.77.99.11.003.E.005228.04.15 от 01.04.2015 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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.

Gasparyan A.Yu. (Birmingham, UK), MD, PhD, Associate Prof.
of Medicine

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

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

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

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

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

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

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

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

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

RAS cor. member

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

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

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

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

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

Sayg'itov R.T. (Moscow), MD, PhD

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, Davydovskaya street, Moscow, 121352.
Tel. +7 (499) 110-17-34.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

2014-0803, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



CURRENT PEDIATRICS / 2016 / volume 15 / № 3

CONTENT

AN EDITORIAL ARTICLE

- 228 Anastasiya S. Ostrovskaya
FOCUS ON PATIENTS' RIGHTS: *MEDICI PRAEROGATIVA*, OR INFORMED CONSENT TO PUBLICATION OF MEDICAL PICTURES

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 231 Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitsky, Stella A. Sher
BACKGROUND TO THE CREATION OF THE SOCIETY OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
- 235 Elena N. Grinko
MEDICAL RHETORIC IN TRAINING PEDIATRICIANS

LITERATURE REVIEW

- 239 Tatyana N. Budkina, Igor S. Sadikov, Svetlana G. Makarova, Maksim M. Lokhmatov, Aleksandra V. Surzhik, Oksana A. Ereshko
EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN
- 250 Anvar A. Dzhumagaziev, Dina A. Bezrukova, Maya V. Bogdanyants, Feodor V. Orlov, Dimitry V. Raysky, Lutsia M. Akmayeva, Oksana V. Usayeva, Lema S. Dzhamayev
OBESITY IN CHILDREN IN THE MODERN WORLD: REALITIES AND POSSIBLE SOLUTIONS

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- 257 Elena I. Kalinina, Tatiana V. Kulichenko
ZIKA FEVER: BASIC FACTS ABOUT THE INFECTION

ORIGINAL ARTICLES

- 263 Elena G. Vikhareva, Irina V. Vinarsky, Maya A. Khan, Tatyana V. Tretyakova, Vladislav V. Chernikov
RELATION BETWEEN READING AND QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS: RESULTS OF COHORT CROSS-SECTIONAL SEQUENTIAL STUDY
- 268 Elena I. Danilova, Oksana Yu. Trusova, Anton N. Roschupkin, Zinaida A. Veterkova, Ekaterina I. Golovacheva, Tatiana N. Ignatova
EFFICACY OF ENTEROSORBENT BASED ON PECTIN, INULIN AND FENNEL EXTRACT IN TREATING CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS: «CASE-CONTROL» PROSPECTIVE STUDY
- 273 Vladimir E. Mukhin, Daria A. Praulova, Lyudmila L. Pankratyeva, Olga I. Mileva, Alexander G. Rumyantsev, Nikolay N. Volodin
EXPRESSION OF FC-GAMMA RECEPTORS OF NEUTROPHILS IN PRETERM INFANTS OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 279 Leyla S. Namazova-Baranova, Alexander A. Baranov, Anna A. Kubanova, Natalia I. Ilina, Olga M. Kurbacheva, Elena A. Vishneva, Gennadiy A. Novik, Fedor I. Petrovskii, Svetlana G. Makarova, Nikolai N. Murashkin, Anna A. Alekseeva, Liliia R. Selimzianova, Julia G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Natalya I. Voznesenskaya
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN: CURRENT CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 295 Mikhail M. Kostik, Ekaterina M. Kuchinskaya, Farida N. Abduragimova, Olga P. Gurina, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk
EXPERIENCE IN RITUXIMAB ADMINISTRATION IN CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE CASE SERIES

CLINICAL OBSERVATIONS

- 301 Grigory S. Vasilyev, Tatiana I. Meshcheryakova, Elena N. Lukash, Svetlana S. Zhylina, Ilya V. Kanivets, Alexander N. Petrin
A CLINICAL AND MOLECULAR DESCRIPTION OF A RARE CASE OF CHROMOSOMAL ABNORMALITY (PARTIAL TRISOMY 14Q11.2-Q21.1 AND PARTIAL MONOSOMY 21Q11.2-Q21.3)
- 307 Lelia A. Galstian, Elena S. Zholobova, Alexandra V. Starikova, Ekaterina V. Denisova
EFFICACY OF ABATACEPT THERAPY IN A PATIENT WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND BILATERAL UVEITIS
- 311 Vladimir A. Shcherbak, Sergey G. Gaymolenko, Valentina G. Cherdantseva
TWO CASES OF HAIR BALLS IN GIRLS

EXPERT OPINION

- 315 Mikhail M. Kostik
ADMINISTRATION OF TNF- α INHIBITORS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY. COMMENTS TO THE RESULTS OF A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS BY N. GRAUDAL ET AL.: FINAL OR THOUGHT PROVOKING CONCLUSIONS?

JUBILEE

- 318 ALEXANDER ALEXANDROVICH BARANOV



- Большой выбор педиатрической литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Новости Союза педиатров России

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением текущего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Статья, номер, годовая подписка на журнал — по ценам редакции

Преимущества для авторов:

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



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



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Забота о правах пациентов — *medicī praerogativa*, или информированное согласие на публикацию медицинских фотографий

Контактная информация:

Островская Анастасия Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики ЦКДЛ НЦЗД, научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НЦЗД, ответственный секретарь и редактор журналов «Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология» издательства «ПедиатрЪ»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-50, e-mail: vspnczd@mail.ru

Статья поступила: 25.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

В обращении к авторам акцентировано внимание на необходимости получения информированного согласия пациентов на публикацию их персональных данных, а также предложена форма письменного согласия на публикацию фотографий пациентов в научных медицинских рукописях.

Ключевые слова: права пациентов, письменное информированное согласие на публикацию, форма согласия, этика медицинских научных публикаций.

(Для цитирования: Островская А.С. Забота о правах пациентов — *medicī praerogativa*, или информированное согласие на публикацию медицинских фотографий. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 228–230. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1557)

Нам хорошо известно о необходимости получения добровольного информированного согласия пациентов на проведение медицинского вмешательства либо на отказ от него [1]: в настоящее время это является обязательным условием для начала диагностического и лечебного процесса. В России действует положение о необходимости получать согласие пациентов не только на медицинское вмешательство, но и на возможную публикацию результатов этого вмешательства в виде научных статей, учебных материалов и проч. [1]. Однако по факту разрешение часто получают только на вмешательство (медицинские и диагностические манипуляции, обработку персональных данных), не оговаривая вероятность опубликования его результатов, тогда как за рубежом эта позиция уже давно закреплена с указанием строгой необходимости в получении подобного разрешения от пациентов. К примеру, это освещено

в рекомендациях CARE (Case Series Report) [2]. Кроме того, о такой необходимости заявляет группа CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials) [3] — признанный эксперт в медицинской научной периодике, в состав которой входят клинические исследователи, статистики, эпидемиологи и редакторы биомедицинских журналов [4].

Все вышеуказанное дает основание напомнить нашим авторам о необходимости соблюдения прав пациентов как частных лиц, что очень важно. В данном случае это находится в компетенции врача (а также исследователя, редактора — любого человека, как непосредственного участника лечебно-диагностического процесса, так и анализирующего его результаты и участвующего в их опубликовании). Именно они несут полную ответственность за соблюдение прав пациента, а не только за его здоровье.

Anastasiya S. Ostrovskaya

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

Focus on Patients' Rights: *Medicī Praerogativa*, or Informed Consent to Publication of Medical Pictures

The address to the authors focuses on the necessity of obtaining patient informed consent for publication of their personal data, and also provides a model of informed consent for publication of patients' pictures in the manuscripts submitted to academic medical journals.

Key words: patients' rights, informed consent for publication, informed consent form, ethics of medical research publications.

(For citation: Ostrovskaya Anastasiya S. Focus on Patients' Rights: *Medicī Praerogativa*, or Informed Consent to Publication of Medical Pictures. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 228–230. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1557)

Отдельным пунктом информированного согласия на публикацию результатов лечения следует рассмотреть размещение медицинских фотографий¹ [5] пациентов — неотъемлемую часть научных статей определенного формата (особенно часто используются при описании клинического случая или серии случаев), иллюстрирующих то или иное, часто редкое патологическое состояние, его динамику, результаты лечения и пр. Бывают случаи, когда без фотографий попросту нельзя обойтись. Кроме того, фотографии — важный элемент процесса обучения: ни один учебник или атлас для студентов медицинских вузов без них не обходится.

Существует этическая сторона этого вопроса. Она касается прав и желаний пациентов в отношении публикации их собственных изображений (либо снимков их детей, не достигших возраста 14 лет [1], либо получения согласия законных представителей пациентов, если они сами не в состоянии дать его), которые непременно должны быть учтены. В мировом научном сообществе на этот счет уже давно существует согласованная позиция, предполагающая в обязательном порядке получать разрешение от пациентов на публикацию их фотографий [6]. Многие издания с мировым именем, такие, к примеру, как *British Medical Journal*, имеют собственные формы (шаблоны) с описанием процедуры получения подобных согласий (при этом речь идет не только о фотографиях, а в целом о согласии на публикацию результатов обследования и лечения) [7, 8]. Кроме того, данная инициатива поддержана *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* — признанным авторитетом в области издательской деятельности [9]. Да и в общем необходимость такого действия, как нам кажется, не может вызывать сомнений и должна ставиться наравне с получением информированного согласия пациента на осуществление медицинских манипуляций.

Позицией и целью редакции журнала «Вопросы современной педиатрии» является желание не только затронуть эту проблему, но и начать придерживаться общемировых этических норм, необходимость соблюдения которых, как отмечено выше, не вызывает сомнений.

Ввиду этого мы предлагаем нашим авторам вариант формы информированного согласия пациента на публикацию его фотографий (см. Приложение). Эта форма создана с учетом опыта наших зарубежных коллег [6–8] и предполагает несколько вариантов согласия пациентов, или же их несогласие. Важно отметить, что согласие пациента должно быть получено вне зависимости от того, будет ли его личность идентифицирована на снимке [9–11]. Также следует упомянуть, что такие изображения, как рентгенограммы, томограммы, результаты лапараскопического, ультразвукового исследований, лабораторных тестов с подтверждением патологии или изображения частей тела, по которым нельзя опознать пациента, а также мультимедийные файлы (аудио и видео) могут быть использованы при отсутствии письменного информированного согласия со стороны пациента, в случае если указанные файлы/изображения обезличены и не сопровождаются текстом, содержащим персональные или клинические данные пациента и раскрывающим его личность [8].

Редакторы нашего журнала надеются на достижение взаимопонимания с авторами, поскольку мы полагаем, что они, так же как и мы, осознают необходимость помощи пациентам в соблюдении их прав. В связи с этим в ближайшем будущем планируется ввести требование о наличии (и предоставлении по требованию) подписанного информированного согласия на публикацию медицинских фотографий (о сроках будет сообщено дополнительно).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.С. Островская <http://orcid.org/0000-0003-0379-8452>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. (ред. от 03.07.2016). «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Ссылка активна на 26.06.2016.
2. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Headache*. 2013;53(10):1541–1547. doi: 10.1111/head.12246.
3. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. doi: 10.1136/bmj.c869. Erratum in: *BMJ*. 2011;343:d6131. doi: 10.1136/bmj.d6131.
4. www.consort-statement.org [Internet]. The CONSORT Group [cited 2016 Jun 25]. Available from: <http://www.consort-statement.org/about-consort/the-consort-group>.

5. Robin W, editor. *Medical photography study guide*. MTP Press Limited; 1984. 396 p.
6. ACMG Policy Statement. Informed consent for medical photographs. *Genet Med*. 2000;2(6):353–355. doi: 10.1097/00125817-200011000-00010.
7. Hood CA, Hope T, Dove P. Videos, photographs, and patient consent. *BMJ*. 1998;316:1009–1011. doi: 10.1136/bmj.316.7136.1009.
8. bmj.com [Internet]. Patient consent and confidentiality [cited 2016 Jun 25]. Available from: <http://journals.bmj.com/site/authors/editorial-policies.xhtml#patientconsent>.
9. International Committee of Medical Journal Editors. Protection of patients' rights to privacy. *BMJ*. 1995;311:1272. doi: 10.1136/bmj.311.7015.1272.
10. Smith R. Publishing information about patients. *BMJ*. 1995;311:1240–1241. doi: 10.1136/bmj.311.7015.1240.
11. Smith R. Commentary: The importance of patients' consent for publication. *BMJ*. 1996;313:16. doi: 10.1136/bmj.313.7048.16.

¹ Медицинская фотография — специализированная область фотографии, которая касается документации клинических проявлений у пациентов для демонстрации различных видов патологии, фиксации на пленку различных процедур, медицинских приборов, образцов аутопсии и проч. Особенностью является необходимость высокого уровня технического мастерства, для того чтобы представить фотографию без входящей в заблуждение информации [5], которая может привести к неправильной интерпретации снимка и, как следствие, симптомов заболевания, диагностических признаков, динамики течения болезни и т.д., а также потребность соблюдения прав пациента, в частности, выражающаяся в сокрытии его личности.

Приложение. Письменное добровольное согласие пациента на публикацию его фотографий
(адаптировано из [6, 8])

Название журнала: _____

Название статьи: _____

Предмет фотографии: _____

Автор, ответственный за переписку (ФИО, e-mail): _____

Я, _____ ФИО пациента _____ предоставляю свое письменное информированное согласие на осуществление фотосъемки меня или моего ребенка, или человека, законным представителем которого я являюсь (нужное подчеркнуть). Я осознаю, что изображения могут быть использованы в документах медицинского учета, образовательных целях или публикациях медицинских книг или статей, как указано мной ниже. Давая согласие на использование фотографий, я понимаю, что не получу за них плату от какой-либо из сторон. Я осведомлен(а), что мой отказ от предоставления согласия на использование фотографий не повлияет на качество медицинских услуг, которые мне будут предоставлены. Я могу отозвать свое согласие в любое время до опубликования материала, но после того, как информация будет передана на опубликование («поступит в печать»), отозвать ее будет невозможно.

230

Подписывая данную форму, я подтверждаю, что положения данного согласия были мне четко и доступно разъяснены.

- 1) Я даю письменное информированное согласие на использование моих изображений, в т.ч. для публикации в медицинских журналах (включая их электронные версии) и учебниках. Я понимаю, что мои изображения, помимо научного медицинского сообщества, которое регулярно обращается к подобным публикациям с целью профессионального самосовершенствования, могут быть доступны широкой общественности, включая СМИ. Несмотря на то, что изображения не будут сопровождаться какими-либо персональными данными (например, мои ФИО), и журнал примет все меры для обеспечения моей анонимности, я осознаю возможность того, что кто-либо может узнать меня. Я также даю согласие на использование моих изображений в образовательных целях и в документах медицинского учета:

_____ (Подпись) _____

- 2) Я даю письменное информированное согласие на использование моих изображений в образовательных целях **И** в моих документах медицинского учета, но **НЕ ДЛЯ** использования в медицинских публикациях:

_____ (Подпись) _____

- 3) Я даю письменное информированное согласие на использование моих изображений **ТОЛЬКО** в документах медицинского учета:

_____ (Подпись) _____

☐ Отметьте, если пациент является несовершеннолетним или недееспособным

Дата: _____

Примечание. Согласно источнику [6], также предлагается подтверждать согласие пациента свидетельскими показаниями.

А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Предыстория создания Общества детских врачей России

Контактная информация:

Шер Стелла Абельевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 766-32-51, e-mail: anastel@mail.ru

Статья поступила: 20.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Статья посвящена предыстории создания Союза педиатров России. Представлены результаты изучения трудов, проектов уставов Петербургского и Московского общества детских врачей, созданных в XIX столетии, докладов и резолюций первого и единственного дореволюционного съезда и двух последующих съездов педиатров, проходивших в 20-е годы XX века. В статье показана целенаправленная деятельность выдающихся российских педиатров для создания профессиональной организации с целью развития педиатрии, снижения детской смертности и совершенствования мероприятий по охране здоровья детей.

Ключевые слова: Общество детских врачей, педиатр, съезд.

(Для цитирования: Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Предыстория создания Общества детских врачей России. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 231–234. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1558)

Основанное 90 лет назад в нашей стране профессиональное сообщество детских врачей сыграло первостепенную роль не только в развитии педиатрической науки, но и в построении сложной государственной системы охраны здоровья детей в целом. Подтвердив свою высокую эффективность спустя годы, отечественная структура здравоохранения детей послужила основой при создании аналогичных служб охраны здоровья детского населения многих других стран мира [1]. Следует упомянуть, что предшественником научных обществ в России, в т.ч. и медицинских, можно считать Вольное экономическое общество, организованное в 1765 г. С первых дней своего существования оно особое внимание уделяло пропаганде гигиенических знаний, оспопрививанию, борьбе с детской смертностью [2].

С начала XIX в. в стране начали создаваться медицинские общества, что было обусловлено как потребностью решения наиболее острых проблем лечения, профилактики болезней и укрепления здоровья подрастающего поколения, так и необходимостью «совместной разработки научных вопросов», «товарищеского соединения работников на общем по профессии поприще»¹, обобщения и распространения передового опыта ученых и практиков. Наиболее известными среди них были Физико-медицинское общество при Императорском Московском университете (1804), Немецкое медицинское общество (Петербург, 1819; Москва, Рига, 1823), Общество русских врачей, открытое всем врачам Российской империи любого вероисповедания и происхождения (Санкт-Петербург, 1834; Москва, 1859); Общество практических врачей (1841), первое в Москве специальное общество — хирургическое (1873), Московское медицинское общество (1875), Московское гигиеническое общество (1881), Общество военных врачей (1885). Особого внимания заслуживает созданное в том же году Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова, проводившее свои съезды каждые 2 года поочередно то в Петербурге, то в Москве.

Towards the 90th anniversary of the Union of pediatricians of Russia

Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitsky, Stella A. Sher

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

Background to the Creation of the Society of Pediatricians of Russia

The article is devoted to the history of the Union of pediatricians of Russia. The study results of the works, charters of Petersburg and Moscow Society of Pediatricians founded in the XIX century, reports and resolutions of the first and the only pre-revolutionary congress and the next two congresses of pediatricians held in the 20s of the twentieth century are presented. The article shows the purposeful activity of prominent Russian pediatricians oriented on the creation of a professional organization aimed to develop pediatrics, reduce child mortality and improve children's health.

Key words: Society of pediatricians, pediatrician, congress.

(For citation: Baranov Alexander A., Albitsky Valery Yu., Sher Stella A. Background to the Creation of the Society of Pediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 231–234. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1558)

¹ Гиппиус А.Ф. Историческая заметка о медицинских обществах в Москве // Труды Общества детских врачей, состоящих при Императорском Московском университете с приложением протоколов заседаний Общества. Год первый. — М.: Товарищество типографии А.И. Мамонтова, 1893. — С. 3–7.

После 1885 г. общие медицинские общества, более не удовлетворявшие потребностям всех врачей, стали собираться отдельными группами в соответствии с интересами врачей-специалистов, поэтому стали образовываться новые, специальные общества [3].

Первое в России научное педиатрическое общество было организовано всего на полтора года позже первого в мире Общества детских врачей в Германии (Фрейбург, 1884) — 28 ноября (10 декабря по новому стилю) 1885 г. по инициативе профессора кафедры педиатрии Военно-медицинской академии Н.И. Быстрова. В создании Петербургского общества детских врачей участвовало 63 учредителя. Председателями правления Общества в досоветский период были такие выдающиеся деятели педиатрии, как Н.И. Быстров, К.А. Раухфус, А.А. Руссов, Н.П. Гундобин, А.Д. Зотов. Научное общество, объединив работников отдельных учреждений Петербурга, врачей-педиатров из других городов, членов-корреспондентов, стало источником дальнейших прогрессивных шагов в педиатрии [4].

Петербургское общество детских врачей работало в соответствии с Уставом 1885 г., который был переработан и дополнен в 1904 г. Согласно Уставу, Общество «служило успехам педиатрии и коллегиальному сближению врачей, занимающихся этой отраслью медицинской науки» [5]. Следуя указанной цели, его члены должны были следить за развитием педиатрии, физическим воспитанием детей; обращать внимание на эпидемические болезни и меры по предупреждению их распространения. Они рассматривали вопросы, касавшиеся специальности, с административными учреждениями, земствами, благотворительными обществами; поддерживали между врачами связь на началах уважения к науке и к своему званию. Результаты научных трудов члены Общества печатали в периодических изданиях либо в своем специальном органе [5].

Почетными членами Петербургского общества детских врачей в первое десятилетие были не только петербургские доктора, но и коллеги из других городов и государств — Н.А. Тольский, Н.Ф. Филатов, Н.С. Корсаков (Москва), Н.А. Толмачёв (Казань), И.В. Троицкий (Харьков), Е. Henoch (Берлин), Н. Roger (Париж), С. West (Лондон), первый профессор по детским болезням в США, основатель Американской академии педиатрии А. Jacob (Нью-Йорк).

С целью улучшения охраны здоровья детей Общество неоднократно избирало различные комиссии. В частности, в течение первого десятилетия его деятельности была создана Комиссия по выработке мер к уменьшению детской смертности в России (члены комиссии И.Л. Долинский, И.И. Лебединский, С.В. Любимский, И.В. Маляревский, А.С. Терещенко и др.). Работали также Комиссия по обсуждению права врача на проведение операции детям без согласия родителей (И.П. Коровин, П.И. Петров, Д.А. Соколов, А.А. Шепилевский) и Комиссия по рассмотрению проекта Правил для приютов кормилиц и для вскармливания и воспитания грудных детей (И.К. Берлинг, Э.Г. Гершельман, М.Д. Вань-Путерен) инспектора Санкт-Петербургского столичного врачебного управления [6].

В середине 90-х гг. XIX столетия Общество детских врачей и Общество русских врачей в Санкт-Петербурге образовали совместную комиссию (С.С. Боткин, Б.В. Верховский, Н.Д. Королёв, С.М. Лукьянов, С.А. Острогорский, Н.А. Протасов, К.А. Раухфус, В.Ф. Фельдт), которая успешно занималась сбором и анализом накопившегося печатного и еще не изданного материала по применению в России противодифтерийной сыворотки с конца 1894 до апре-

ля 1897 г. Имевшиеся в распоряжении соединенной комиссии материалы относились к 51 губернии и области, включая Европейскую и Азиатскую Россию, Кавказ, степные и закаспийские области, Туркестан [7].

Московское общество детских врачей, первое заседание которого состоялось 5 марта 1892 г., образовалось из частного кружка педиатров. Его основателем и первым руководителем был профессор и директор детской клиники медицинского факультета Московского университета, классик отечественной медицины Нил Федорович Филатов. К этому времени в Москве — «колыбели высшего образования в России» — функционировало уже 14 медицинских сообществ. Учредителями Московского общества детских врачей являлись 30 докторов, в том числе Н.Ф. Филатов, С.И. Верёвкин, А.Э. Гиппиус, Н.С. Корсаков, Н.Ф. Миллер, А.А. Остроглазов и др. Они приняли Устав Московского общества детских врачей, в котором сформулировали цель, состоявшую в «научной разработке вопросов как теоретических, так и практических, относящихся к области педиатрии» [8].

В определенных ситуациях Московское общество, так же как и Петербургское, создавало комиссии для решения ряда важных проблем. Так, в 1900 г. Обществом была избрана Комиссия по вопросу о предохранительных мерах против дифтерии (члены комиссии: А.Э. Гиппиус, В.И. Дрейер, Т.П. Краснобаев, А.Н. Устинов, Н.В. Яблоков, Г.Н. Габричевский). В том же году работала Комиссия по организации приютов для покинутых детей в составе Н.Ф. Филатова, директора Софийской детской больницы Н.В. Яблокова и главного врача Московского воспитательного дома А.Н. Устинова, высказавшаяся «за необходимость организации призрения незаконных детей на началах явного приема с документами матери и метрикой ребенка» [9].

В крупных городах России, таких как Киев (в 1900), Казань (в 1912) — там, где при университетах имелись педиатрические кафедры, — постепенно были организованы научные общества детских врачей, которые возглавляли профессора кафедр, видные ученые, руководители детских клиник и больниц. Поскольку такие организации либо представляли самостоятельную единицу, либо являлись секцией единого научного медицинского общества города, очень скоро назрела необходимость в координации их деятельности с целью обобщения и распространения передового опыта и объединения усилий детских врачей во благо здоровья детского населения всей страны [10].

В 1908 г. профессор И.В. Троицкий (Харьков) представил на обсуждение проект Устава Общества детских врачей России. Цель объединения состояла в научно-практической разработке учения о детских болезнях как самостоятельной отрасли клинической медицины. Членами Общества могли быть все русские врачи, вносящие в кассу организации перед началом каждого съезда по 10 рублей. Участники делились на членов-учредителей, действительных членов, членов-корреспондентов из иностранных врачей и почетных членов. Организация имела печать с надписью «Общество детских врачей России». Ей предоставлялось право издавать «Дневники» и «Труды» съездов, а также «Журналы Правления» [11].

Не кто иной, как И.В. Троицкий, первым выдвинул идею о созыве I Всероссийского съезда детских врачей и принял на себя значительную часть хлопот по его организации. Этому же выдающемуся деятелю российской педиатрии, а не кому-либо из иностранных педиатров, принадлежит инициатива организации I Международного съезда детских врачей. В течение четырех лет

(1907–1911) он неоднократно выступал в печати и вел активную переписку с видными педиатрами из России и Западной Европы [12]. И.В. Троицкий разослал проект Устава Международного общества (ассоциации) детских врачей на французском языке, а доктор Е. Perier опубликовал его на страницах французского журнала «Annales de medicine et chirurgie infantile» (1907; № 8) [13].

28 июля 1910 г. в Париже состоялось утверждение Международным комитетом Устава Международного общества детских врачей с целью «единения товарищей, живущих в разных странах и занимающихся детскими болезнями». Согласно Уставу, каждая страна имела свой отдел, а в нем — свой Национальный комитет, состоявший из членов Национального отдела каждой страны, и собственное бюро. Международное общество должно было собираться каждые 3 года в виде Международных съездов в определенном городе и в определенное время [14].

Знаменательным для истории педиатрии является 1912 г.: в октябре в Париже состоялся I Международный конгресс педиатров, а с 27 по 31 декабря 1912 г. — **I Всероссийский съезд детских врачей** в Петербурге. Это был единственный в дореволюционной России съезд педиатров. Председателем съезда избрали организатора и директора Петербургской детской больницы имени принца Ольденбургского К.А. Раухфуса, выступившего с приветственным словом: «Потребность в единении русских педиатров давно уже назрела и осуществилась основанием Обществ детских врачей в Москве, Петербурге, Харькове, Киеве, и теперь показалось своевременным раскинуть пределы единения шире, обнимая ими всю Россию созывом Всероссийских съездов и основанием Всероссийского общества детских врачей» [15].

На I Всероссийском съезде детских врачей центральное место занимали доклады о детской смертности — актуальной в то время для России проблеме. «Вопросы, касающиеся нарождающегося населения и тесно связанные с благосостоянием нашего обширного государства, привлекли громадный съезд детских врачей», — сообщил делегат съезда, профессор Императорского Николаевского университета Н.Н. Быстренин, выступая с докладом на заседании Саратовского физико-медицинского общества в 1913 г. [16].

Были выделены три основные программные темы I съезда:

- I. Попечение о детях грудного возраста в России.
- II. Диетическое лечение расстройств питания в грудном возрасте.
- III. Значение туберкулина для распознавания и лечения туберкулеза у детей.

С программным докладом на тему «Попечение о детях грудного возраста в России» на съезде выступил доктор Н.А. Русских из Екатеринбурга. В его выступлении прозвучали основные принципы мероприятий по снижению детской смертности: «На первом плане стоит грудное вскармливание младенцев, забота государства о беременной и кормящей женщине, улучшение социального положения матерей, их просвещение» [15].

Пристальное внимание на съезде привлек доклад Г.Н. Сперанского «Опыт устройства и ведения специальной лечебницы для детей грудного возраста», где он высказал мысль о необходимости работы при родильных учреждениях педиатра в целях успешной борьбы с детской смертностью. «Чем-то свежим повеяло от доклада Г.Н. Сперанского, побуждаемого искренней любовью и давнишним интересом к жизни грудного ребенка, и положившего начало специальному уходу за новорожденными в Москве в Абрикосовском роддоме. Жизнь

новорожденного ребенка давно уже требовала особого внимания и спецухода» [16].

В деле борьбы с детской смертностью доктор А.О. Гершензон из Одессы среди других мероприятий предложил при каждом роддоме учредить должность врача-педиатра и «возбудить ходатайство пред Министерством Народного Просвещения об устройстве при детских клиниках (университетов) отделений грудных детей с образцовыми молочными кухнями» [16].

Об опыте работы по охране здоровья грудного ребенка в роддоме имени С.В. Лепехина в Москве сделал доклад Г.А. Грауэрман.

Большое внимание на съезде было уделено крупному прорыву в вопросах выявления туберкулеза у детей. Поскольку в 1907 г. с целью туберкулинодиагностики была введена кожная аллергическая проба Пиркетта, то на съезде возникла необходимость в проведении специального заседания, на котором были заслушаны доклады Н.И. Лангового (Москва) «Значение туберкулина для распознавания и лечения туберкулеза у детей», И.Я. Винокурова (Одесса) «К вопросу о реакции Pirquet в детском возрасте и частота ее на основании больничного материала», И.М. Арлюка (Одесса) «К вопросу о туберкулезе в школе», С.Л. Звенигородского (Харьков) «Реакция Манту». На съезде также были представлены доклады по инфекционным заболеваниям у детей, борьбе с внутрибольничными инфекциями. Съезд принял резолюцию, согласно которой «охрана материнства и младенчества должна составлять обязанность общественного управления и государства» [17].

На съезде было внесено предложение об основании Всероссийского общества детских врачей и представлен проект Устава профессиональной организации, призванной объединить деятельность детских врачей и их обществ в стране. Данный съезд стал началом объединения педиатров страны, но до революции этому не суждено было осуществиться.

Предложение об образовании Всесоюзного общества детских врачей вносилось на **II Всероссийском съезде педиатров**, проходившем после революции 28 мая 1923 г. совместно со II Всероссийским противотуберкулезным съездом в Москве. На мероприятии работали четыре секции — школьная, педологическая, биохимическая и нервная. Более 20 докладов было посвящено заболеваемости туберкулезом в детском возрасте, организации борьбы с ним. Большой интерес вызвали доклады А.А. Киселя и его учеников, утверждавших, что «туберкулез взрослых есть обострившийся процесс зараженного в детстве организма» [18]. Программными темами съезда также были проблемы влияния голода на детский организм (доклад Я.С. Аркавина), классификация расстройств питания у грудных детей (доклады П.С. Медовикова, С.И. Федынского, М.С. Маслова). Профессор А.В. Палладин доложил о двух исследовательских работах его лаборатории: «К биохимии питания» и «Обмен веществ при авитаминозе». Следует отметить прозвучавшие на съезде доклады из неврологической клиники профессора Г.И. Россолимо [17].

III Всесоюзный съезд детских врачей, проходивший 3–10 июня 1925 г. в Ленинграде под председательством профессора А.А. Киселя, поднял вопросы патогенеза расстройств питания у грудных детей (С.И. Федынский), показателей веса у новорожденных (С.О. Дулицкий), дефицита веса у патронатных детей из Домов младенца, более высокого уровня смертности у них, наиболее часто в результате посткоревой бронхопневмонии (В.А. Павловский). Делегаты съезда обсудили перспективы организации городского

родовспоможения (М.Ф. Леви), деятельность консультаций Московского отдела ОММ (А.И. Баландер), а также поставили вопрос о создании Общества детских врачей. Именно по поручению III Съезда педиатров был составлен проект Устава Всесоюзного общества детских врачей, однако окончательно он был принят только спустя 2 года [19].

Таким образом, истоки основания Союза педиатров России уходят в далекое прошлое — девятнадцатый век. Потребовалось более четырех десятилетий усилий и целенаправленной работы выдающихся деятелей российской педиатрии, в т.ч. таких ее классиков, как К.А. Раухфус, Н.Ф. Филатов, Н.П. Гундобин, А.А. Кисель, чтобы детские врачи страны создали свою профессиональную орга-

низацию, деятельность которой вписала яркую главу в историю охраны здоровья детей в Советском Союзе и Российской Федерации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю. Объединение профессионалов. Всесоюзному обществу детских врачей — Союзу педиатров России 80 лет // *Медицинская газета*. 25 апреля, 2007;(30):14. [Al'bitskii VYu. Ob'edinenie professionalov. Vsesoyuznomu obshchestvu detskikh vrachei — Soyuzu pediatrov Rossii 80 let. *Meditsinskaya gazeta*. 2007 april 25;(30):14. (In Russ).]
2. Ходнев АИ. Участие Общества в распространении оспопрививания в России и по народному здравии вообще. В кн.: *История Императорского вольного экономического общества с 1765 до 1865 года*. — СПб: Типография Товарищества «Общественная польза»; 1865. С. 297–318. [Khodnev AI. Uchastie Obshchestva v rasprostraneniі ospoprivivaniya v Rossii i po narodnomu zdравиyu voobshche. In: *Istoriya Imperatorskogo vol'nogo ekonomicheskogo obshchestva s 1765 do 1865 goda*. St. Petersburg: Tipografiya Tovarishchestva «Obshchestvennaya pol'za»; 1865. p. 297–318. (In Russ).]
3. Гиппиус А.Ф. Историческая заметка о медицинских обществах в Москве. Труды Общества детских врачей, состоящих при Императорском Московском университете с приложением протоколов заседаний Общества. Год первый. — М.: Товарищество типографии А.И. Мамонтова; 1893. С. 3–7. [Gippius AF. Istoricheskaya zametka o meditsinskikh obshchestvakh v Moskve. *Trudy Obshchestva detskikh vrachei, sostoyashchikh pri Imperatorskom Moskovskom universitete s prilozheniem protokolov zasedanii Obshchestva. God pervyi*. Moscow: Tovarishchestvo tipografii A.I. Mamontova; 1893. p. 3–7. (In Russ).]
4. Маслов М.С. 75-летие Ленинградского научного общества детских врачей. Обзор деятельности общества за 75 лет. — Л.; 1961. 47 с. [Maslov MS. 75-letie Leningradskogo nauchnogo obshchestva detskikh vrachei. *Obzor deyatelnosti obshch za 75 let*. Leningrad; 1961. 47 p. (In Russ).]
5. Устав Общества детских врачей в Санкт-Петербурге. — СПб: Типо-литография П.И. Шмидта; 1886. — 15 с. [Ustav Obshchestva detskikh vrachei v Sankt-Peterburge. St. Petersburg: Tipo-litografiya P.I. Shmidt; 1886. 15 p. (In Russ).]
6. Первое десятилетие Общества детских врачей в Санкт-Петербурге. 1885–1895. — СПб: Типография М.М. Стасюлевича; 1896. 154 с. [Pervoe desyatiletie Obshchestva detskikh vrachei v Sankt-Peterburge. 1885–1895. St. Petersburg: Tipografiya M.M. Stasyulevicha; 1896. 154 p. (In Russ).]
7. Раухфус К.А. Успехи применения противодифтерийной сыворотки в России. По материалам, собранным соединенной комиссией Общества детских врачей и Общества русских врачей в Санкт-Петербурге. — СПб: Типография М.М. Стасюлевича; 1898. 136 с. [Raukhfus KA. Uspexi primeneniya protivodifteriinoi syvorotki v Rossii. Po materialam, sobrannym soedinennoy komissiei Obshchestva detskikh vrachei i Obshchestva russkikh vrachei v Sankt-Peterburge. St. Petersburg: Tipografiya M.M. Stasyulevicha; 1898. 136 p. (In Russ).]
8. Устав Общества детских врачей, учрежденного при Императорском Московском университете с разрешения Министерства Народного Просвещения в 1891 г. — М.: Типо-литография Выс. утв. Т-ва И.Н. Кушнеревъ и Ко; 1892. — 14 с. [Ustav Obshchestva detskikh vrachei, uchrezhdenno go pri Imperatorskom Moskovskom universitete s razresheniya Ministerstva Narodnogo Prosveshcheniya v 1891 g. Moscow: Tipo-litografiya Vys. utv. T-va I.N. Kushnerev i Ko; 1892. 14 p. (In Russ).]
9. Труды Общества детских врачей, состоящих при Императорском Московском университете с приложением протоколов заседаний Общества. Год десятый. 1901–1902. — М.: Товарищество «Печатня С.П. Яковлева»; 1902. С. 11–13, 35–36. [Trudy Obshchestva detskikh vrachei, sostoyashchikh pri Imperatorskom Moskovskom universitete s prilozheniem protokolov zasedanii Obshchestva. God desyatiy. 1901–1902. Moscow: Tovarishchestvo «Pechatnya S.P. Yakovleva»; 1902. p. 11–13, 35–36. (In Russ).]
10. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. К 80-летию Всесоюзного общества детских врачей — Союза педиатров России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2007. — Т. 86. — № 4. — С. 6–8. [Baranov AA, Al'bitskii VYu. K 80-letiyu Vsesoyuznogo obshchestva detskikh vrachei — Soyuzu pediatrov Rossii. *Pediatriia*. 2007;86(4):6–8. (In Russ).]
11. Троицкий И.В. Устав (проект) Общества детских врачей России. — Харьков: Типография журнала «Мирный труд»; 1908. — 15 с. [Troitskii IV. Ustav (proekt) Obshchestva detskikh vrachei Rossii. Kharkov: Tipografiya zhurnala «Mirnyi trud»; 1908. 15 p. (In Russ).]
12. Варсакин М.И. Профессор И.В. Троицкий (К 30-летию со дня смерти) // *Педиатрия*. — 1953. — №6. — С. 71–76. [Varsakin MI. Professor I.V. Troitskii (K 30-letiyu so dnya smerti). *Pediatriia*. 1953;(6):71–76. (In Russ).]
13. Майданник В.Г. История организации международной ассоциации детских врачей и Первого съезда: факты известные и неизвестные // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2005. — Т.84. — №2. — С. 104–108. [Maidannik VG. History of International association of pediatricians organization and its first congress: well-known and unknown facts. *Pediatriia*. 2005;84(2):104–108. (In Russ).]
14. *Statut de la Societe internationale de Pediatres*. Paris; 1910. 2 p.
15. Труды Первого Всероссийского съезда детских врачей в Санкт-Петербурге, с 27–31 декабря 1912 года. Издание Оргкомитета / Под ред. Г.Б. Конухеса. — СПб: Типо-Литография Н.Л. Ныркина; 1913. 697 с. [Trudy Pervogo Vserossiiskogo s'ezda detskikh vrachei v Sankt-Peterburge, s 27–31 dekabrya 1912 goda. Izdanie Orgkomiteta. Ed by Konukhes G.B. St. Petersburg: Tipo-Litografiya N.L. Nyrkina; 1913. 697 p. (In Russ).]
16. Быстренин Н.Н. Под впечатлением Первого Всероссийского съезда детских врачей. — Саратов; 1914. 22 с. [Bystrenin NN. Pod vpechatleniem Pervogo Vserossiiskogo s'ezda detskikh vrachei. Saratov; 1914. 22 p. (In Russ).]
17. Власов В.А., Семенов Е.И. Съезды детских врачей и их роль в развитии отечественной педиатрии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1957. — № 10. — С. 21–29. [Vlasov VA, Semenov EI. S'ezdy detskikh vrachei i ikh rol' v razvitiі Otechestvennoi pediatrii. *Pediatriia*. 1957;(10):21–29. (In Russ).]
18. Аркавин Я.С. II Всероссийский съезд педиатров в Москве // *Врачебное дело*. — 1923. — №16–17. — С. 445–446. [Arkavin YA. II Vserossiiskii s'ezd pediatrov v Moskve. *Vrachebnoe delo*. 1923;(16–17):445–446. (In Russ).]
19. III Всесоюзный съезд детских врачей. 3 июня 1925 г. Ленинград. Бюллетень № 1. — Л.; 1925. 12 с. [III Vsesoyuznyi s'ezd detskikh vrachei. Leningrad. 1925 Jun 3. *Byulleten' № 1*. Leningrad; 1925. 12 p. (In Russ).]

Е.Н. Гринько

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

Медицинская риторика в подготовке врачей-педиатров

Контактная информация:

Гринько Елена Николаевна, кандидат культурологии, доцент кафедры гуманитарных дисциплин Тихоокеанского государственного медицинского университета

Адрес: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 245-17-56, e-mail: en-grinko@mail.ru

Статья поступила: 20.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

В формировании речемыслительной деятельности и коммуникативной компетентности будущего врача-педиатра позитивную роль может сыграть изучение риторики. Успешность работы врача, как свидетельствуют современные научные исследования, связана не только с его сугубо профессиональными медицинскими знаниями, но и с умением говорить, убеждать, общаться. Риторика представляет собой теорию и практику эффективного выражения мысли в слове в условиях публичного монолога и диалога. Медицинская (частная) риторика направлена на развитие общих и профессиональных речемыслительных и коммуникативных способностей у будущего врача. Методически грамотное объединение дисциплин «Медицинская риторика» и «Психология и педагогика» в единый модуль может потенцировать образовательный результат при обучении студентов.

Ключевые слова: речемыслительная деятельность, коммуникативная компетентность, медицинская риторика, подготовка врача-педиатра.

(Для цитирования: Гринько Е.Н. Медицинская риторика в подготовке врачей-педиатров. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 235–238. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1559)

235

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эффективность деятельности врача-педиатра и проблемы его подготовки в вузе постоянно находятся в центре внимания медицинской науки и общественности. Это вполне объяснимо, поскольку речь идет об основах здоровья нации. В статье Л. Эрмана и соавт. находим справедливые слова: «Любые успехи научной педиатрии (...) оказываются бессильными перед глобальной проблемой сохранения здоровья и жизни детей, если внедрение этих достижений не будет поддержано общественными и правительственными институтами, а главное — семьями и самими родителями». Согласно результатам опроса исследовательского холдинга «Ромир» (2003), лишь 23% родителей были довольны работой участковых врачей-педиатров [1].

Качество работы врача-педиатра проявляется в различных аспектах, например, в том, как пациент выполняет назначение врача. Точное и осознанное выполнение пациентом рекомендаций врача в ходе

лечения получило название «комплаентность». По мнению Г.Л. Микиртичан и соавт., нельзя всю ответственность за несоблюдение правил лечения возлагать только на больного, «самым влиятельным агентом формирования комплаентности является врач». Во-первых, благодаря регулярным встречам с пациентом и его родственниками возникают достаточно «устойчивые, а значит, более предсказуемые и управляемые социальные отношения», которые способствуют взаимопониманию; а во-вторых, немаловажным фактором повышения комплаентности является ясность и доступность информации, которую сообщает врач, а также понимание необходимости точного следования рекомендациям педиатра [2]. Все это — вопросы речевой и коммуникативной компетентности врача.

Научные исследования, посвященные анализу деятельности врачей-педиатров в поликлиниках и больницах, помогают увидеть «слабые места» в подготовке будущих врачей, среди которых и вопросы речевого

Elena N. Grinko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Medical Rhetoric in Training Pediatricians

Rhetoric studies can play a positive role in the formation of verbal and cognitive activity and communicative competence of the future pediatrician. The latest scientific researches evidenced that the success of a doctor's practice is related not only to his highly professional medical knowledge, but also to his ability to talk, persuade, and communicate. Rhetoric is the theory and practice of the effective verbal expression of a thought in terms of a public monologue and dialogue; Medical (private) rhetoric is aimed at the development of general and professional verbal, cognitive, and communicative abilities of the future doctor. Methodically competent combination of disciplines «Medical Rhetoric» and «Psychology and Pedagogy» into a single module can enhance educational outcomes in teaching students.

Key words: verbal and cognitive activity, communicative competence, medical rhetoric, paediatrician training.

(For citation: Grinko Elena N. Medical Rhetoric in Training Pediatricians. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 235–238. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1559)

общения. Так, Л.А. Цветкова свидетельствует, что «коммуникативная компетентность является существенной составляющей профессиональной успешности врачей» [3]. В частности, одно из доказательств — высокий результат эффективности лечения детей с использованием прибора, при применении которого врачи общались с ребенком в ходе всего лечебного сеанса [3].

Л.Н. Васильева отмечает, с одной стороны, «растущую потребность в полной и эффективной реализации врачом коммуникативного потенциала при осуществлении лечебно-профилактического процесса», а с другой — «недостаточную разработанность теории коммуникативной компетентности врача» [4]. При этом автор делает вывод, что «педиатры (специальность «Педиатрия») имеют более высокую степень коммуникативной компетентности по сравнению с врачами специальности «Лечебное дело» [4].

Обобщая мнение ряда исследователей, О. Ю. Сударева приходит к выводу, что профессионализм врача-педиатра определяется не только знанием этиологии и патогенеза болезней и методов их диагностики и лечения, но и умением общаться с родителями ребенка, учить, советовать, рекомендовать. Опытный специалист, по ее мнению, вызывает доверие, излагает свои мысли доступно, умеет выслушать и дать ясные и понятные советы, а главное — точно определить те проблемы, которые привели ребенка к врачу [5].

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В современном федеральном государственном образовательном стандарте высшего образования (ФГОС ВПО 3+) по направлению подготовки (специальности) 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета), утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ № 853 от 17 августа 2015 г., определены общекультурные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции, связанные с развитием речемыслительной и коммуникативной деятельности будущего врача-педиатра [6]:

- способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1);
- готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (ОК-5);
- готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности (ОПК-2);
- готовность к обучению детей и их родителей (законных представителей) основным гигиеническим мероприятиям оздоровительного характера, навыкам самоконтроля основных физиологических показателей, способствующим сохранению и укреплению здоровья, профилактике заболеваний (ПК-15);
- готовность к просветительской деятельности по устранению факторов риска и формированию навыков здорового образа жизни (ПК-16).

В указанных компетенциях отражены поставленные государством профессиональные задачи, к решению которых специалист должен быть готов, и они расширяют рамки медицинской деятельности, поскольку включают не менее важные профилактические и просветительские аспекты. И хотя «профилактика всегда была приоритетным направлением отечественной медицины», современность посылает нам «новые вызовы», связанные с необходимостью решения целых блоков «внешних (социальных) и внутрисистемных (здравоохраненческих)» проблем. Без их решения невозможно говорить о здоровье нации [7, 8]. Ведение профилактической и просвети-

тельской работы предполагает речевую и коммуникативную грамотность врача.

Таким образом, совершенно очевидно одно из направлений повышения уровня педиатрической помощи и профессиональной успешности врачей-педиатров: оно связано с развитием речемыслительной деятельности и коммуникативной компетентности специалиста. Именно эти аспекты в подготовке врача способна развивать и формировать риторика.

РИТОРИКА КАК НАУЧНАЯ ДИСЦИПЛИНА

Риторика обычно делится на общую и частную: **общая** опирается на проверенный веками классический риторический канон и обучает ведению эффективного монолога и диалога, прежде всего, в публичной сфере; **частная** решает вопросы прикладного характера, в том числе профессиональные (юридическая, военная, академическая, деловая риторика и т. п.). Что касается медицинской риторики, то даже несмотря на осознанную необходимость ее создания, в настоящее время дисциплина находится в стадии становления, научные публикации малочисленны, единой концепции нет, учебная литература ограничена. Мы можем указать только на один известный нам учебник Н. Ф. Краснова [8].

Исходя из сложившейся ситуации, нами была разработана концепция медицинской риторики. Поскольку ее описание опубликовано нами ранее [9], ограничимся лишь некоторыми положениями. Прежде всего, скажем, что концепция, апробированная нами в течение двух лет на лечебном факультете Тихоокеанского государственного медицинского университета, имеет как теоретическую, так и практическую основу. По результатам анкетирования получены выводы, подтверждающие полезность изучения риторики в медицинском вузе. От 56 до 91% респондентов отметили получение новых знаний и умений, связанных с осознанным применением смысловых моделей в текущей учебной деятельности, составлением текстов разных видов, раскрытием особенностей коммуникации в режиме монолога и диалога в обыденной жизни и в профессиональной медицинской сфере. Вместе с тем выявлены и определенные недоработки, обнаружены пути дальнейшего совершенствования преподавания риторики (т.е. формирования и изучения учебной дисциплины «Медицинская риторика») в медицинском вузе.

Первый путь — научно-теоретический: формирование структуры и содержания медицинской риторики, исходя из двух важнейших вопросов:

- 1) в чем заключается специфика подготовки врача со стороны речемыслительной и коммуникативной деятельности;
- 2) что может дать риторика для такой подготовки.

Второй путь — организационно-методический: выбор учебной формы, технологии и методов освоения содержания.

Что касается структуры медицинской риторики, то она включает введение и два основных блока. Вначале раскрываются истоки и современное состояние риторики, специфика медицинской риторики и ее роль в подготовке врача, в выработке соответствующих компетенций, навыков профессионального мышления и общения. Первый блок содержит классический риторический канон как базу формирования речемыслительной культуры врача, содержание второго блока посвящено основам общения врача в его повседневной и профессиональной деятельности.

Организационно-методические вопросы могут быть решены, во-первых, путем использования активных и интерактивных методов обучения, развития творчества

и самостоятельности студентов; во-вторых, через более тесное «сотрудничество» изучаемых дисциплин.

Преподавая риторику в рамках специальности «Лечебное дело», мы применяли метод работы в «малых группах»: студенты анализировали тексты речей выдающихся политиков, общественных деятелей, писателей, артистов для поиска смысловых моделей, для изучения строения текста и его словесного «украшения», составляли коллективные рассказы и др.; проводились обсуждения и дискуссии, заслушивались и анализировались самостоятельно подготовленные речи и т.п. В анкетах студенты высказывали предложения использовать чаще подобные формы обучения.

Идея «сотрудничества» дисциплин может быть реализована через их параллельное изучение в пре-

делах единого блока, как предложено деканатом педиатрического факультета Тихоокеанского государственного медицинского университета на специальности «Педиатрия». В качестве модульной для медицинской риторики нами определена дисциплина «Психология и педагогика». Объем часов каждой дисциплины составляет 72, из них 48 аудиторных (14 лекционных и 34 практических) и 24 для самостоятельной работы студентов.

В табл. представлено содержание тематического плана блока, объединяющего два модуля, две указанные дисциплины. Содержание дисциплины «Психология и педагогика» стандартно, оно согласовано нами с содержанием дисциплины «Медицинская риторика», которое соответствует разработанной нами ранее концепции [9].

Таблица. Содержание блока дисциплин «Психология и педагогика» и «Медицинская риторика» [9]

№	Тематическое содержание модуля «Психология и педагогика»	Тематическое содержание модуля «Медицинская риторика»
	I. Введение в психологию и педагогику	I. Введение в риторику
1.	Содержание раздела Психология как наука, предмет, методологические основы психологии, категории и понятия. Место психологии в системе наук. Грани взаимодействия психологии и медицины. Общая характеристика основных психологических школ и направлений (обзор). Педагогика как наука, предмет, методологические основы психологии, категории и понятия. Место психологии в системе наук. Грани взаимодействия психологии и медицины. Роль психологии и педагогики в подготовке врача	Содержание раздела Риторика как наука, предмет, методологические основы, основные категории и понятия. Исторические аспекты риторики. Классическая база современной риторики. Место современной риторики в системе наук. Общая и частная риторика. Грани взаимодействия риторики и медицины. Место медицинской риторики в выработке соответствующих качеств и компетенций специалиста медицинского профиля, в формировании клинического мышления, в овладении навыками профессионального общения
	II. Психические процессы и состояния	II. Классический риторический канон (КРК) как база речемыслительной деятельности (часть 1)
2.	Содержание раздела Общая характеристика высших познавательных процессов: сущность, функции, значение. Психические процессы: ощущения, восприятие, внимание. Психические процессы: память, мышление, воображение, речь. Роль высших познавательных процессов в речемыслительной деятельности человека. Основные способы совершенствования высших познавательных процессов в профессиональном обучении и деятельности. Психология эмоциональных состояний: базовые эмоции, настроения, чувства, высшие эмоции. Экстремальные эмоциональные состояния: страсть, фрустрация, аффект, агрессия	Содержание раздела Структура КРК. Важность освоения КРК в деятельности студента (учебной и будущей профессиональной). Инвенция как часть КРК. Виды топов, смысловых моделей (род-вид, целое-часть, причина-следствие и др.), их роль в организации мышления человека. Смысловые модели в структурировании информации (на примере текстов разных видов, в том числе учебных медицинского профиля). Диспозиция как часть КРК. Текст как продукт речемыслительной деятельности, специфика риторического текста. Виды текстов (повествование, описание, рассуждение), правила продуцирования текстов. Элокуция как часть КРК. Роль эмоций и воображения в эффективности текста. Изобразительно-выразительные средства языка. Фигуры мысли и речи. Троп и его основные виды. Метафора в медицинской терминологии. Устойчивые обороты общекультурного словесного фонда
	III. Психология личности	II. Классический риторический канон (КРК) как база речемыслительной деятельности (часть 2)
3.	Содержание раздела Индивидуально-типологические психические свойства личности: темперамент, характер, способности. Акцентуации характера. Мотивационно-потребностная сфера личности. Психология воли. Я-концепция как системное образование структуры личности. Необходимость учета потребностей, мотивов и волевых свойств личности пациента во врачебной деятельности	Содержание раздела Риторика монолога. Виды речей (информирующая, аргументирующая — убеждающая и агитирующая, эпидейктическая), цели, задачи, правила построения, языковое оформление. Учет интеллектуальной готовности аудитории, возраста, социальных характеристик, мотивов и потребностей общения в аудитории. Подготовка к произнесению речи, этапы подготовки. Разработка «моделей» выступления. Оратория. Произнесение речи. Личность оратора, ораторские способности, развитие человека в ходе речевой деятельности. Психологические умения оратора. Преодоление волнения и страха перед аудиторией. Коммуникативная культура оратора. Коммуникативные качества речи (правильность, чистота, богатство, точность, логичность, образность и др.), влияние на эффективность общения оратора. Качества ораторского голоса. Техника речи. Невербальные средства коммуникации (интонация, жесты, мимика, взгляд, поза)
	IV. Элементы возрастной психологии и психологии развития	
4.	Содержание раздела Понятие развития. Факторы и основные психологические механизмы психического развития. Развитие человека в онтогенезе: контекст индивидуального жизненного пути. Понятие возраста. Психологическая структура возраста. Психологическое содержание этапов возрастного развития. Учет в профессиональной деятельности врача возрастных особенностей человека и процесса приобретения человеком индивидуального опыта	

Таблица. Продолжение

№	Тематическое содержание модуля «Психология и педагогика»	Тематическое содержание модуля «Медицинская риторика»
	V. Элементы социальной психологии и их учет в деятельности врача	III. Общение в структуре повседневной и профессиональной деятельности врача
5	Содержание раздела Проблемное поле социальной психологии: социальный интеллект, социальное влияние, социальные отношения. Структура общения и его психологические механизмы. Стратегии общения. Стили и приемы эффективной межличностной коммуникации в малой группе (коллективе). Психологические модели общения «врач-пациент»	Содержание раздела Риторика диалога Диалог как форма общения. Общие закономерности речевого общения в диалоге. Коммуникативные стратегии и тактики русской речи. Речевой этикет. Общекультурный речевой этикет. Этико-деонтологическая основа общения врача. Речевой этикет в профессиональной медицинской среде. Кодекс врача Российской Федерации как основа речевого этикета. Риторика беседы. Сущность, виды (с хорошо знакомыми людьми, с незнакомыми людьми, деловая, т.е. профессиональная, и застольная). Структура беседы. Две стратегии беседы и два типа собеседников (закрытого и открытого типа). Непродуктивные модели беседы в повседневном общении. Виды общения в профессиональной медицинской среде. Профессиональная беседа в медицинской среде, ее виды, содержание и структура разных видов в ситуациях интрапрофессиональной и интерпрофессиональной коммуникации. Стратегии и тактики медицинского дискурса, характерные для общения врача и пациента, выделенные на основе разных стадий лечебного процесса. Специфика общения врача-педиатра. Риторика спора. Спор: виды, стратегии, тактики, правила. Виды аргументов. Виды вопросов. Стратегии и тактические приемы спора. Запрещенные приемы спора. Дискуссия как вид спора, дискуссия в научной и профессиональной медицинской среде
	VI. Психология здоровья и здорового образа жизни	
6	Содержание раздела Понятие «здоровье» в медицине и психологии. Психосоматическое здоровье как мультидисциплинарная проблема. Самосознание, схема и образ тела. Стресс: психологические и психосоматические реакции. Общий адаптационный синдром. Способы совладания со стрессами. Внутренние конфликты и система психологических защит. Отношение человека к болезни, забота о здоровье. Психологические последствия заболеваний. Психологические аспекты формирования мотивации к сохранению здоровья	
	VII. Педагогика и медицина	
7	Содержание раздела Воспитание: принципы, виды, задачи, методы воспитания. Обучение: принципы, методы, средства, современные технологии. Педагогические ситуации и педагогические задачи в работе врача. Профилактическая и просветительская работа врача. Готовность к непрерывному образованию и повышению квалификации, самообразованию и саморазвитию	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подготовке врачей-педиатров позитивную роль может сыграть изучение медицинской риторики, включающей в себя вопросы формирования речемыслительной и коммуникативной культуры специалиста медицинского профиля. Освоение курса может быть более эффективным при параллельном изучении дисциплины «Психология и педагогика» в пределах единого блока.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.Н. Гринько <http://orcid.org/0000-0002-7095-9132>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эрман Л.В., Баранов А.А., Симаходский А.С., Шабалов Н.П. Проблемные вопросы качественной подготовки врачей-педиатров // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8. — № 3 — С. 5–9. [Erman LV, Baranov AA, Simakhodskiy AS, Shabalov NP. Problem questions of qualitative education of pediatricians. *Current pediatrics*. 2009;8(3):5–9. (In Russ).]
2. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медикосоциальная и этическая проблема педиатрии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 6 — С. 5–10. [Mikirtichan GL, Kaurova TV, Ochkur OK. Compliancy as a medico-social and ethic problem of pediatrics. *Current pediatrics*. 2012;11(6):5–10. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.485.
3. Цветкова Л.А. Коммуникативная компетентность врачей-педиатров. Автореф. дис. ... канд. псих. наук. — Санкт-Петербург; 1994. 23 с. [Tsvetkova LA. *Kommunikativnaya kompetentnost' vrachei-pediatrov*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 1994. 23 p. (In Russ).]
4. Васильева Л.Н. Коммуникативная компетентность в профессионально-личностном становлении будущего врача. Автореф. дис. ... канд. псих. наук. — Кострома; 2010. 23 с. [Vasil'eva LN. *Kommunikativnaya kompetentnost' v professional'no-lichnostnom stanovlenii budushchego vracha*. [dissertation abstract] Kostroma; 2010. 23 p. (In Russ).]
5. Сударева О.Ю. Анализ затруднений в профессиональном общении врача-педиатра // *Вестник Российского нового университета*. — 2013. — № 1 — С. 89–93. [Sudareva OYu. Analysis

- of difficulties in professional communication of pediatrician. *Vestnik Rossiiskogo novogo universiteta*. 2013;(1):89–93. (In Russ).]
6. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по направлению подготовки (специальности) 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета). [Federal State Educational Standard. Federal'nyi gosudarstvennyi obrazovatel'nyi standart vysshego obrazovaniya po napravleniyu podgotovki (spetsial'nosti) 31.05.02 Peditriya (uroven' spetsialiteta). (In Russ).] Доступно по: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/fgosvospec/310502.pdf>. Ссылка активна на 23.05.2016.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. Профилактическая педиатрия — новые вызовы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2 — С. 7–10. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Al'bitskii VYu. Preventive paediatrics — new challenges. *Current pediatrics*. 2012;11(2):7–10. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i2.204.
8. Краснов А.Ф. Медицинская риторика: элективный учеб. для высш. и сред. мед. шк. — М.: Содружество Плюс; 2005. 396 с. [Krasnov AF. *Meditinskaya ritorika: elektivnyi ucheb. dlya vyssh. i sred. med. shk*. Moscow: Sodruzhestvo Plus; 2005. 396 p. (In Russ).]
9. Гринько Е.Н. Концепция медицинской риторики // *Бюллетень науки и практики*. — 2016. — № 4 — С. 295–302. [Grinko EN. The concept of medical rhetoric. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2016;(4):295–302. (In Russ).] Доступно по: <http://www.bulletennauki.com/#igrinko/fg91x>. Ссылка активна на 23.05.2016.

Т.Н. Будкина¹, И.С. Садиков¹, С.Г. Макарова^{1, 2}, М.М. Лохматов^{1, 2}, А.В. Суржик³, О.А. Ерешко^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ ООО «Нутриция», Москва, Российская Федерация

Эозинофильный эзофагит у детей

Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением эндоскопических и морфологических исследований НЦЗД, профессор кафедры детской хирургии, урологии и уроандрологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-09, e-mail: lokhmatov@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Эозинофильный эзофагит — это хроническое иммунное антигенопосредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией его слизистой оболочки. Повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывают генетическая предрасположенность и активация иммунологических реакций, опосредованных Т-хелперами 2-го типа, а также воздействие пищевых и аэроаллергенов. В педиатрической практике эозинофильный эзофагит наиболее часто встречается у детей дошкольного и школьного возраста с отягощенным аллергологическим анамнезом. Клинически эозинофильный эзофагит выражается болью в эпигастрии, симптомами, сходными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, дисфагией. Диагностика эозинофильного эзофагита основывается на клинической симптоматике, характерных эндоскопических и морфологических изменениях слизистой оболочки пищевода. В статье приведены алгоритмы обследования, динамического наблюдения и лечения детей с эозинофильным эзофагитом, разработанные Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN); описана технология взятия биоптатов слизистой оболочки пищевода при подозрении на эозинофильный эзофагит. Лечение детей с эозинофильным эзофагитом базируется на следующих подходах: пробное лечение ингибиторами протонной помпы в течение 2 мес, диетическая коррекция и, при неэффективности, применение топических глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, эозинофильный эзофагит, эзофагогастроуденоскопия, диетическая коррекция, лечение.

(Для цитирования: Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Суржик А.В., Ерешко О.А. Эозинофильный эзофагит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 239–249. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение частоты выявления эозинофильного эзофагита у детей и взрослых, что связано как с увеличением заболеваемости гастроэнтерологическими и аллергическими заболеваниями у детей, так и с улучшением информированности врачей о данной патологии и совершенствованием методов диагностики [1, 2].

Рекомендации первого консенсуса, посвященного эозинофильному эзофагиту у детей и взрослых, были опубликованы в 2007 г. и обновлены в 2011 [3]. Новейшие методические рекомендации опубликованы Американской ассоциацией гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) [4] и Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society

Tatyana N. Budkina¹, Igor S. Sadikov¹, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Maksim M. Lokhmatov^{1, 2}, Aleksandra V. Surzhik³, Oksana A. Ereshko^{1, 2}

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

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

³ Nutricia LLC, Moscow, Russian Federation

Eosinophilic Esophagitis in Children

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune/antigen-mediated esophageal inflammatory disease characterized by a pronounced eosinophilic infiltration of its mucous membrane. The occurrence of eosinophilia and damage of the esophageal mucous membrane is caused by exposure to food and aeroallergens, by genetic predisposition, and by activation of immune responses mediated by T-helper 2. In pediatric, eosinophilic esophagitis is most common in preschool and school-aged children with a burdened allergic history. Clinically, eosinophilic esophagitis is manifested by epigastric pain, symptoms similar to gastroesophageal reflux disease, and dysphagia. Diagnosis of eosinophilic esophagitis is based on clinical symptoms, characteristic endoscopic and morphological changes in the esophageal mucous membrane. The article presents algorithms for examination, dynamic observation and treatment of children with eosinophilic esophagitis, developed by The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), describes the recommendations for biopsy of the esophageal mucous membrane when eosinophilic esophagitis is suspected. Treatment of children with eosinophilic esophagitis is based on the following approaches: trial treatment by proton pump inhibitors for 2 months, diet correction and, if ineffective, the use of topical corticosteroids.

Key words: children, eosinophilic esophagitis, esophagogastroduodenoscopy, diet correction, treatment.

(For citation: Budkina Tatyana N., Sadikov Igor S., Makarova Svetlana G., Lokhmatov Maksim M., Surzhik Aleksandra V., Ereshko Oksana A. Eosinophilic Esophagitis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 239–249. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560)

for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммунное антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически выражающееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [2, 3]. В методических рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии по лечению пищевой аллергии и анафилаксии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI; Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines) приводится сходное определение ЭоЭ. Вместе с тем акцент сделан на клинических проявлениях болезни, связанных с дисфункцией пищевода [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Известно, что ЭоЭ может манифестировать в любом возрасте, включая ранний детский, но наиболее часто встречается у детей дошкольного и школьного возраста (средний возраст 9 лет), а также людей взрослого и зрелого возраста (средний возраст 38 лет) [2, 6]. ЭоЭ встречается преимущественно у мужчин (75–82%) [2].

Распространенность заболевания среди взрослого населения варьирует от 0,16 в Дании до 0,89 на 10 тыс. человек в год в Западной Австралии. По данным исследования R. Noel и соавт., проведенного в 2003 г. среди детей штата Огайо (США), заболеваемость ЭоЭ на 10 тыс. человек в год составила 1 случай, а распространенность — 4,3 [7]. По данным AGA, распространенность ЭоЭ в США среди взрослого и детского населения составляет в среднем 4,5 и 10,4 на 10 тыс. жителей соответствующего возраста [2].

Многие авторы отмечают ежегодное увеличение заболеваемости ЭоЭ среди всех возрастных групп населения (на 10 тыс. человек в год). Так, G. A. Prasad и соавт. свидетельствуют о повышении числа взрослых заболевших с 0,035 в течение 1991–1995 гг. до 0,9 в 2001–2005 гг. [8]. Исследование C. A. Liacouras и соавт. с участием 381 ребенка с ЭоЭ, наблюдаемых в 1994–2003 гг., показало увеличение числа случаев с 1 в 1994 г. до > 70 в 2003 [9].

ЭоЭ достаточно часто обнаруживается у детей после выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Так, в ходе 35631 эндоскопического зондирования у детей в возрасте от 4 мес до 18 лет ЭоЭ диагностирован у 84 человек (частота 1:424) [10]. При этом у детей с клиническими симптомами заболевания и макроскопически видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода, характерными для ЭоЭ, частота выявления патологии была существенно выше — 1:73. Чаще заболевание поражало мальчиков и девочек (соотношение 3 к 1) в возрасте 5–6 и 10–17 лет [10].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез ЭоЭ до конца не определен. Доказана роль пищевых и воздушных аллергенов как триггерных факторов, которые попадают на слизистую оболочку пищевода и инициируют развитие иммунновоспалительного процесса [2].

Существует мнение, что ЭоЭ может быть проявлением общей атопической реакции организма (наряду с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, пищевой

аллергией и др.) [3, 6, 11]. Считается, что аллергические реакции при ЭоЭ могут быть как IgE-, так и неIgE-опосредованными [12–14]. Согласно последней классификации EAACI (2014), эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта относятся к клиническим проявлениям пищевой аллергии смешанного типа (IgE- и клеточноопосредованные реакции) [5].

Установлены генетические нарушения, приводящие к патологии иммунного ответа. Так, доказана ассоциация ЭоЭ с мутациями в таких структурно-функциональных единицах, как ген тимического стромального лимфопоэтина (*TSLP*); ген, кодирующий синтез рецептора тимического стромального лимфопоэтина (*TSLPR*); ген филаггрина (*FLG*); ген, кодирующий эотаксин-3 (*CCL26*) [2, 13, 15]. Была также обнаружена связь *TSLP* и *FLG* с развитием других атопических заболеваний [11]. Известно, что мутация в гене *CCL26* вызывает его гиперэкспрессию [2]. У больных ЭоЭ экспрессия эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода в 50 раз выше, чем у здоровых добровольцев, и коррелирует с выраженностью воспалительной инфильтрации пищевода [2]. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, который стимулирует их пролиферацию в костном мозге и выход в кровеносное русло, а также удлиняет время жизни эозинофилов и способствует их хемоаттракции в слизистую оболочку пищевода [2].

О генетической предрасположенности также может свидетельствовать семейный характер патологии. В недавнем исследовании семейного анамнеза больных ЭоЭ было показано, что 2,4% братьев и сестер пробанда также имели заболевание, и риск его развития у них был в 40 раз выше, чем в общей популяции [15, 16]. Частота возникновения ЭоЭ для монозиготных близнецов составила 41%, для дизиготных — 22%. Установлено также, что семейный риск определяется наследственностью и сходными условиями проживания в 14,5 и 80% случаев соответственно [16].

Описана повышенная частота возникновения ЭоЭ у пациентов с наследственной патологией соединительной ткани, например при синдроме Марфана, Элерса–Данлоса, Лозейса–Дитца [15].

Для ЭоЭ характерна значительная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода [2]. В множественном плоском эпителии пищевода в норме встречаются лимфоциты, мастоциты (тучные клетки) и дендритные клетки, а эозинофилы отсутствуют. Они находятся в собственной пластинке слизистой оболочки тех отделов желудочно-кишечного тракта, которые покрыты цилиндрическим эпителием [2].

Механизм развития воспаления в слизистой оболочке пищевода, вероятнее всего, выглядит следующим образом. У пациентов с генетически детерминированной повышенной проницаемостью эпителия пищевода при воздействии пищевых и аэроаллергенов происходит активация антигенпрезентирующих клеток с дальнейшим представлением антигенов Т лимфоцитам и последующим их развитием в Т хелперы 2-го типа. Т лимфоциты и мастоциты начинают продуцировать чрезвычайно активную группу интерлейкинов (Interleukin, IL) 4, 5, 13, которые воздействуют на эпителий пищевода, гладкомышечные клетки, фибробласты и стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция последнего приводит к хемоаттракции эозинофилов в слизистую оболочку пищевода из периферической крови. Кроме того, интерлейкины,

в особенности IL 5, являются колониестимулирующим фактором для эозинофилов, активируют их пролиферацию в костном мозге, выход в кровоток и хемоаттракцию в слизистую оболочку пищевода [2, 15].

Дегрануляция эозинофилов сопровождается высвобождением ряда биологически активных субстанций — главного основного белка эозинофилов (Major basic protein, MBP), обладающего свойствами гистаминазы; катионного белка эозинофилов, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного нейротоксина, трансформирующего фактора роста β , оказывающих токсическое действие на клетки эпителия пищевода. Помимо прямого повреждающего действия, MBP индуцирует дегрануляцию мастоцитов, увеличивая интенсивность высвобождения гистамина, протеаз и цитокинов, а также стимулирует продукцию фактора роста фибробластов, что приводит к повреждению, ремоделированию и фиброзу слизистой оболочки пищевода [2, 14, 15].

Эозинофилы могут воздействовать на слизистую оболочку пищевода и без дегрануляции, выделяя лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTT₄, которые вызывают повышение сосудистой проницаемости, гиперпродукцию слизи, стимуляцию сокращений гладкомышечных клеток [2].

При длительном течении ЭоЭ повторяющиеся спазмы мускулатуры также приводят к нарушению структуры и функции многослойного плоского эпителия и прогрессирующему субэпителиальному фиброзу, и в результате — к формированию стриктур пищевода [2, 15].

Предполагаемый путь развития ЭоЭ при воздействии пылевых и других ингаляционных аллергенов следующий: пыльца оседает в носовых ходах и глотке с последующим проглатыванием секретов в пищевод [17, 18]; аллергены, содержащиеся в секрете, активируют антигенпрезентирующие клетки и запускают вышеописанные иммунологические механизмы.

Сопутствующим фактором в патогенезе ЭоЭ может являться гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Вероятно, что поврежденная рефлюктоматом слизистая оболочка пищевода становится более проницаемой для аллергенов [2].

В отличие от ЭоЭ при таких заболеваниях, как эозинофильный гастрит, гастроэнтерит и гастроэнтероколит, инфильтрация эозинофилами обычно наблюдается в нескольких отделах желудочно-кишечного тракта (например, часто одновременно поражаются желудок и тонкая кишка) [14, 19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ЭоЭ зависят от возраста ребенка и фенотипа заболевания. ЭоЭ может выявляться в любом возрасте: так, в исследовании с участием 84 детей с ЭоЭ самому младшему пациенту (мальчик) было 4 мес, детей в возрасте до 3 лет было шестеро; преобладали мальчики [10].

Симптоматика

По мнению многих авторов, у младенцев и детей до 6-летнего возраста с ЭоЭ наиболее часто развиваются неспецифические симптомы, вызывающие трудности при кормлении, такие как рвота, регургитация или отказ от пищи, результатом чего может стать отставание в физическом развитии [1, 6, 10]. У детей старше 6 лет преобладают боли в эпигастрии, рвота, боли за грудиной. У подростков же наиболее часто описывают резистентные к лечению ингибиторами протонной помпы

(ИПП) [1, 2] симптомы, характерные для ГЭРБ (изжога, отрыжка), а также дисфагию и застревание пищи, т.е. нарушение пассажа твердой субстанции с вероятностью вклинения пищевого комка [1, 10, 14]. Так, в исследовании B. Iwanczak и соавт., наиболее частыми симптомами у детей с ЭоЭ были боль в животе (60%), отказ от приема пищи (32%), боль за грудиной (28%), дисфагия и/или переходящая или полная обтурация просвета пищевода твердой пищей (застревание пищи) (26%) [10].

Некоторые авторы выделяют два «фенотипа» эозинофильного эзофагита с преобладанием различной симптоматики — ГЭРБ или дисфагии [2]. Симптомы заболевания проявляются постоянно или рецидивируют и усугубляются с течением времени [11]. Дисфагия — это один из частых и специфических симптомов ЭоЭ у детей старшего возраста. Чаще появляется при употреблении твердой пищи. Пациентам требуется длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка [2]. Нередко приходится избирательно подходить к выбору продуктов питания (избегать продуктов с твердой текстурой), измельчать пищу. У детей данные симптомы зачастую остаются незамеченными либо ошибочно воспринимаются как особенности пищевого поведения [2].

Остро возникшая дисфагия обусловлена преимущественно функциональными нарушениями, а именно переходящим эзофагоспазмом. При исследовании моторной функции пищевода у пациентов с ЭоЭ в большинстве случаев выявляются неэффективная перистальтика как натощак, так и при приеме пищи; отсутствие перистальтики, эзофагоспазм, высокоамплитудные сокращения стенки пищевода [2]. Хроническую персистирующую дисфагию у взрослых пациентов с ЭоЭ связывают с ремоделированием стенки пищевода (кольцевидные стриктуры, продольные сужения пищевода) [2].

Некоторые дети с ЭоЭ иногда демонстрируют ларингеальные проявления — кашель, охриплость голоса, симптоматику крупа [3, 20].

Аллергологический анамнез

Во многих исследованиях сообщается об отягощенном аллергологическом анамнезе в подавляющем большинстве случаев (от 42 до 93% детей с ЭоЭ) [12, 14, 21]. По данным дополненных рекомендаций консенсуса, посвященного ЭоЭ [3], 14–70% детей и взрослых страдают бронхиальной астмой, 40–75% — аллергическим ринитом, 4–60% — экземой. По сведениям методических рекомендаций ЕААСI, 15–43% пациентов с ЭоЭ имеют пищевую аллергию и до 80% — сенсибилизацию к воздушным аллергенам [5]. Следует отметить большую распространенность аллергических болезней у детей с ЭоЭ, чем у взрослых [2].

По результатам исследования [10], проведенного у детей с ЭоЭ, пыльцевую аллергию имели 32%, пищевую аллергию — 26%, бронхиальную астму — 18%, аллергический ринит — около 10%, атопический дерматит — 7%. Некоторые дети страдают одновременно двумя-тремя атопическими заболеваниями [10].

По данным одних авторов [10, 18], частота первичного выявления ЭоЭ при проведении ЭГДС была выше весной (33–45,2%) и летом (26–28,5%), по сведениям других исследователей, 36% случаев ЭоЭ диагностировано осенью, а первичное возникновение симптомов заболевания отмечалось с одинаковой частотой во все времена года [22].

ДИАГНОСТИКА

Объективные признаки

Физикальное обследование не выявляет какие-либо характерные для ЭоЭ особенности в объективном статусе пациента, но имеет значение для оценки физического развития детей и диагностики сопутствующих аллергических заболеваний [3]. Согласно методическим рекомендациям ЕААСI, каждый пациент с ЭоЭ должен быть направлен на консультацию к аллергологу-иммунологу для обследования [5].

Описана периферическая эозинофилия у детей с ЭоЭ (более 700 эозинофилов в клиническом анализе 1 мм³ крови) [2]. Однако этот показатель не является специфичным, и его следует оценивать с учетом наличия аллергических, паразитарных и других заболеваний [2, 3]. Также у детей с ЭоЭ в крови могут обнаруживаться специфические IgE к пищевым и воздушным аллергенам. Однако большинство авторов считают, что эти тесты имеют лишь вспомогательное значение для определения продуктов, представляющих истинную причину развития ЭоЭ [1, 12].

С целью идентификации продуктов-триггеров ЭоЭ используют скарификационную и аппликационную кожные пробы [2, 12]. При скарификационной кожной пробе каплю экстракта каждого потенциального аллергена (молоко, яйцо, орехи, рыба, томат, пшеница и др.) наносят на определенную зону кожи и с помощью уколов скарификатора углубляют в эпидермис. Реакция гиперемии при положительном ответе появляется уже через несколько минут. При аппликационной кожной пробе кусочек нативной пищи наносят на лоскуток ткани, который прикладывают к коже на 2 сут. После снятия пластины по степени выраженности гиперемии судят о наличии аллергии на конкретный продукт. Однако данный метод в настоящее время используют в основном в клинических исследованиях [2]. Чувствительность и специфичность этих тестов варьирует в пределах 18–88% и 82–97% соответственно [12]. Продукты, используемые в этих пробах, обычно включают молочный белок, яйца, арахис, сою, различные злаки. Положительная диагностическая ценность скарификационных кожных проб у детей варьирует между 26–86% (наиболее высокая — для молока), в то время как отрицательная диагностическая ценность — между 29 и 99% (наиболее высокая — для арахиса) [1, 12]. Именно поэтому изолированный скарификационный тест предпочтительнее для исключения, чем для подтверждения связи со специфическими продуктами. Комбинация скарификационной и аппликационной проб увеличивает отрицательную диагностическую ценность в среднем до 92%, за исключением молока (44%), в то время как положительная диагностическая ценность остается низкой (44%) [12]. Наиболее частыми пищевыми триггерами, вызывающими ЭоЭ у взрослых, выступают молоко (55%), орехи (33%), пшеница (33%), морепродукты (11%); у детей — молоко, пшеница, соя и яйца [12].

Использование кожных проб с пыльцевыми аллергенами позволяет установить причинно-значимую роль аэроаллергенов у детей с ЭоЭ. Так, описан случай диагностики ЭоЭ у пациентки в возрасте 6 лет с бронхиальной астмой и аллергическим риноконъюнктивитом [17]. Девочка предъявляла жалобы на боль в животе и интермиттирующую дисфагию; лечение ИПП в течение года было неэффективным. На протяжении последних 3 лет наблюдались приступы бронхиальной астмы и симптомы риноконъюнктивита весной. Кожный скарификационный тест имел выраженную положительную реакцию к пыльце трав [17].

Следует отметить, что метод аллерготестов имеет ограничивающее применение — используется лишь для определения IgE-опосредованных реакций. Выявление пищевых аллергенов у пациентов с ЭоЭ может говорить о сопутствующей пищевой аллергии без их влияния на возникновение патологии [12]. С другой стороны, элиминационная диета может содержать аллергенный продукт в скрытой форме, приводя к неэффективности этой диеты [12].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют доступные специфические биомаркеры для клинической диагностики ЭоЭ, мониторинга ответа на лечение и прогнозирования его течения. Клиническая значимость оценки уровня специфических IgE и результатов кожного скарификационного теста для разработки эффективной элиминационной диеты требует проведения дальнейших исследований [5].

Эндоскопическая диагностика

В соответствии с современными методическими рекомендациями по ведению детей и взрослых с ЭоЭ [1, 3], диагноз «Эозинофильный эзофагит» устанавливается при наличии клинических симптомов, эндоскопических изменений в пищеводе и гистологического подтверждения эозинофилии слизистой оболочки пищевода. При этом должны быть исключены любые другие причины эзофагеальной эозинофилии, особенно эозинофилия пищевода, отвечающая на терапию ИПП [2, 23].

Основным методом диагностики ЭоЭ является ЭГДС с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода. Типичные эндоскопические проявления ЭоЭ у детей включают эзофагеальные «кольца» (данный симптом иногда описывается как трахеализация пищевода); утолщенную, иногда бледную слизистую оболочку; линейные продольные борозды; обеднение, фрагментацию, отсутствие сосудистого рисунка [1–3]. С высокой частотой наблюдаются эозинофильные микроабсцессы в виде белых пятен и папул, а также пристеночный белесоватый налет (экссудат). Реже, при тяжелом течении ЭоЭ, могут встречаться сужение пищевода, стриктуры, истончение и ранимость слизистой оболочки пищевода (имеет вид папиросной бумаги) [1, 3, 21].

Клинический пример ошибочной диагностики

Нередко эндоскопическая семиотика ЭоЭ может быть ошибочно принята за грибковое поражение. В качестве примера предлагаем клиническое наблюдение ребенка в возрасте 17 лет [24]. Эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта показало эрозивный бульбит, *Helicobacter pylori*-ассоциированный эрозивный антрум-гастрит, хиатальную грыжу, рефлюкс-эзофагит степени В, ультракороткий пищевод Барретта. Воспалительно-гиперпластические изменения в основаниях эрозий пищеводно-желудочного перехода и множественные несмываемые белесоватые бляшки были расценены как кандидоз пищевода. Проведено лечение: эзомепразол, висмута трикалия дицитрат, джозамицин, амоксициллин, домперидон, флуконазол. При повторном осмотре через 3 мес была обнаружена эпителизация эрозии пищевода и желудка, в пищеводе выявлены поперечные складки и продольные борозды слизистой оболочки, сохранялись множественные белесоватые наложения. При морфологическом исследовании наблюдалась выраженная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода (10–80 эозинофилов в поле зрения); мицеллы грибка не обнаружены [24].

Наличие дефектов слизистой оболочки (эрозий и язв) несвойственно ЭоЭ, но характерно для ГЭРБ, болезни Крона или других заболеваний [1]. Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место в 20–30% случаев. В связи с этим биопсия должна производиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия у них изменений слизистой оболочки при визуальном осмотре [2]. Так, в исследовании B. Iwanczak и соавт., включившем 84 ребенка с ЭоЭ [10], эндоскопические признаки по частоте обнаружения располагались в следующем порядке: гранулярная слизистая оболочка (43%), продольные борозды (25%), циркулярные складки и кольца (23%), экссудативные изменения и белый налет (11%), мембрана слизистой оболочки пищевода (2%). У 19 (23%) детей эндоскопических изменений в пищеводе выявлено не было, при этом в биоптатах слизистой оболочки наблюдались воспалительные изменения и отмечалось > 15 эозинофилов в поле зрения. В исследовании C. A. Iacouras и соавт. у 1/3 педиатрических пациентов при выраженной эозинофилии слизистой оболочки пищевода имела место нормальная эндоскопическая картина [9].

Однако перечисленные эндоскопические признаки не патогномоничны для ЭоЭ, и могут отмечаться при других заболеваниях пищевода. В связи с этим для постановки диагноза ЭоЭ при проведении ЭГДС обязательны взятие биопсии и гистологическое изучение биоптатов [2]. При взятии биоптатов слизистой оболочки пищевода для морфологического исследования при подозрении на ЭоЭ рекомендовано следующее [1, 3, 23]:

- следует взять от 2 до 4 образцов ткани из дистального и проксимального отделов пищевода, поскольку воспалительные изменения при ЭоЭ захватывают все отделы пищевода;
- образцы тканей берутся не только из патологически измененных, но и из визуально интактных участков слизистой оболочки пищевода;
- биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки, т.к. увеличение числа эозинофилов начинается в субэпителиальном отделе;
- при наличии ГЭРБ-подобных симптомов эндоскопическое исследование проводится после курса терапии ИПП (с целью исключения повреждающего действия соляной кислоты, которое может изменить результаты гистологического исследования).

Для проведения дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом необходимо взятие биоптатов из желудка и двенадцатиперстной кишки: в этих отделах при ЭоЭ эозинофилия не обнаруживается [3, 23].

Основным гистологическим изменением при ЭоЭ является выраженная панэзофагеальная эозинофилия слизистой оболочки пищевода. Гистологическим критерием диагноза ЭоЭ является наличие как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода ≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) [1, 3, 23]. Помимо этого, основными морфологическими признаками служат эозинофильные микроабсцессы (скопления ≥ 4 эозинофилов в эпителии), поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты и дегрануляция эозинофилов [1, 25]. Менее специфичны следующие признаки: гиперплазия базального слоя эпителия ($> 20\%$ толщины эпителия), межклеточный отек, удлинение и увеличение числа сосочков в собственной пластинке слизистой оболочки ($> 75\%$ толщины эпителия), увеличение количества интраэпителиальных лим-

фоцитов и мастоцитов, склероз собственной пластинки слизистой оболочки [1–3].

В исследовании М. И. Городиловской с участием 25 детей с ЭоЭ [25] среднее число эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки пищевода составляло 17 в поле зрения, в то время как у детей с рефлюкс-эзофагитом — 3. У детей с ЭоЭ наиболее часто (в 28% случаев) встречались эозинофильные микроабсцессы, реже (12%) — дегрануляция эозинофилов. В группе детей с рефлюкс-эзофагитом данные изменения не обнаружены. Гиперплазия базального слоя эпителия и межклеточный отек выявлялись в 1,5 раза чаще у детей с ЭоЭ, чем у детей с рефлюкс-эзофагитом; нейтрофильная инфильтрация — только у детей с рефлюкс-эзофагитом.

Данные различных авторов о связи тканевой эозинофилии с выраженностью симптомов расходятся. Одни авторы сообщают об отсутствии корреляции между концентрацией эозинофилов в слизистой оболочке и симптомами у пациентов с ЭоЭ [3], другие, напротив, прослеживают связь между симптомами дисфагии и анорексии/ранним насыщением и выраженностью воспалительных изменений [26]. Так, в исследовании S. S. Aceves и соавт. было показано, что базально-клеточная гиперплазия и наличие экстрацеллюлярных эозинофильных гранул коррелируют с симптомами ЭоЭ у детей [26].

Иногда диагноз ЭоЭ правомочен при выявлении 10–14 эозинофилов в поле зрения в слизистой оболочке пищевода, наличии явных клинических симптомов и других гистологических признаков [2]. Уменьшение числа эозинофилов у пациента может быть связано с приемом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих атопических заболеваний или погрешностями проведения биопсии [2, 10]. С другой стороны, эзофагеальная эозинофилия, как уже сообщалось, может встречаться и при других заболеваниях, таких как ГЭРБ, болезнь Крона, заболевания соединительной ткани, инфекционный эзофагит (например, герпетический, кандидозный), ахалазия кардии, аллергия на лекарственные препараты, гиперэозинофильный синдром [2, 5, 12].

Новейшие эндоскопические методы диагностики

В последние годы обсуждается возможность использования некоторых новейших эндоскопических методов для диагностики ЭоЭ. Так, зондовая конфокальная лазерная эндомироскопия с внутривенным введением флуоресцеина дает микроскопические изображения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта *in vivo* у взрослых и детей [27]. Поскольку с помощью конфокального зонда допустимо неограниченное число гистологических исследований слизистой оболочки пищевода на протяженных участках, данная методика потенциально может быть использована для диагностики эозинофильного эзофагита непосредственно во время проведения ЭГДС, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий у пациентов при повторных исследованиях [28]. В настоящее время в мировой литературе описан единственный случай диагностики ЭоЭ *in vivo* с использованием конфокальной лазерной эндомироскопии: в эпителии пищевода 18-летнего пациента с клиническими и эндоскопическими признаками ЭоЭ были обнаружены увеличение межклеточных пространств, расширение капилляров, утечка флуоресцеина, а также мелкие клетки, морфологически похожие на эозинофилы, в межклеточных пространствах; диагноз был подтвержден данными гистологического исследования [29].

Схожая с конфокальной лазерной эндомикроскопией методика, так называемая *отражающая конфокальная эндомикроскопия*, позволяет получать спектральные кодируемые конфокальные изображения без введения контраста, но с использованием аутофлуоресцентных свойств белков эозинофильных гранул. Метод был использован для исследования *ex vivo* биоптатов слизистой оболочки пищевода у пациентов с ЭоЭ [30]. Выявлена значимая корреляция между числом эозинофилов, подсчитанных с помощью отражающей эндомикроскопии и при гистологическом исследовании [30, 31].

Другая методика, способная идентифицировать эозинофилы, — *двухфотонная аутофлуоресцентная микроскопия* — также применялась для исследования биопсийных образцов [32].

Перечисленные технологии могут быть использованы в клинической практике лишь после разработки необходимых зондов, адаптированных для применения у человека.

В литературе опубликована работа о создании *видеокапсулы с миниатюрным спектральным кодирующим конфокальным микроскопом* для диагностики ЭоЭ [32]. Капсульная система состоит из удерживающего гибкого шнура и самой капсулы. Капсула может вращаться и позволяет получать круговые микроскопические изображения всего пищевода. Таким образом, ручное подтягивание капсулы в течение 30 с дает микроскопические изображения в сотнях полей зрения, что значительно больше, чем при взятии 2–6 биоптатов слизистой оболочки пищевода. *Ex vivo* исследование биопсийных образцов слизистой оболочки пищевода у пациентов с ЭоЭ показало, что устройство может идентифицировать эозинофилы. Исследователи полагают, что капсула может стать более простым и эффективным способом диагностики ЭоЭ и мониторинга лечения заболевания [32].

Эндоскопическая ультрасонография может представить данные о состоянии стенки пищевода у пациентов с ЭоЭ. Большинство авторов отмечают утолщение слизистой оболочки в проксимальной и дистальной части пищевода у детей и взрослых с ЭоЭ [2]. Так, при проведении эндоскопической ультрасонографии пищевода

у детей с ЭоЭ было обнаружено утолщение его слизистой оболочки по сравнению с пациентами, страдающими ГЭРБ, и группой контроля — 2,8 и 2,1 мм соответственно [33, 34]. При этом обнаружено, что структурные повреждения пищевода распространяются до подслизистого и мышечного слоев [31, 33].

Другие инструментальные методы диагностики

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием не рекомендовано в качестве рутинного метода при ЭоЭ, но может быть использовано для получения дополнительной информации о диаметре и протяженности сужения пищевода [2, 3].

С помощью *манометрии пищевода* можно выявить аномальную перистальтику, однако такие нарушения моторики практически не предоставляют возможности отличить ЭоЭ от ГЭРБ.

FLIP-технология (Functional Luminal Imaging Probe) предполагает использование катетера с электродами сопротивления, с помощью которых оценивают растяжимость пищевода [31]. Установлено, что уменьшение растяжимости пищевода связано с увеличением риска застревания пищи и необходимостью последующей дилатации [31], однако дальнейшие исследования этого метода должны охарактеризовать его роль в оценке функции пищевода и эффективности терапии ЭоЭ [31, 35].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто ЭоЭ приходится дифференцировать с ГЭРБ, для чего следует учитывать клинические данные, результаты эндоскопического и морфологического (гистологического) исследований (табл.). Должны быть исключены и заболевания, протекающие с эозинофилией пищевода.

Характерным признаком ЭоЭ в отличие от таких заболеваний, как ГЭРБ и эзофагеальная эозинофилия, разрешающихся при помощи ИПП, является персистирующая эозинофилия, которая в свою очередь не отвечает на пробную терапию ИПП в течение ≥ 2 мес [1, 6]. Для ГЭРБ характерна изжога, для ЭоЭ — дисфагия; для ГЭРБ

Таблица. Дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей

Признак	ЭоЭ	ГЭРБ
Основные клинические проявления: - У детей раннего возраста - У детей старшего возраста	Затруднения при кормлении, регургитация, рвота Боль в эпигастрии, за грудиной; изжога, дисфагия	Срыгивания, рвота Изжога, боль в эпигастрии, отрыжка, рвота
Эпизоды вклинивания пищи	Характерны для подростков	Затруднения при глотании — редко
Аллергологический анамнез	Отягощен у 70% пациентов	Отягощен в некоторых случаях
Эндоскопические признаки	Изменения по всей длине пищевода Множественные циркулярные кольца Вертикальные борозды Белесоватый налет Обеднение сосудистого рисунка Стриктуры и сужение пищевода	Дистальный эзофагит Гиперемия, эрозии, язвы, пищевод Барретта
Гистологические признаки	≥ 15 эозинофилов в поле зрения Склероз собственной пластинки слизистой оболочки Эозинофильные микроабсцессы	$< 7-10$ эозинофилов Незначительная гиперплазия эпителия Дистальный эзофагит
Положительный эффект терапии ИПП	Отсутствует	Отмечается

Примечание. ИПП — ингибиторы протонной помпы.

нехарактерны эпизоды вклинивания пищи в пищевод. При ЭоЭ зачастую отмечаетсяотягощенный аллергологический анамнез. Эндоскопические особенности ГЭРБ — наличие гиперемии, эрозий и язв преимущественно в дистальном отделе пищевода, при ЭоЭ, напротив, отмечаются проксимальное или тотальное поражение пищевода, множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды, белый экссудат, сужение, стриктуры пищевода. Гистологическими отличиями ЭоЭ от ГЭРБ является число эозинофилов в поле зрения ≥ 15 при ЭоЭ и $< 7-10$ при ГЭРБ; наличие эозинофильных микроабсцессов и склероз собственной пластинки слизистой оболочки [1, 2, 23].

Однако ЭоЭ и ГЭРБ (как эрозивная, так и неэрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ) не являются взаимно исключаящими диагнозами и могут обострять друг друга. ГЭРБ с повреждениями слизистой оболочки в виде эрозий и язв может ослаблять ее барьерную функцию и увеличивать риск пищевой сенсибилизации [2, 23]. Этот механизм может объяснить то, что дети с высоким риском развития ГЭРБ, например с атрезией пищевода после восстановления его просвета, имеют также угрозу развития ЭоЭ. В научной литературе описаны многочисленные случаи ЭоЭ у детей, оперированных по поводу атрезии пищевода [36, 37]. ЭоЭ может играть роль в развитии рецидивирующих стриктур анастомоза, которые плохо отвечают на баллонную дилатацию, пока не будет проведено лечение эозинофилии. Высказываются предположения о возможности предотвращения формирования стриктур при ранней диагностике и лечении эозинофильного эзофагита [36].

Другим механизмом взаимосвязи ГЭРБ и ЭоЭ является то, что пищевая аллергия может индуцировать нарушения моторики пищевода и желудка, увеличение количества расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, провоцируя развитие ГЭРБ. К тому же воспалительный процесс при ЭоЭ может обуславливать гиперчувствительность к воздействию кислоты, что можно сравнить с НЭРБ [1].

Можно надеяться, что в дальнейшем будет разработана гистопатологическая дифференциация между ЭоЭ и ГЭРБ с помощью иммуногистохимического окрашивания интраэпителиальных мастоцитов и IgE-продуцирующих клеток. К тому же, не исключено использование измерения количества белков, выделяемых эозинофилами, в секрете слизистой оболочки [1].

К группе пациентов с ИПП-отвечающей эзофагельной эозинофилией относятся больные с жалобами на дисфагию на фоне эозинофильного воспаления слизистой оболочки пищевода, с нормальными показателями суточной внутрипищеводной pH-метрии, однако отвечающие на терапию ИПП клиническим улучшением и гистологической ремиссией. Наиболее распространенным является мнение, что ИПП-отвечающая эзофагеальная эозинофилия является вариантом ГЭРБ с более выраженной эозинофилией слизистой оболочки [2].

ЛЕЧЕНИЕ

Алгоритм обследования детей и подростков с подозрением на эозинофильный эзофагит

Алгоритм представлен в последних методических рекомендациях ESPGHAN по ведению детей с ЭоЭ [1]. Согласно алгоритму из [1], при обследовании детей и подростков с симптомами, характерными для ЭоЭ (необъяснимые другими причинами затруднения при кормлении,

рвота, застревание пищи), на первом этапе необходимо выяснить, получает ли пациент ИПП. В случае положительного ответа ребенку на фоне лечения выполняются ЭГДС и взятие биопсийного материала, при отрицательном результате — ЭГДС и биопсии из проксимальной и дистальной частей пищевода. При выявлении в биоптатах ≥ 15 эозинофилов в поле зрения детям, не получавшим ранее ИПП, назначается пробный курс лечения препаратами данной группы в течение 8 нед. В течение 2 мес ведется мониторинг симптомов.

В алгоритме сделано уточнение, что лечение ИПП может быть остановлено ранее, если не наступает улучшения у младенцев и детей раннего возраста с клинически значимыми симптомами (например, частая рвота и/или отказ от приема пищи с нарушениями развития ребенка), с целью экономии времени для постановки другого диагноза и начала лечения [1].

После пробного лечения ИПП ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода рекомендованы всем детям даже в случае исчезновения симптомов [1]. Пациенты с клиническим и гистологическим улучшением (< 15 эозинофилов в поле зрения) классифицируются как имеющие либо ГЭРБ (НЭРБ), либо ИПП-отвечающую эозинофилию пищевода или другое заболевание. При отсутствии эффекта от ИПП (≥ 15 эозинофилов в поле зрения) устанавливается диагноз «Эозинофильный эзофагит», лечение ИПП прекращают и назначают специфическую терапию. В дальнейшем лечение ИПП может быть продолжено при выявлении сопутствующей ГЭРБ [1].

Диагноз ЭоЭ может быть установлен в случае, если при первичной ЭГДС пациент уже получал адекватное лечение ИПП [1].

Необходимы дальнейшие исследования с целью подтверждения, является ли ИПП-отвечающая эозинофилия отдельным заболеванием или включает в себе подтип ЭоЭ/ГЭРБ. Возможность ИПП разрешать эзофагеальную эозинофилию связана с блокированием как секреции соляной кислоты, так и хемоаттрактанта эозинофилов — эотаксина-3, а также провоспалительных цитокинов [1, 2].

Пробное лечение ИПП необходимо для выявления детей с ИПП-отвечающей эозинофилией пищевода и ГЭРБ, у которых применение строгих диет и глюкокортикостероидов не оправдано. Оптимальная доза ИПП зависит от выбранного препарата и варьирует от 1 до 2 мг/кг массы тела в сут. Максимальная доза для взрослых составляет 20–40 мг однократно или дважды в день (в зависимости от пациента и препарата) [1].

Алгоритм обследования детей и подростков с подтвержденным эозинофильным эзофагитом

Согласно алгоритму динамического наблюдения и лечения детей с подтвержденным ЭоЭ, разработанным ESPGHAN в 2014 г. [1], у ребенка необходимо оценить аллергоанамнез и тесты к пищевым аллергенам, если они выполнялись. На основании этого проводится выбор терапевтических режимов — диета и/или стероиды [1]. Пациенты без отягощенного аллергологического анамнеза хуже отвечают на диетическое лечение и требуют назначения лекарственной терапии. У некоторых больных могут возникнуть сезонные обострения, вызванные аэроаллергенами (включая пыльцу и грибковые аллергены). В таком случае следует попытаться выявить триггерный раздражитель и применить диетическое лечение и топические глюкокортикостероиды для предотвращения обострения [12].

На фоне лечения проводится мониторинг симптомов и выполняется повторная ЭГДС с биопсией (в среднем через 4–12 нед лечения). Если ЭГДС показывает купирование воспаления в пищеводе, то рекомендовано постепенное уменьшение дозировки препаратов и расширение диеты [1]. Повторные ЭГДС проводятся при рецидивировании симптомов или в их отсутствии по показаниям. Если воспалительные явления не купируются, то следует оценить приверженность лечению и провести терапевтическую коррекцию [1].

Принципы диетотерапии

Целью лечения ЭоЭ являются купирование симптомов и нормализация эндоскопической и гистологической картины.

Для исключения действия пищи как причинно-значимого фактора в развитии эозинофильной реакции разработаны различные элиминационные (исключающие) диеты. Известно, что эффективность элиминационной диеты у детей значительно выше, чем у взрослых [23], поэтому на современном этапе диета должна быть рекомендована всем детям с ЭоЭ.

В настоящее время у больных с ЭоЭ изучена эффективность трех диетических режимов:

- элементная диета (аминокислотная формула);
- таргетная (прицельная) элиминационная диета с исключением продуктов, вызывающих аллергическую реакцию у конкретного больного;
- эмпирическая элиминационная диета с исключением из рациона продуктов — наиболее вероятных триггеров аллергических реакций на пищу.

Наибольшее распространение при ЭоЭ получило применение эмпирической диеты с исключением 6 основных аллергенов (six-food elimination diet) — молока, сои, яиц, пшеницы, орехов, рыбы/морепродуктов [12].

Однако следует отметить, что до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования эффективности каждой из перечисленных выше диет не проводились.

При применении элементной диеты ребенка полностью переводят на питание смесью на основе аминокислот, в результате чего достигается полное удаление из питания пищевых аллергенов. Наиболее широко данный вид диетологического вмешательства используют у детей раннего возраста. По данным исследований, купирование клинических симптомов, таких как рвота, боль в животе и дисфагия, у детей наблюдается не ранее 8-х сут [37] (или через 2 нед [38]) от начала элементной диеты, в то время как гистологическое улучшение отмечается через 4 нед [37, 38]. После 18 нед элементной диеты полная нормализация гистологической картины, по данным С. J. Henderson и соавт., была отмечена у 96% детей, получавших аминокислотную смесь [38]. Аминокислотная формула показана младенцам со множественной пищевой аллергией, задержкой физического развития и пациентам с тяжелым течением заболевания, а также более старшим детям, которым не удается организовать элиминационную диету (или она неэффективна). Длительное применение элементной диеты ограничено из-за высокой стоимости аминокислотных смесей [1, 12].

Таргетная (прицельная) элиминационная диета подразумевает исключение из питания ребенка причинно-значимых аллергенов. Эффективность такой диеты, по данным разных авторов, варьирует от нулевой [39] до средней и высокой [38, 40]. По всей видимости,

недостаточная эффективность данного режима питания, о котором сообщает ряд авторов, связана с трудностью выявления причинно-значимых триггеров и ошибочной диагностикой, что объясняется отсутствием в настоящее время доступных в клинической практике лабораторных методов диагностики *neIgE*-опосредованной пищевой аллергии [5]. Причинно-значимый аллерген при *neIgE*-опосредованной пищевой аллергии выявляется в первую очередь на основании анализа анамнестических данных, а также по результатам элиминационной диеты и провокационных проб. При *IgE*-опосредованной форме пищевой аллергии информативными являются методы определения специфических *IgE* в крови и кожные пробы [5], однако и те, и другие имеют разные чувствительность и специфичность в отношении определенных аллергенов, что также затрудняет интерпретацию результатов этих тестов [12]. Таким образом, неэффективность таргетной (прицельной) диеты может быть связана с неточной диагностикой, а также с наличием у пациента с ЭоЭ множественной пищевой аллергии (не все триггерные факторы были исключены из питания).

Поскольку белок коровьего молока является наиболее частым аллергеном у младенцев и детей в возрасте до 3 лет [5], целесообразным в этой возрастной группе является исключение из питания продуктов, содержащих эти белки, независимо от результатов определения специфических *IgE* и кожных тестов [1].

Как уже отмечалось выше, среди эмпирических режимов питания наибольшее распространение при ЭоЭ получила диета с исключением 6 основных аллергенов. Ее эффективность, по данным разных авторов, варьирует от 53 до 74% [1, 12]: из питания исключаются продукты, чаще других дающие аллергические реакции на пищу [5], так называемая большая восьмерка пищевых аллергенов.

Назначение любой элиминационной диеты требует полной коррекции рациона по калорийности, основным нутриентам, а также витаминам и микронутриентам [1]. Оптимальная длительность диет для достижения ремиссии ЭоЭ неизвестна. Согласно разработанному алгоритму ведения детей с ЭоЭ, диетическое лечение в течение 4–12 нед должно применяться у всех детей с ЭоЭ [1]. В случае аминокислотной диеты повторная ЭГДС может быть предпринята через 4 нед от начала лечения, при «прицельной» и эмпирической — через 8–12 нед. Следует помнить о более быстром наступлении клинической ремиссии, чем гистологической. В случае достижения гистологической ремиссии расширение диеты начинается с менее аллергенных продуктов.

Однако, если рассматривать ЭоЭ как одну из форм пищевой аллергии [5], то, в соответствии с существующими международными [5, 41, 42] и отечественными [43] согласительными документами по ведению больных с пищевой аллергией, минимальная продолжительность элиминационной диеты с исключением из питания причинно-значимых аллергенов, должна составлять не менее 6 мес, при тяжелых реакциях на пищу — 12 мес. В дальнейшем, во избежание неоправданных ограничений в питании, целесообразность диеты должна оцениваться каждые 6–12 мес на основании провокационных проб или диагностического введения продукта [43]. При отсутствии эндоскопического и гистологического улучшения оценивают приверженность к терапии, проводят дополнительную диагностику и исключают другие пищевые аллергены или начинают лекарственную терапию [1].

Медикаментозная терапия детей с эозинофильным эзофагитом

Алгоритм динамического наблюдения и лечения детей с подтвержденным ЭоЭ разработан ESPGHAN в 2014 г. [1]. Согласно алгоритму, у ребенка с подтвержденным диагнозом ЭоЭ необходимо оценить аллергоанамнез и тесты к пищевым аллергенам, если они выполнялись. На основании этого проводится выбор терапевтических режимов: диета и/или глюкокортикостероиды (рис.) [1]. Пациенты без отягощенного аллергологического анамнеза хуже отвечают на диетическое лечение и требуют назначения лекарственной терапии. У некоторых больных могут возникать сезонные обострения, вызванные аэроаллергенами (включая пыльцу и грибковые аллергены). В таком случае следует попытаться выявить триггерный аэроаллерген, и применять диетическое лечение и топические кортикостероиды для предотвращения обострения [11].

Согласно алгоритму динамического наблюдения и лечения детей с ЭоЭ [1], на фоне лечения проводится мониторинг симптомов и выполняется повторная ЭГДС с биопсией (в среднем через 4–12 нед лечения). Если ЭГДС показывает купирование воспаления в пищеводе, то рекомендовано постепенное уменьшение дозировки препаратов и расширение диеты [1]. Повторные ЭГДС проводятся при рецидивировании симптомов или по показаниям при отсутствии симптомов. Если воспалительные явления не купируются, то следует оценить приверженность терапии и провести адаптивное лечение [1].

Топические и системные глюкокортикостероиды показали высокую эффективность в достижении ремиссии ЭоЭ у детей и взрослых. Потенциальная токсичность длительного применения системных глюкокортикостероидов, таких как флутиказона пропионат (схема «впрыск–глоток») и будесонид (густая суспензия), привела к использованию топических глюкокортикостероидов с нарушением предписаний утвержденной инструкции (off-label) [1, 2].

Высокая эффективность глюкокортикостероидов в терапии ЭоЭ обусловлена их выраженной способностью подавлять синтез факторов роста эозинофилов (IL 5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), хемоаттрактантов (эотаксин-3), а также вызывать апоптоз эозинофилов [2].

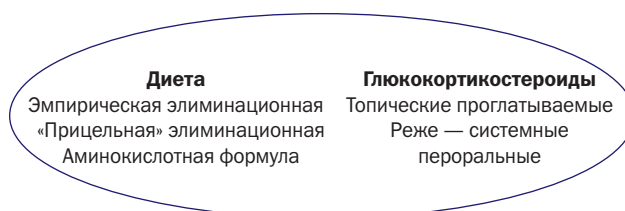
Топические глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии после пробного лечения ИПП, хорошо переносятся; их основными побочными эффектами являются кандидоз и герпетическая инфекция полости рта и пищевода [12, 15].

Флутиказона пропионат назначают детям в дозе от 88 до 440 мкг от 2 до 4 раз/сут до максимальной дозы у взрослых (440–880 мкг дважды в сут) по схеме «впрыск–глоток». Аэрозоль, не вдыхая, распыляют в ротовую полость. Лекарство попадает в пищевод со слюной, оказывая местный противовоспалительный эффект. После приема топических стероидов не рекомендуется принимать пищу и пить в течение 30 мин [1, 2, 14].

Будесонид (густая суспензия) готовится путем смешивания жидкого раствора будесонида (1 мг/2 мл), используемого для ингаляций через небулайзер, и 5 г сукралозы. Рекомендованная доза будесонида, разделенная на 2 приема, составляет 1 мг ежедневно для детей младше 10 лет, 2 мг ежедневно для более старших детей и взрослых. При отсутствии ответа доза может быть увеличена до 2,8 мг у детей и до 4 мг у взрослых [1].

Топические глюкокортикостероиды применяют в течение 4–12 нед. Дозировку данных препаратов можно

Рис. Методы лечения детей с подтвержденным ЭоЭ



снижать после достижения клинической и гистологической ремиссии, отмеченной при повторной ЭГДС. Затем необходима поддерживающая терапия, поскольку отмена этих препаратов, так же как и системных глюкокортикостероидов, в течение 4–9 мес приводит к рецидиву заболевания в 88–94% случаев [1]. В качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ЭоЭ возможно применение низких доз (0,25 мг дважды в день) будесонида в течение 50 нед [2, 12]. У детей оптимальный режим поддерживающей терапии до настоящего времени неизвестен.

Системное применение кортикостероидов имеет строгие показания: тяжелая дисфагия, застревание пищи, дегидратация, потеря веса, стриктуры пищевода [1]. Используются преднизолон/метилпреднизолон *per os* в дозировке 1 мг/кг в сут. В связи с побочными эффектами и высокой (у 90%) вероятностью рецидива после отмены длительное применение системных глюкокортикостероидов при ЭоЭ не рекомендовано [1, 14].

Другие препараты, такие как кромогликат натрия, антилейкотриены, иммуномодуляторы и биологические добавки, не рекомендованы для лечения детей с ЭоЭ в связи с их низкой эффективностью [1]. Потенциальные терапевтические возможности в лечении ЭоЭ, которые оправдывают проведение исследований, включают применение моноклональных антител к IL 5 [1, 10].

Большинство исследований по эффективности дилатации пищевода как метода лечения ЭоЭ проведено у взрослых пациентов [3, 15]. Дилатация может быть использована у пациентов с тяжелой дисфагией, вызванной значительным сужением пищевода, при отсутствии успеха медикаментозной терапии. В исследовании C. Robles-Medrand и соавт. баллонная дилатация (среднее число сеансов — 3) с хорошим результатом была предпринята у 4 из 13 участников со стриктурами [44]. В исследованиях у взрослых пациентов были показаны эффективность и безопасность различных методов дилатации пищевода — бужирование по струне-проводнику и без такового, баллонная дилатация [15]. Дилатация пищевода должна проводиться после или на фоне диетической и медикаментозной терапии, после снижения активности воспалительного процесса [1, 2].

ПРОГНОЗ

ЭоЭ является хроническим заболеванием, поэтому у большинства педиатрических пациентов сохраняется во взрослом возрасте, не трансформируясь, однако, в другие гастроинтестинальные заболевания (гиперэозинофильный синдром, предраковые изменения слизистой оболочки пищевода). Воспалительный процесс не распространяется за пределы пищевода (в желудок или двенадцатиперстную кишку) [2, 45].

Наибольшая длительность наблюдения детей с ЭоЭ составила 15 лет [46]. Авторами исследования было сде-

лено заключение, что эзофагеальная эозинофилия ассоциирована со снижением качества жизни и сохранением симптомов в течение 15 лет (преимущественно дисфагия и эпизоды застревания пищи). Эпизоды обтурации просвета пищевода пищей отмечались у 40% взрослых пациентов с дебютом ЭоЭ в детстве (чаще, чем у пациентов с хроническим эзофагитом). У 14% взрослых пациентов отмечались стриктуры пищевода, потребовавшие эндоскопической дилатации. Было отмечено, что пациенты с пищевой аллергией, атопией и высокими значениями эозинофилии пищевода имеют более высокий риск развития симптомов застревания пищи и сохранения гастроинтестинальных проявлений [46].

Перспективы в диагностике и лечении детей с эозинофильным эзофагитом

В настоящее время происходит накопление опыта ведения больных с ЭоЭ. Остается много нерешенных вопросов для дальнейших исследований, касающихся развития и течения эозинофильного эзофагита в детском возрасте. По всей видимости, должны быть определены фенотипы заболевания и их связь с ответом на терапию и прогнозом. Также представляет интерес естественное течение заболевания, особенно возможность развития фиброза стенки пищевода. Необходимо дальнейшее совершенствование методик идентификации потенциально значимых аэро- и пищевых аллергенов. Выявление специфических воспалительных медиаторов в ходе новых исследований позволит подтверждать диагноз и проводить мониторинг эффективности лечения неинвазивными методиками.

Остаются неясными длительность терапии, а также роль поддерживающей терапии в прогнозе заболевания. Требуется разработка новых методов лечения при длительно текущем ЭоЭ, резистентном к терапии [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papadopoulos A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
2. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. — М.: АИСПИ РАН; 2013. — 80 с. [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Kaibysheva VO. *Eozinofil'nyi ezofagit. Uchebnoe posobie dlya vrachei.* Moscow: OOO «AISP I RAN»; 2013. 80 p. (In Russ).]
3. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3–20.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
4. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679–692;quiz693. doi: 10.1038/ajg.2013.71.
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
6. Teoh T, Chan ES, Avinashi V, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):687–690.
7. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):940–941. doi: 10.1056/nejm200408263510924.
8. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1055–1061. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в связи с увеличением числа случаев гастроэнтерологических и аллергических болезней у детей актуальность изучения ЭоЭ, дебютирующего преимущественно в детском возрасте, не вызывает сомнений. Согласно современным методическим рекомендациям по ведению детей с ЭоЭ, постановка диагноза должна быть основана на учете клинических симптомов, эндоскопических изменений в пищеводе и наличии эозинофилии слизистой оболочки пищевода по данным гистологического исследования. Диагностические критерии ЭоЭ хорошо изучены. Однако в детском возрасте сложность диагностики связана с необходимостью проведения множественных биопсий слизистой оболочки пищевода. Лечение детей с ЭоЭ еще недостаточно разработано. Выбор лекарственных средств тоже невелик. Требуются отработка тактики лечения, уточнение необходимых дозировок и длительности применения препаратов у детей с ЭоЭ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Т.Н. Будкина <http://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

И.С. Садиков <http://orcid.org/0000-0002-3432-5140>

С.Г. Макарова <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

М.М. Лохматов <http://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

А.В. Суржик <http://orcid.org/0000-0002-4718-5888>

О.А. Ерешко <http://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

9. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1198–1206. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00885-2.
10. Iwanczak B, Janczyk W, Ryzko J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):151–157. doi: 10.2478/v10039-011-0038-7.
11. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., и др. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2012. — Т. 22. — № 1. — С. 71–81. [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Kaibysheva VO, et al. *Eozinofil'nyi ezofagit: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nablyudeniya.* Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2012;22(1):71–81. (In Russ).]
12. Papadopoulos A, Dias JA. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr.* 2014;2:129. doi: 10.3389/fped.2014.00129.
13. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640–1648. doi: 10.1056/nejmra1502863.
14. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // *Лечащий врач.* — 2012. — № 1. — С. 16–25. [Novik GA, Tkachenko MA. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoi allergii u detei. *Practitioner.* 2012;(1):16–25. (In Russ).]
15. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):150–158. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.
16. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1084–1092.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.021.

17. Akar HH, Sevinc E, Akgun H, et al. Eosinophilic esophagitis in a girl with pollen allergy who showed trachealization. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(1):69–70. doi: 10.5152/tjg.2015.6139.
18. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(4):509–515. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04199.x.
19. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. — 2013. — №2. — С. 5–13. [Okhotnikova EN. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detei. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2013;(2):5–13. (In Russ).]
20. Hill CA, Ramakrishna J, Fracchia MS, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in children with refractory aerodigestive symptoms. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(9):903–906. doi: 10.1001/jamaoto.2013.4171.
21. Януль А.Н., Горохов С.С., Витковская О.Б. Актуальная форма поражения пищевода — эозинофильный эзофагит / Сб. статей I Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине». — Гомель; 2011. [Yanul' AN, Gorokhov SS, Vitkovskaya OB. Aktual'naya forma porazheniya pishchevoda — eozinofil'nyi ezofagit. Proceedings of I Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi molodezhnoi konferentsii «Dekabr'skie chteniya. Infektsii v meditsine». Gomel; 2011. (In Russ).]
22. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):81–85. doi: 10.1007/s00535-012-0608-x.
23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации*. — М.: Российская гастроэнтерологическая ассоциация; 2014. — 23 с. [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezнь. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Rossiiskaya Gastroenterologicheskaya Assotsiatsiya; 2014. 23 p. (In Russ).]
24. Иванова Е.В., Щеголева Н.Н., Михалева Л.М., и др. Эозинофильный эзофагит: диагностические критерии и клинический пример. Тезисы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии». М.; 2012. [Ivanova EV, Shchegoleva NN, Mikhaleva LM, et al. Eozinofil'nyi ezofagit: diagnosticheskie kriterii i klinicheskii primer. Proceedings of II Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy endoskopii». Moscow; 2012. (In Russ).] Доступно по: <http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru.html>. Ссылка доступна на 15.06.2016.
25. Городиловская М.И. Эозинофильный эзофагит в структуре воспалительных заболеваний пищевода у детей школьного возраста // *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. — 2014. — №9–10. — С. 77–80. [Horodylovskaya MI. Eosinophilic esophagitis in structure of esophageal inflammatory diseases in schoolchildren. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2014;(9–10):77–80. (In Russ).]
26. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(3):252–256. doi: 10.1097/01.mcg.0000212639.52359.f1.
27. Шавров А.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 25 с. [Shavrov AA. *Konfokal'naya lazernaya endomikroskopiya v diagnostike boleznei verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 25 p. (In Russ).]
28. Шавров А.А. (мл.), Шавров А.А., Харитонов А.И., и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия пищеварительного тракта: история развития, проблемы и перспективы у детей // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т.69. — №11–12. — С. 60–66. [Shavrov AA (Jr.), Shavrov AA, Kharitonova AY, et al. Confocal laser endomicroscopy of gastrointestinal tract: history, problems and perspectives in children. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(11–12):60–66. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v69i11-12.1184.
29. Neumann H, Vieth M, Atreya R, et al. First description of eosinophilic esophagitis using confocal laser endomicroscopy (with video). *Endoscopy*. 2011;43(Suppl 2):E66. doi: 10.1055/s-0030-1255904.
30. Yoo H, Kang D, Katz AJ, et al. Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of eosinophilic esophagitis: a pilot study conducted on biopsy specimens. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(5):992–1000. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.020.
31. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*. 2014;32(1–2):78–83. doi: 10.1159/000357014.
32. Tabatabaei N, Kang D, Wu T, et al. Tethered confocal endomicroscopy capsule for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis. *Biomed Opt Express*. 2013;5(1):197–207. doi: 10.1364/BOE.5.000197.
33. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High-resolution EUS in children with eosinophilic «allergic» esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):30–36. doi: 10.1067/mge.2003.33.
34. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, et al. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(9):1029–1035. doi: 10.3109/00365521.2010.487917.
35. Садиков И.С., Мачарадзе Д.Ш., Хомерики С.Г. Особенности диагностики эозинофильного эзофагита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — № 2 (114). — С. 52–59. [Sadikov IS, Macaradze DSh, Homeriki SG. Eosinophilic esophagitis diagnostic features. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(2(114)):52–59. (In Russ).]
36. Kassabian S, Baez-Socorro V, Sferra T, Garcia R. Eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and chronic dysphagia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18038–18043. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18038.
37. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):777–782. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x.
38. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1570–1578. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.023.
39. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216–1225. doi: 10.1053/gast.2002.32998.
40. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336–343. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61151-9.
41. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
42. Flocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(Suppl 21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
43. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., и др. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 52 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Novik GA, et al. *Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii*. Moscow: Pediatr; 2016. 52 p. (In Russ).]
44. Robles-Medrand C, Villard F, le Gall C, et al. Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):516–520. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b66dbd.
45. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):30–36. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
46. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):132–138. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.006.

А.А. Джумагазиев^{1, 2}, Д.А. Безрукова^{1, 2}, М.В. Богданьянц^{1, 2}, Ф.В. Орлов^{1, 3}, Д.В. Райский^{1, 2}, Л.М. Акмаева¹, О.В. Усаева^{1, 2}, Л.С. Джамаяев¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Детская городская поликлиника № 1, Астрахань, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова, Астрахань, Российская Федерация

Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения

Контактная информация:

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии Астраханского государственного медицинского университета

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (8512) 48-16-39, e-mail: anver_d@mail.ru

Статья поступила: 22.01.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Приведены данные о распространенности ожирения у детей в современном мире, затронуты вопросы этиологии, патогенеза, профилактики и лечения заболевания. Тенденция к увеличению числа патологических случаев избыточной массы тела стала одной из значительных проблем в педиатрии. Нездоровое питание, недостаточная физическая активность — основные детерминанты развития ожирения. Вместе с тем сложность этиологии и патогенеза заболевания требует разработки доказательных, комплексных мер по его профилактике и лечению с привлечением не только медицинской науки, но и общества и семьи. Необходимы дальнейшие поиски для эффективного решения проблемы ожирения в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, ожирение, распространенность, этиология, профилактика, лечение.

(Для цитирования: Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Райский Д.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В., Джамаяев Л.С. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 250–256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение является одним из самых распространенных в мире хронических заболеваний [1]. Глобальный масштаб проблеме придает эпидемическая скорость распространения ожирения [2]. По данным С.А. Roberto и соавт., ожирение стало более серьезной проблемой здравоохранения, чем голод. Число людей с лишним весом в мире составляет более 2,1 млрд человек, что без малого в 2,5 раза больше, чем число голодающих. До 5% смертей на планете связано с ожирением. Вместе

с тем до сих пор ни одна программа по профилактике ожирения в мире не смогла предотвратить увеличение числа полных людей [1].

Ожирение «обходится» человечеству дороже, чем курение, вооруженные конфликты, алкоголизм или загрязнение окружающей среды. Так, по данным McKinsey Global Institute — независимого подразделения компании «МакКинзи» по научным исследованиям в области экономики [3], на ожирение в мире ежегодно расходуется около 1,3 трлн долларов США, или 2,8%

Anvar A. Dzhumagaziev^{1, 2}, Dina A. Bezrukova^{1, 2}, Maya V. Bogdanyants^{1, 2}, Feodor V. Orlov^{1, 3}, Dmitry V. Raysky^{1, 2}, Lutsia M. Akmayeva¹, Oksana V. Usayeva^{1, 2}, Lema S. Dzhamayev¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Children's City Polyclinic No. 1, Astrakhan, Russian Federation

³ S.M. Kirov City Clinical Hospital No. 3, Astrakhan, Russian Federation

Obesity in Children in the Modern World: Realities and Possible Solutions

The article presents data on the prevalence of obesity in children in the modern world, addresses the issues of etiology, pathogenesis, prevention, and treatment of the disease. The tendency towards an increase in the number of pathological cases of overweight has become one of the major problems in pediatrics. Unhealthy diet, lack of physical activity are the main determinants of the increase of obesity. However, the complexity of the etiology and pathogenesis of the disease requires the development of evidence-based, comprehensive measures for prevention and treatment of the disease with the assistance of not only medical science, but also of society and the family. Further research is needed to effectively prevent and treat obesity in childhood.

Key words: children, obesity, prevalence, etiology, prevention, treatment.

(For citation: Dzhumagaziev Anvar A., Bezrukova Dina A., Bogdanyants Maya V., Orlov Feodor V., Raysky Dmitry V., Akmayeva Lutsia M., Usayeva Oksana V., Dzhamayev Lema S. Obesity in Children in the Modern World: Realities and Possible Solutions. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 250–256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561)

от суммарного валового внутреннего продукта всех стран мира.

В связи с нарастающей угрозой повсеместного распространения заболевания, Всемирная организация здравоохранения в своей структуре сформировала Комиссию высокого уровня по ликвидации детского ожирения [2].

Эпидемиология

У детей распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире существенно выросла в течение менее чем одного поколения [5], и уже 42 млн детей в возрасте до 5 лет имеют избыточную массу тела или ожирение [2]. Нарастающая эпидемия ожирения у детей вызывает все большую озабоченность во многих странах [6, 7].

Проблема избыточной массы тела и ожирения, которая была прерогативой развитых держав, теперь наблюдается и в так называемых развивающихся странах [8]. В Западной Европе каждая четвертая женщина и каждый пятый мужчина страдают избыточной массой тела или ожирением, а в некоторых странах Восточной Европы число таких людей превышает 1/3 от общей численности населения [9]. Не лучше положение и в России: у 30% трудоспособного населения имеется ожирение. Особенно удручающая картина в США, где более половины населения — люди с избыточной массой тела, а каждый четвертый ребенок страдает ожирением [9].

Одна из наиболее доказательных работ по изучению распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей в России проведена с помощью единого методического подхода в ходе мультицентрового исследования с участием 5182 человек (2696 мальчиков, 2486 девочек) в возрасте 5, 10 и 15 лет [10]. Установлено, что распространенность избыточной массы тела и ожирения у обследованных детей равна 19,9 и 5,6% соответственно, с вариациями в регионах — соответственно от 18,8 и 4,7% в Астрахани и 18,7 и 5,9% в Санкт-Петербурге до 20,7 и 5,3% в Екатеринбурге и 22,0 и 6,7% в Красноярске. Полученные данные свидетельствуют о значительной распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей в РФ [10].

В более поздней работе [11] распространенность ожирения у детей в Астрахани оказалась несколько выше показателей мультицентрового исследования [10]: избыточную массу тела имеют 14,18% человек, из них ожирением страдают 8,01%. В Кузбассе избыточная масса тела у детей и подростков регистрируется в 20,8% случаев, в т.ч. ожирение — в 14,5% [12]. У детей Краснодарского края избыточная масса тела выявлена у 6,3%, ожирение — у 5,0% [13].

Этиология

В большинстве случаев ожирение — полигенное заболевание, где полиморфизм каждого гена в сочетании с факторами внешней среды определяет риск развития и степень тяжести заболевания [14]. Большое значение в развитии ожирения придают пищевому поведению [14]. Перекармливание является одной из основных причин развития ожирения в детстве, при котором чрезмерное поступление энергоемких продуктов приводит к избыточному отложению жировой ткани [14].

Жировая ткань продуцирует факторы, обладающие эндо-, пара- и аутокринными свойствами, что позволяет считать ее еще одним эндокринным органом [15]. Жировые клетки являются источником адипокинов и провоспалительных молекул, которые, представляя собой биологически активные компоненты, регулируют передачу информации о нутритивном статусе к инсулинчувствительным тканям и органам [16]. Таким образом, ожирение можно рассматривать как процесс хронического воспаления, при котором продуцируемые адипоцитами цитокины и гормоны являются системными медиаторами воспаления. В частности, подтверждена избыточная экспрессия в жировой ткани экспериментальных животных известного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α [17].

Изучение состава жировой ткани у больных показало наличие растущего пула макрофагов, число которых увеличивается по мере нарастания степени тяжести заболевания и усиливает выраженность провоспалительного ответа [18]. В жировой ткани таких детей отмечаются инфильтрация элементами крови, воспалительные повреждения в виде дегенерации адипоцитов и фиброза [18]. Воспаление жировой ткани при ожирении сопровождается повышением содержания гормона вазина (уменьшает определенные отклонения, наблюдаемые при диабетическом ожирении/метаболическом синдроме, путем сенситизации действия инсулина), адипсина (один из вырабатываемых жировой тканью комплементов, который положительно влияет и на жировой, и на углеводный обмен), апелина (рассматривается его потенциальная роль в контроле секреции гипоталамических гормонов, гомеостаза жидкости и электролитов), лептина (служит метаболическим сигналом, свидетельствующим о достаточности энергетических ресурсов), резистина (обсуждается потенциальная роль этого адипокина в качестве связующего звена между ожирением и сахарным диабетом 2-го типа), оментина (физиологическое значение сводится к модуляции периферических эффектов инсулина), ретинолсвязывающего протеина-4 (его повышенный уровень у людей ассоциируется с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и развитием атеросклероза), хемокинов, провоспалительных цитокинов — TNF α (способность снижать чувствительность тканей к инсулину), интерлейкина 6 (индукция восстановительных механизмов и активации иммунной защиты, активация и дифференцировка Т-клеток, созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза) [19]. Выработка адипонектина при воспалении жировой ткани, наоборот, снижена [19].

Изучают также роль и значение изменений кишечной микрофлоры в развитии ожирения [20]. Внедрение новых методов исследования значительно дополнило и расширило наши знания о кишечной микрофлоре. При ожирении обнаружено увеличение объема условно-патогенной флоры (*Firmicutes*) и уменьшение количества микробов рода *Bacteroides*. Кроме того, при ожирении уменьшается количество бифидобактерий, но растет число *Staphylococcus aureus* [21].

Высокое содержание простых углеводов и насыщенных жиров в питании вызывает изменения в бактериальном составе кишечника с утратой «когнитивной пластич-

ности» — способности организма приспосабливаться к новым условиям [21].

Количество жировой ткани коррелирует с уровнем половых гормонов, имея при этом гендерные различия [22]. Так, установлена положительная корреляция между содержанием тестостерона и висцеральным и подкожным жиром, а также уровнем дигидроэпиандростерона и висцеральным жиром у женщин и отрицательная корреляция у мужчин. Возможно, гендерные различия вклада половых гормонов в сердечно-сосудистую патологию связаны с такой гетерогенностью [22]. При экзогенно-конституциональном ожирении различают гиноидный и андроидный (абдоминальный) типы распределения жировой ткани. У детей с абдоминальным типом ожирения установлена связь с признаками метаболического синдрома [23].

У детей в пубертатном и препубертатном периоде факторами риска развития ожирения являются такие данные анамнеза, как наличие ожирения у обоих родителей, в том числе ожирение в 3–4-м поколении, отягощенный акушерский анамнез, раннее введение прикорма, показатели длины тела выше 75-го центиля в 1 год жизни [24].

У подростков существенным фактором развития ожирения является гиподинамия. Наряду с этим редкий прием пищи (1–2 раза в день) также способствует развитию ожирения [25]. Дети часто становятся тучными взрослыми, и материнская тучность «перекармливает» зародыш, программируя размер и здоровье будущего ребенка с высоким риском ожирения в постнатальной жизни [26]. Высокое прогностическое значение развития ожирения имеют избыточная масса тела или ожирение матери, раннее искусственное вскармливание, наличие у родителей заболеваний, связанных с ожирением (артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа), неполная семья; среднее достоверное прогностическое значение имеют длина тела при рождении, большая масса тела в возрасте 1 года, гиподинамия [27].

Вместе с тем высокие темпы распространения ожирения нельзя рассматривать только в связи с низкой физической активностью и нарушением режима питания. Так, в больших лонгитудинальных проспективных исследованиях с 20-летним периодом наблюдения увеличение содержания в крови у беременных фторопластов, в частности перфтороктановой кислоты, ученые связывают с риском развития ожирения у их дочерей [28]. Не исключено, что при этом особое значение приобретают механизмы, посредством которых перфтороктановая кислота действует на эндокринную систему, вызывая гормональный дисбаланс.

Существуют доказательства наследственного характера ожирения [26], идентифицированы некоторые мутации генов, связанные с ожирением, в число которых входит 253 локуса [14]. Установлено 22 гена, ассоциированных с риском развития ожирения, в их числе гены, связанные с синтезом белков (лептин, меланокортин, провоспалительные цитокины) [14]. Достаточно детально изучен меланокортин-4 (MC4R), 70 известных видов мутаций которого приводят к потере функции этого гена [29]. Высокий риск ожирения у детей и подростков связывают с HLA-антигенами A₃, A₁₁, B₅ и гаплотипом A₃B₅, антигенами резистентности признают A₂₄ и B₁₅ [12].

Наряду с этим частота встречаемости мутации гена у людей с экстремальным ожирением составляет всего 1–2,5% [30]. Это означает, что при наличии высокой распространенности ожирения роль истинной генной мутации в развитии патологии ограничена [30].

Задолго до своей клинической манифестации у детей и подростков с ожирением закладываются изменения сердечно-сосудистой системы и проявления метаболического синдрома [29, 31], одно из которых — увеличение окружности талии выше возрастных нормативов (именно поэтому его оценка должна войти в стандарт обследования ребенка с ожирением как ранний маркер риска развития метаболических осложнений) [32].

У матерей с ожирением неблагоприятными маркерами, связанными с риском развития ожирения у их детей, являются выраженная потеря массы тела, длительное течение неонатальной желтухи, ранняя гипогликемия [33].

В постнатальном периоде в риске развития ожирения по концепции «метаболического программирования питанием» наибольшее значение имеют темпы прибавки массы и длины тела. Доказано, что риск ожирения повышается пропорционально скорости роста в первые 2 года жизни [34].

Раскрывается еще одно из побочных свойств применения антибиотиков. В исследовании L. C. Bailey и соавт. показано, что терапия антибиотиками широкого спектра действия в первые 2 года жизни увеличивает риск развития ожирения в раннем детстве [35].

В дошкольном возрасте ожирение, сопровождающееся снижением суточных энергозатрат, окислением жиров и углеводов, связано с высоким риском развития сопутствующих заболеваний [36].

Установлена взаимосвязь содержания витамина D, адипоцитокинов у детей с ожирением: высокий уровень лептина ассоциирован с дефицитом и недостаточностью 25(OH)D [37].

ЗНАЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на организм ребенка. Оно является фактором, обуславливающим более высокую вероятность ожирения, преждевременной смерти и инвалидности в старшем возрасте [1]. Во взрослой жизни у детей с ожирением высока вероятность развития ранних признаков сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности, гипертензии переломов, психологических нарушений [1].

Сопутствующими проявлениями ожирения у детей могут быть артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, которые представляют серьезный риск для развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным D. S. Freedman и соавт., 70% детей с ожирением имели по крайней мере 1, а 39% — 2 или более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [30]. При ожирении у детей повышен риск нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа [38]; имеются проблемы с дыханием (апноэ в период сна, бронхиальная астма) [39], опорно-двигательной системой [40]; риск заболеваний желудочно-кишечного тракта (холелитиаз, жировой гепатоз, гастроэзофагеальный рефлюкс) [39, 41]; депрессии, а также поведенческие проблемы [42, 43], низкая самооценка

качества жизни [44], нарушения эмоционального, физического и социального функционирования [42].

Отдаленными рисками для здоровья детей, страдающих ожирением, является не только психологическая травма стать тучными взрослыми [45], но и физическая угроза, связанная с рядом серьезных заболеваний, включая болезни сердца, сахарный диабет и некоторые виды рака [46]. Если дети имеют избыточную массу тела, то, по прогнозу, ожирение в зрелом возрасте будет более серьезным, увеличивая вероятность развития сахарного диабета [45].

Риск развития ожирения

Сочетание малой массы тела при рождении с высокой скоростью роста на первом году жизни угрожает риском развития ожирения и инсулинрезистентного диабета [14]. Большая прибавка в массе тела у младенцев связана как с типом вскармливания (искусственное), так и со способом кормления (увеличивается при вскармливании из бутылочки) [14, 47]. Употребление в пищу фастфуда (много насыщенных жиров, простых углеводов) или «рацион кафетерия», широко распространенные во многих странах, также способствуют развитию ожирения [48]. Избыточная прибавка массы тела на первом году жизни является фактором, программирующим ожирение в старшем возрасте. Сохранение грудного вскармливания, при котором уровень инсулиногенных аминокислот невысок, способствует снижению риска ожирения у детей [49].

Коррелирует с ожирением у детей и подростков и раннее начало пубертатного периода, а также рост выше средних возрастных показателей [50].

Осложнения

При увеличении степени ожирения и его длительности нарастают нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, в т. ч. циркадного ритма артериального давления, скорости утреннего подъема артериального давления, сопровождаясь ремоделированием сердца, которые рассматривают как пусковые механизмы развития кардиоваскулярных осложнений [51, 52]. A. S. Donin и соавт. Провели когортное исследование, целью которого стала оценка влияния динамики массы тела на протяжении всего периода детства и в последующие годы жизни на факторы сердечно-сосудистого риска и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у 5362 женатых пар Великобритании, родившихся в течение одной недели в марте 1946 г. [53]. Учеными установлена сильная зависимость между калорийностью потребляемой пищи, вероятностью развития инсулинорезистентности и избыточной массой тела [53].

В качестве коморбидного состояния расценивают ожирение с последующим развитием заболеваний органов пищеварения. У пациентов с ожирением типичной является полиорганная патология, которая со стороны органов пищеварения дает картину перекрестных синдромов [54].

Избыточная масса тела, которая приводит к лептинорезистентности, способствует снижению выработки мужских половых гормонов, а в дальнейшем — задержке полового развития [55]. По другим данным, у детей с ожирением выявлен высокий уровень одного из мужских

половых гормонов — антимюллерова гормона, служащего одним из маркеров определения задержки или преждевременного полового развития, а также оценки половой функции у мужчин [56].

Наиболее распространенным осложнением тучности является метаболический синдром, когда ожирение протекает с артериальной гипертензией, дислипидемией и инсулинорезистентностью [34]. В возникновении инсулинорезистентности у детей с ожирением достоверные риски — относительный и атрибутивный — регистрируются при двухлетнем стаже болезни и высоких цифрах антропометрических показателей: избыточная масса тела — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) более 30, сагиттальный абдоминальный диаметр > 20 см, окружность талии > 94 см у мальчиков и > 80 см у девочек [57].

Формирование различных вариантов артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением, наряду с дислипидемией и урикемией, характеризуется дисбалансом продукции адипокинов/гиперлептинемией в сочетании с гипoadипонектинемией, наиболее выраженными при стабильной артериальной гипертензии [58].

У детей и подростков с ожирением изменения, выявленные при оценке суточного мониторинга систолического и диастолического артериального давления (ригидность сосудистой стенки, возрастание скорости пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса, превалирование non-dipper & night-peaker), в сочетании с гиперсимпатикотонией являются звеньями в формировании артериальной гипертензии [59]. С возрастом и по мере увеличения стажа болезни нарастает вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы — гипертрофия миокарда желудочка, стабильная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ангиопатия сетчатки [60].

Снижается качество жизни человека — нарушается его психологический статус (высокий уровень тревожности, депрессии, ориентация личности на внутренний субъективный мир, акцентуация отдельных черт характера) [2, 61], поэтому требуется лечение совместно с психологической коррекцией [62].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ

Основным правилом лечения ожирения у детей является соблюдение возрастных норм питания и двигательного режима [63]. В грудном возрасте терапия ожирения и избыточной массы тела основана на диете. Необходимо строго придерживаться возрастных норм питания с учетом должноствующей массы тела ребенка. При увеличении массы тела вводится субкалорийная диета с расчетом на должноствующую массу тела и уменьшением калоража на 10–15% при ожирении 1-й степени, на 15–30% — при ожирении 2–3-й степени. В более старшем возрасте лечение ожирения проводится как у взрослых, исключая хирургические методы терапии [8]. Его основой является диетотерапия. Прогноз при ранней диагностике, коррекции питания и двигательной активности ребенка с ожирением благоприятный.

Профилактика избыточной массы тела и ожирения заключается в соблюдении принципов вскармливания и питания детей с учетом их индивидуальных особенно-

стей, постоянном контроле избыточной массы тела [1]. Статус мероприятий по поддержке здорового питания и физической активности представлен в Глобальной стратегии по питанию, физической активности и здоровью (утверждена Всемирной ассамблеей здравоохранения, резолюция 57.17 от 22 мая 2004 г.) [64]. Физическая активность должна стать нормой жизни ребенка с рождения: родители начинают с поглаживаний, растираний, разминаний, пассивных наклонов и сгибания туловища и конечностей, выкладывания на живот [64]. Отсутствие регулярных физических нагрузок, даже при соблюдении строгих диетических рекомендаций, может приводить к увеличению массы тела у детей, участвующих в программе снижения веса [65]. Показано, что для родителей дошкольников целесообразно проводить тренинги по вопросам организации физической активности их детей не менее 2 раз в год [66].

Физическая активность детей во многом зависит от внедрения в повседневную жизнь учителями, родителями и медперсоналом здоровьесберегающих технологий [67].

Одна из задач государства по воспитанию здоровых детей — создание безопасной доступной инфраструктуры для занятий физической культурой и спортом, привлечение негосударственных организаций к практической реализации этой задачи. Особенностью деятельности сектора здравоохранения следует считать активную профилактическую работу педиатрической службы — первичного звена медицинской помощи [68].

Алгоритм профилактики ожирения у детей имеет следующую последовательность: выявление факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения, реабили-

тация детей с угрозой ожирения (наличиеотягощающих факторов риска, наличие избыточной массы тела) [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глобальный характер ожирения у детей в настоящее время является одной из важных проблем в медицине. Нездоровое питание и отсутствие физической активности — главные детерминанты увеличения распространенности ожирения. Вместе с тем сложность этиологии и патогенеза заболевания требуют разработки доказательной, комплексной профилактики и лечения детского ожирения с привлечением медицинской науки, общества и семьи. Необходимы дальнейшие исследования с целью эффективной профилактики и лечения ожирения детского возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.А. Джумагазиев <http://orcid.org/0000-0002-7202-5501>

Д.А. Безрукова <http://orcid.org/0000-0001-6819-5797>

М.В. Богданьянц <http://orcid.org/0000-0002-4130-4006>

Ф.В. Орлов <http://orcid.org/0000-0001-8144-6327>

Д.В. Райский <http://orcid.org/0000-0002-6549-5812>

Л.М. Акмаева <http://orcid.org/0000-0002-1149-9332>

О.В. Усаева <http://orcid.org/0000-0001-9682-7093>

Л.С. Джамаев <http://orcid.org/0000-0002-7041-0051>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400–2409. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X.
2. who.int [internet]. World Health Organization Fact sheet № 311. Obesity and overweight [updated 2016 Jan; cited 2016 Jun 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
3. mckinsey.com [internet]. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, et al. How the world could better fight obesity [updated 2014 Nov; cited 2016 Jun 13]. Available from: <http://www.fooddrinktax.eu/mckinsey-institute-world-better-fight-obesity/>.
4. sudmed.smolensk.ru [интернет]. Избыточный вес и ожирение, как причина повышения смертности [доступ от 03.05.2016]. Доступ по ссылке: sudmed.smolensk.ru/izbitocniy_ves.htm.
5. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
6. Баранов А.А., Кучма В.Р., Намазова-Баранова Л.С., и др. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация Европейских и Российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков). — М.: НЦЗД РАМН; 2010. — 54 с. [Baranov AA, Kuchma VR, Namazova-Baranova LS, et al. *Strategiya «Zdorov'e i razvitie podrostkov Rossii» (garmonizatsiya Evropeiskikh i Rossiiskikh podkhodov k teorii i praktike okhrany i ukrepleniya zdorov'ya podrostkov)*. Moscow: NTsZD RAMN; 2010. 54 p. (In Russ).]
7. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. *The problem of obesity in WHO European region and strategy of its solution*. WHO; 2007. 408 p.
8. Шарманов Т.Ш., Тажибаев Ш.С., Балгимбеков Ш.А. *Руководство по профилактике избыточной массы тела и ожирения*. — Алматы; 2012. — 84 с. [Sharmanov TSh, Tazhibaev ShS, Balgimbekov ShA. *Rukovodstvo po profilaktike izbytochnoi massy tela i ozhireniya*. Almaty; 2012. 84 p. (In Russ).]
9. *Эндокринология: национальное руководство* / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 1072 с. [Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1072 p. (In Russ).]
10. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: Мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 5. — С. 28–31. [Tut'el'yan VA, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: Multitsentrovoye issledovanie. *Pediatriia*. 2014;93(5):28–31. (In Russ).]
11. Джумагазиев А.А., Паньковская О.И., Лихачёва Н.В. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у астраханских детей / Материалы IX Российского форума «Здоровое питание с рождения: Медицина, образование, пищевые технологии». — СПб; 2014. — С. 43–44. [Dzhumagaziev AA, Pan'kovskaya OI, Likhacheva NV. Rasprostranennost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya u astrakhanskikh detei. In: *Materialy IX Rossiiskogo foruma «Zdorovoe pitanie s rozhdeniya: Meditsina, obrazovanie, pishchevytekhnologii*. St. Petersburg; 2014. p. 43–44. (In Russ).]

12. Миняйлова Н.Н. Клинико-параклиническая характеристика нозологических форм ожирения у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск; 2003. — 26 с. [Minyailova NN. *Kliniko-paraklinicheskaya kharakteristika nozologicheskikh form ozhireniya u detei*. [dissertation abstract] Novosibirsk; 2003. 26 p. (In Russ).]
13. Шадрин С.А., Статова А.В. Распространенность и характеристика нарушений жирового обмена у детей Краснодарского края // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — № 1. — С. 38–41. [Shadrin SA, Statova AV. Prevalence and characteristics of lipid metabolism disorders in children from Krasnodar region of Russia. *Obesity and metabolism*. 2014;(1):38–41. (In Russ).]
14. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 104–113. [Netrebenko OK. *Ozhirenie u detei: istoki problem i poiski reshenii*. *Pediatrriia*. 2011;90(6):104–113. (In Russ).]
15. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785–1788. doi: 10.1172/JCI20514.
16. Macia L, Viltart O, Verwaerde C, Genes in involved in obesity: adipocytes, brain and microflora. *Genes Nutr*. 2006;1(3–4):189–212. doi: 10.1007/bf02829968.
17. Hube F, Hauner H. The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res*. 1999;31(12):626–631. doi: 10.1055/s-2007-978810.
18. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics*. 2006;117(1):220–223. doi: 10.1542/peds.2004-2854.
19. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — № 1. — С. 38–44. [Schwarz V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Probl Endokrinol*. 2009;55(1):38–43. (In Russ).]
20. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Ожирение и кишечная микрофлора // *Врач*. — 2014. — № 10. — С. 39–43. [Schwarz V, Nogaller A. Obesity and enteric microflora. *Vrach*. 2014;(10):39–43. (In Russ).]
21. Magnusson KR, Hauck L, Jeffrey BM, et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. *Neuroscience*. 2015;300:128–140. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.016.
22. Mongraw-Chaffin ML, Anderson CAM, Allison MA, et al. Association between sex hormones and adiposity: qualitative differences in women and men in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E596–600. doi: 10.1210/jc.2014-2934.
23. Вивтаненко Т.В., Лебедькова С.Е., Кулагина Е.П. Факторы риска у детей и подростков с абдоминальным типом ожирения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — Т. 8. — № 6. — С. 66. [Bivtanenko TV, Lebed'kova SE, Kulagina EP. Faktory riska u detei i podrostkov s abdominal'nym tipom ozhireniya. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(6):66. (In Russ).]
24. Бердышева О.И. Клинико-метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре- и пубертатного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2012. — 28 с. [Berdysheva OI. *Kliniko-metabolicheskaya kharakteristika i optimizatsiya lecheniya detei s ozhireniem pre- i pubertatnogo vozrasta*. [dissertation abstract] Ekaterinburg; 2012. 28 p. (In Russ).]
25. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. и др. Ожирение у подростков в России // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — № 4. — С. 30–34. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. *Ozhirenie u podrostkov v Rossii*. *Obesity and metabolism*. 2006;(4):30–34. (In Russ).]
26. Druet C, Ong KK. Early childhood predictors of adult body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(3):489–502. doi: 10.1016/j.beem.2008.02.002.
27. Джумагазиев А.А., Сучков Г.И., Лихачёва Н.В., Ланцева М.А. Прогностическое значение некоторых факторов риска развития ожирения у детей // *Аллергология и иммунология*. — 2013. — Т. 14. — № 2. — С. 104. [Dzhumagaziev AA, Suchkov GI, Likhacheva NV, Lantseva MA. Prognosticheskoe znachenie nekotorykh faktorov riska razvitiya ozhireniya u detei. *Allergologiya i immunologiya*. 2013;14(2):104. (In Russ).]
28. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemical and fetal growth: a study within the Danish national indicator. *Environ Health Perspect*. 2007;115(11):1677–1682. doi: 10.1289/ehp.10506.
29. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev*. 2007;29(1):49–61. doi: 10.1093/epirev/mxm004.
30. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, et al. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150(1):12–17e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.08.042.
31. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, et al. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):128–133. doi: 10.1038/oby.2010.134.
32. Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Зотова С.А. Ожирение в детском возрасте // *Лечащий врач*. — 2010. — № 2. — С. 13–15. [Aver'yanov AP, Bolotova NV, Zotova SA. *Ozhirenie v detskom vozraste*. *Lechashchii vrach*. 2010;(2):13–15. (In Russ).]
33. Лисицына А.С., Комиссаренко Л.А. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением: клинические и метаболические особенности // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2013. — Т. 3. — № 3. — С. 719. [Lisitsyna AS, Komissarenko LA. Postnatal'naya adaptatsiya novorozhdennykh u materei s ozhireniem: klinicheskie i metabolicheskie osobennosti. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2013;3(3):719. (In Russ).]
34. Нетребенко О.К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 5. — С. 109–117. [Netrebenko OK. Mladencheskie istoki khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy: cakharnyi diabet, ozhirenie, serdechno-sosudistye zabolevaniya. *Pediatrriia*. 2014;93(5):109–117. (In Russ).]
35. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1063–1069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
36. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., и др. Ожирение у детей дошкольного возраста: метаболические особенности // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 58. — № 6. — С. 91–97. [Pavlovskaya EV, Strokov TV, Surkov AG, et al. Metabolic disturbances in preschool children with obesity. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(6):91–97. (In Russ).]
37. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринёва Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением // *Лечащий врач*. — 2014. — № 3. — С. 10–17. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Grineva EN. K voprosu o metabolicheskikh narusheniyakh u detei so snizhennym urovнем vitamina D i ozhireniem. *Lechashchii vrach*. 2014;(3):10–17. (In Russ).]
38. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, et al. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2005;116(1):e125–144. doi: 10.1542/peds.2005-0242.
39. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737–1748. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60171-7.
40. Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;117(6):2167–2174. doi: 10.1542/peds.2005-1832.
41. Vos MB, McClain CJ. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Diab Rep*. 2008;8(5):399–406. doi: 10.1007/s11892-008-0069-z.
42. Morrison KM, Shin S, Tarnopolsky M, Taylor VH. Association of depression & health related quality of life with body composition in children and youth with obesity. *J Affect Disord*. 2015;172:18–23. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.014.
43. Halfon N, Larson K, Slusser W. Associations between obesity and comorbid mental health, developmental, and physical health conditions in a nationally representative sample of US children aged 10 to 17. *Academic pediatrics*. 2013;13(1):6–13. doi: 10.1016/j.jacap.2012.10.007.
44. Taylor VH, Forhan M, Vigod SN, et al. The impact of obesity on quality of life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):139–146. doi: 10.1016/j.beem.2013.04.004.
45. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1660–1661. doi: 10.1056/NEJMc1402397.

46. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*. 2014;60(3): 222–228. doi: 10.1159/000356023.
47. Li R, Magadia J, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Risk of bottle-feeding for rapid weight gain during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(5):431–436. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1665.
48. Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Санникова Н.Е., и др. Связь между избыточной массой тела и фактическим потреблением кондитерских изделий, продуктов быстрого приготовления (fastfood) и сладких безалкогольных газированных напитков // *Вопросы питания*. — 2010. — Т. 79. — № 1. — С. 52–55. [Kon' IYa, Volkova LYu, Sannikova NE, et al. Connection between of overweight and consumption confectionary, fast food stuffs and soft drinks. Widespread investigation Russian schoolchildren. *Vopr Pitan*. 2010;79(1):52–55. (In Russ).]
49. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Боровик Т.Э., и др. Особенности введения продуктов и блюд прикорма в различных регионах РФ. Результаты мультицентрового изучения особенностей питания детей первого года жизни в Российской Федерации // *Вопросы детской диетологии*. 2006. — Т. 4. — № 4. — С. 54–59. [Kon' IYa, Gmoshinskaya MV, Borovik TE, et al. Specificity of introducing supplemental infant foods and products in various regions of the Russian Federation. Report 2. Results of a multi-center study on specificity of infant nutrition in the Russian Federation. *Problems of pediatric nutriology*. 2006;4(4):54–59. (In Russ).]
50. Аверьянов А.П. *Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Саратов; 2009. — 26 с. [Aver'yanov AP. *Ozhirenie u detei i podrostkov: kliniko-metabolicheskie osobennosti, lechenie, prognoz i profilaktika oslozhenii*. [dissertation abstract] Saratov; 2009. 26 p. (In Russ).]
51. Посохова Н.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2012. — Т. 2. — № 2. — С. 123. [Posokhova NV. *Sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u detei s ozhireniem*. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2012;2(2):123. (In Russ).]
52. Сенаторова А.С., Чайченко Т.В., Бойченко А.Д. Антропометрические предикторы ремоделирования миокарда у подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 8. — С. 25–29. [Senatorova AS, Chaychenko TV, Boychenko AD. Anthropometric predictors of myocardial remodeling in overweight and obese adolescents. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(8):25–29. (In Russ).]
53. Donin AS, Nightingale CM, Owen CG, et al. Dietary energy intake is associated with type 2 diabetes risk markers in children. *Diabetes Care*. 2014;37(1):116–123. doi: 10.2337/dc13-1263.
54. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2011. — Т. 7. — № 4. — С. 851–856. [Anisimova EV, Kozlova IV, Volkov SV, Meshcheryakov VL. *Patologiya organov pishchevareniya pri ozhireнии (obzor)*. *Saratov journal of medical scientific research*. 2011;7(4):851–856. (In Russ).]
55. Вербицкая О.Г., Попова В.А., Афонин А.А., и др. Исследование маркеров нарушений функционирования репродуктивной системы у мальчиков и подростков, страдающих ожирением // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 91. — № 3. — С. 145–146. [Verbitskaya OG, Popova VA, Afonin AA, et al. *Issledovanie markerov narushenii funktsionirovaniya reproduktivnoi sistemy u mal'chikov i podrostkov, stradayushchik hozhireniem*. *Pediatriia*. 2014;91(3):145–146. (In Russ).]
56. Вербицкая О.Г., Попова В.А., Афонин А.А., и др. Репродуктивные нарушения у мальчиков-подростков с ожирением: роль лептина и андрогенов // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 91. — № 5. — С. 14–19. [Verbitskaya OG, Popova VA, Afonin AA, et al. *Reproduktivnye narusheniya u mal'chikov-podrostkov s ozhireniem: rol' leptina i androgenov*. *Pediatriia*. 2014;91(5):14–19. (In Russ).]
57. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Буданова М.В. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 5. — С. 23–30. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Budanova MV. *Obesity in children and adolescents: phenotypic specificities, association with components of metabolic syndrome*. *Problems of pediatric nutriology*. 2012;10(5):23–30. (In Russ).]
58. Куличенко М.П. *Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень; 2015. — 22 с. [Kulichenko MP. *Kliniko-metabolicheskie prediktory formirovaniya arterial'noi gipertenzii u podrostkov s izbytkom massy tela i ozhireniem*. [dissertation abstract] Tyumen'; 2015. 22 p. (In Russ).]
59. Посохова Н.В. Механизмы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2013. — Т. 3. — № 2. — С. 331. [Posokhova NV. *Mekhanizmy formirovaniya arterial'noi gipertenzii u detei s ozhireniem*. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2013;3(2):331. (In Russ).]
60. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Шубина Е.В., Александрова С.В. Возрастные особенности ожирения у детей // *Практическая медицина*. — 2014. — № 9 (85). — С. 126–130. [Maskova GS, Chernaya NL, Shubina EV, Aleksandrova SV. *The age features of primary obesity in children*. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;(9(85)):126–130. (In Russ).]
61. Бекезин В.В. *Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Смоленск; 2008. — 50 с. [Bekezin VV. *Ozhirenie i insulinorezistentnost' u detei i podrostkov: metabolicheskie, psikhologicheskie, kardiovaskulyarnye aspekty, optimizatsiya lecheniya*. [dissertation abstract] Smolensk; 2008. 50 p. (In Russ).]
62. Чернышова Н.В. Психоземональные нарушения у детей с ожирением // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2014. — Т. 4. — № 5. — С. 646. [Chernyshova NV. *Psikhoemotsional'nye narusheniya u detei s ozhireniem*. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2014;4(5):646. (In Russ).]
63. American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education. *Caring for our children: National health and safety performance standards; Guidelines for early care and education programs* [Internet]. 3rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; Washington, DC: American Public Health Association; 2011. [cited 2016 Jun 13]. Available from: <http://nrckids.org>.
64. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010;7:40. doi: 10.1186/1479-5868-7-40.
65. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012;125(9):1157–1170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453.
66. Ward DS, Vaughn A, McWilliams C, Hales D. Physical activity at child care settings: review and research recommendations. *Am J Lifestyle Med*. 2009;3(6):474–488. doi: 10.1177/1559827609341964.
67. Якунова Е.М. *Повышение эффективности профилактики экзогенно-конституционального ожирения у детей школьного возраста*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара; 2012. — 26 с. [Yakunova EM. *Povyshenie effektivnosti profilaktiki ekzogennokonstitutsional'nogo ozhireniya u detei shkol'nogo vozrasta*. [dissertation abstract] Samara; 2012. 26 p. (In Russ).]
68. Чайченко Т.В. Оптимизация физической активности детей и подростков в рамках кампании по прекращению детского ожирения // *Здоровье ребенка*. — 2015. — № 4 (64). — С. 31–35. [Chaychenko TV. *Optimization of physical activity among children and adolescents in the campaign to end childhood obesity*. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(4(64)):31–35. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1562

Е.И. Калинина¹, Т.В. Куличенко^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

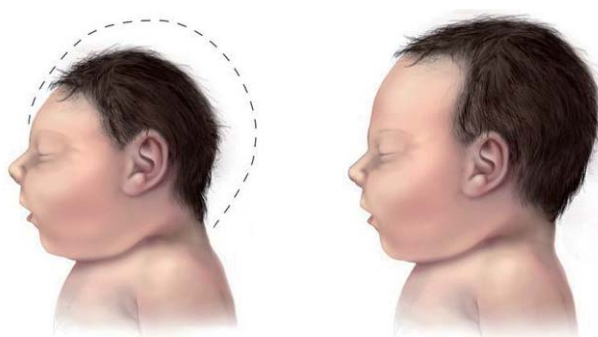
Лихорадка Зика: основные факты об инфекции

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии НЦЗД, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 29.04.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.



Источник иллюстраций:

<http://klopkan.ru/komary/komary-virus-zika/>

В начале 2016 г. Всемирная организация здравоохранения объявила распространение вируса Зика угрозой мирового масштаба. Серьезные опасения, связанные с малоизвестной до последнего времени лихорадкой Зика, обусловлены ростом неврологических осложнений этого заболевания. Убедительных доказательств пока нет, однако все чаще с этой инфекцией ассоциируют врожденные пороки черепа и головного мозга, развитие синдрома Гийена–Барре. В статье представлены основные сведения об эпидемиологии, особенностях клинических проявлений и диагностики вирусной лихорадки Зика, а также современные возможности ее профилактики.

Ключевые слова: вирус Зика, лихорадка Зика, арбовирусные инфекции, флавивирuses, эпидемия, синдром Гийена–Барре.

(Для цитирования: Калинина Е.И., Куличенко Т.В. Лихорадка Зика: основные факты об инфекции. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 257–262. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1562)

Elena I. Kalinina¹, Tatiana V. Kulichenko^{1, 2}

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

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

Zika Fever: Basic Facts About the Infection

At the beginning of 2016, the World Health Organization announced the spread of Zika virus to be a global threat. Serious concerns about the little-known up to the present time Zika fever are caused by the growth of neurological complications of this disease. There is no strong evidence yet, but more and more often this infection is associated with congenital skull and brain malformations, development of Guillain-Barre syndrome. The article presents the basic information on the epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of viral Zika fever, and modern possibilities of its prevention.

Key words: Zika virus, Zika fever, arbovirus infections, flaviviruses, epidemic, Guillain-Barre syndrome.

(For citation: Kalinina Elena I., Kulichenko Tatiana V. Zika Fever: Basic Facts About the Infection. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 257–262. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1562)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди всех инфекционных болезней на долю трансмиссивных инфекций приходится около 17% [1]. Широкое распространение этих болезней в последние годы во многом зависит от изменяющихся экологических и социальных факторов, таких как динамика климатических условий (колебания температуры, количество осадков), высокие темпы урбанизации, а также массовые деловые/туристические поездки и перелеты в направлениях по всему миру [1].

Первого февраля 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку лихорадки, вызванную вирусом Зика, охватившую страны Южной и Северной Америки, а также Тихоокеанского региона, чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения. Официальные источники ВОЗ сообщают более чем о 4 млн случаев инфицирования лихорадкой Зика с конца 2015 г. в различных странах мира [1].

В последнее время интерес к данному заболеванию вырос не только в связи со стремительным распространением вируса Зика как в эндемичных зонах, так и по всему миру, но также из-за обнаружения вероятного высокотератогенного действия вируса на плод при отсутствии эффективных мер профилактики, лечения и контроля над его распространением [1].

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус Зика относится к представителям рода *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*. Лихорадка Зика — арбовирусная инфекция: в подавляющем большинстве случаев возбудитель попадает в организм человека со слюной при укусе зараженным вирусом Зика комаром рода *Aedes* (среди переносчиков преобладают комары вида *Aedes aegypti*), но существуют и альтернативные пути передачи заболевания — половой, вертикальный. Природный резервуар в настоящее время неизвестен. Распространение вируса Зика связано преимущественно со способностью переносчиков выживать в регионах с тропическим и субтропическим климатом, при более низких температурах они погибают. Однако, *Aedes albopictus*, также способные переносить вирус Зика, могут длительное время находиться в состоянии спячки при неблагоприятных условиях окружающей среды. Учитывая это, они теоретически способны к размножению и внедрению в новые регионы с подходящим климатом. На современном этапе механизмы распространения и передачи вируса Зика еще не до конца изучены, неясна роль различных видов комаров *Aedes* в качестве переносчиков вируса Зика [1–3].

Известно, что кусают человека только самки комара. Для удовлетворения своих потребностей и адекватной жизнедеятельности обычно им необходима кровь нескольких человек. Активны комары в основном утром и днем, обитают возле жилищ людей на открытом воздухе либо непосредственно в помещениях. Для размножения комарам необходим небольшой объем стоячей воды (достаточным является объем воды, уместающийся в крышку от обычной бутылки), куда в течение 3 дней после того, как самка насытится, она способна отложить яйца. Далее яйца превращаются в личинки, затем во взрослых особей. Продолжительность жизни взрослых особей составляет от 2 до 4 нед. Комары рода

Aedes являются также переносчиками других флавивирусов, приводящих к развитию уже давно известных всему миру заболеваний — желтой лихорадки, лихорадки Западного Нила, лихорадки денге и лихорадки Чикунгунья.

Строение вируса Зика схоже с остальными флавивирусами: он содержит одноцепочечную линейную РНК. Входящие в состав вируса белки способствуют его внедрению в организм человека и прикреплению к рецепторам цитоплазматических мембран, обеспечивают репликацию вируса на поверхности эндоплазматического ретикулума и сборку вириона (вирус способен захватывать белки клеток хозяина для синтеза своих белков), а также препятствуют развитию иммунного ответа в организме человека. Вирион высвобождается из клеток хозяина после их гибели. Отличается вирус Зика от других флавивирусов наличием участка гликозилирования оболочечного белка, с помощью которого инфекционный агент крепится на клетки хозяина. У вируса Зика он расположен в позиции Asn154. Этот участок потенциально может служить мишенью для разработки противовирусных препаратов [4, 5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на то, что заболевание известно уже достаточно давно, до недавнего времени о вирусе Зика мало кто слышал. Широкий общественный резонанс во всем мире в последние месяцы вспышка инфекции получила благодаря активности средств массовой информации.

Впервые вирус был обнаружен у больных приматов вида макак-резус на высоте фебрильной температуры в процессе мониторингирования заболеваемости желтой лихорадкой в лесу Зика в 1947 г. (Уганда, Восточная Африка) [6]. Выделенный учеными из крови обезьян вирус хоть и принадлежал к ранее известной группе флавивирусов, но не был описан в научной литературе. Из крови человека вирус выделили только в 1952 г. в Уганде и Танзании, а в 1954 г. его обнаружили уже и в Нигерии (Западная Африка).

До 2007 г. было документально зафиксировано только 14 случаев лихорадки Зика в странах Африки и Азии. Так как клиническая картина заболевания неспецифична и сходна с другими лихорадками, наиболее вероятно, что большая часть случаев не была распознана [7]. В том же году официально была зарегистрирована первая вспышка лихорадки Зика в Западной части Тихоокеанского региона. Далее с октября 2013 г. по апрель 2014 г. на островах Яп и во Французской Полинезии вспыхнула самая большая по численности эпидемия заболевания, когда-либо ранее описанная в истории. В это же время сообщалось об увеличении на данных территориях частоты развития синдрома Гийена–Барре, что навело ученых на мысль о возможной ассоциации заражения вирусом Зика с развитием острого аутоиммунного воспаления [2, 8].

К 2015 г. вирус Зика достиг берегов Южной и Центральной Америки, стран Карибского бассейна. В мае 2015 г. Панамериканская организация здравоохранения оповестила о первом случае подтвержденной вирусной инфекции Зика в Бразилии [7].

В промежуток с 1 января 2007 по 13 апреля 2016 г. о случаях лихорадки Зика сообщили 64 страны. Перечень стран с аутохтонно подтвержденной передачей виру-

са за последние 2 мес можно найти на официальном сайте Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) [4].

С учетом того факта, что мест, подходящих для жизни и размножения комаров становится все больше, вероятно, вирус Зика продолжит распространяться на новые территории, что угрожает глобальной эпидемией инфекции в дальнейшем [2].

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

До недавнего времени **трансмиссивная передача** со слюной через укус инфицированного вирусом Зика комара была единственным известным путем заражения человека. По мере того как инфекция распространялась, стало известно и о других путях, способствующих передаче вируса от человека к человеку без промежуточного хозяина.

Половой путь передачи является основной причиной завозных случаев лихорадки Зика в страны, выходящие за пределы эндемичных регионов. Известны разные варианты передачи инфекции половым путем в результате незащищенного секса как между мужчиной и женщиной, так и при гомосексуальной связи: например, при имеющихся клинических проявлениях инфекции у зараженного вирусом Зика мужчины за несколько дней до полового акта; при половом акте во время симптомов заболевания или за несколько дней до их появления [9].

Вертикальный путь передачи от матери к плоду возможен при заражении беременной женщины вирусом Зика. Большинство случаев реализации этого пути передачи происходило при инфицировании женщины в первом триместре беременности, однако в настоящее время появились новые данные, не позволяющие однозначно исключить риск пороков развития плода у матерей, инфицированных во втором и третьем триместрах. В связи с этим Центр по контролю профилактики болезней (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в США выпустил временные руководства, рекомендуя сексуальное воздержание или регулярное использование презервативов во время беременности для предотвращения заражения половых партнеров вирусом Зика. Рекомендовано также воздерживаться от беременности женщинам, посетившим страны, где бушует вспышка Зика, или планирующим посетить их, а также имеющим половые контакты с лицами, вернувшимися из этих стран [10]. К настоящему времени нет никаких сообщений о передаче вируса Зика младенцу через грудное молоко. Учитывая все известные преимущества грудного вскармливания, матерям рекомендуется не прерывать кормления грудью даже во время вспышки вируса Зика.

Трансфузионный путь передачи вируса Зика посредством переливания крови пока остается сомнительным [11]. По состоянию на 1 февраля 2016 г., не зарегистрировано ни одного случая трансфузионной передачи вируса Зика. Описанные эпизоды заражения людей после переливания крови в Бразилии до сих пор расследуются. Во время вспышки инфекции во Французской Полинезии серопозитивными оказались 2,8% доноров. Лишь немногие страны за пределами США откладывают переливание крови по крайней мере на 28 дней с момента возвра-

щения путешественников из зон, где в настоящее время выделяется вирус Зика [11].

Если человек перенес лихорадку Зика, вероятность развития в дальнейшем данного заболевания крайне маловероятна [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период длится в среднем от 3 до 12 сут. В подавляющем большинстве случаев лихорадка Зика протекает мягко, практически бессимптомно, и только у 20% заразившихся клиническая картина ярко выражена. С этим связаны определенные сложности в объективной оценке распространенности заболевания среди населения стран, затронутых вспышкой лихорадки Зика, так как люди часто не обращаются за помощью в медицинские учреждения. Как правило, симптомы заболевания очень напоминают течение других вирусных инфекций, относящихся к арбовирусным, но наиболее характерна папулезная, обычно диффузно распространенная макулопапулезная сыпь, захватывающая кожу лица, туловища и конечностей, в том числе ладони и подошвы. После появления первых элементов сыпь может сохраняться от нескольких дней до нескольких недель [12]. Другими наиболее частыми симптомами вирусной инфекции Зика являются фебрильная лихорадка, боли в мышцах и/или суставах (чаще страдают мелкие суставы рук и ног), головная боль, конъюнктивит, общая слабость, светобоязнь [1, 13]. Очень редко развиваются диспепсические явления. Данные симптомы продолжаются в среднем до 2–7 сут [14].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Как последствия перенесенной лихорадки Зика описаны случаи развития синдрома Гийена–Барре — редкого аутоиммунного заболевания, которое сопровождается прогрессирующими парезами и параличами мышц. К осложнениям инфекции относят также геморрагический синдром и неврологические симптомы [13–15].

13 апреля 2016 г. ученые объявили, что вирус Зика является причиной микроцефалии, а также других тяжелых пороков развития головного мозга у плода. Такие выводы были основаны на анализе всех случаев развития этих осложнений в период текущей вспышки инфекции. В Бразилии за короткий период последней эпидемии было зарегистрировано 1046 (!) случаев рождения детей с микроцефалией и другими пороками развития головного мозга, ассоциированными с инфекцией вирусом Зика. В республике Кабо-Верде (Западная Африка) отмечено 2 таких случая, в Колумбии — 7, во Французской Полинезии — 8, на острове Мартиника — 3, на Панаме — 1. У всех пациентов были исключены другие потенциальные причины развития микроцефалии, такие как генетические мутации, внутриутробные инфекции (например, краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус), внутриутробная гипоксия плода, употребление матерью во время беременности алкоголя, наркотиков, прочих токсических веществ [15–18]. Кроме того, министерства здравоохранения 13 стран сообщили о подтвержденных случаях развития синдрома Гийена–Барре у лиц, инфицированных вирусом Зика.

Необычный рост числа неврологических осложнений был отмечен во время вспышки инфекции Зика

во Французской Полинезии. Среди пациентов, которые обратились в медицинские учреждения с Зика-подобными симптомами, частота развития любых неврологических осложнений составила 2,3 на 1000 заболевших, частота развития синдрома Гийена–Барре — 1,3 (всего 42 случая). При этом 88% пациентов с синдромом Гийена–Барре сообщили, что в среднем за 23 дня до возникновения неврологических симптомов у них отмечались проявления вирусной инфекции. Однако, лабораторное подтверждение инфицирования вирусом Зика при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) было получено только в 1 случае [19], другие прецеденты были подтверждены только наличием иммуноглобулинов (Ig) класса G к вирусу Зика на фоне появившейся неврологической симптоматики; средний возраст пациентов составил 46 лет, из них 74% были лицами мужского пола [20]. Пребывание в палатах интенсивной терапии потребовалось 15 пациентам, 9 — искусственная вентиляция легких. Тем не менее не было зарегистрировано ни одного летального исхода [21, 22].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз лихорадки Зика может быть заподозрен на основании клинической картины, а также при условии проживания/посещения в недавнем времени какого-либо эндемичного района, при наличии в недавнем анамнезе полового контакта с лицами из групп риска инфицирования вирусом Зика.

Подтвердить заражение вирусом Зика можно в первые три дня появления симптомов и до 1 нед болезни, когда сохраняется высокий уровень виремии, только путем лабораторного выделения РНК возбудителя в сыворотке крови или другой физиологической жидкости (моча, сперма, слюна) путем проведения ПЦР в режиме реального времени [1, 17]. С помощью серологических методов можно выявить IgM и IgG к вирусу Зика, которые появляются в крови к концу первой недели заболевания.

Дифференциальная диагностика очень сложна, а учитывая низкую специфичность клинической картины заболевания и структурное сходство возбудителей лихорадки Зика с другими инфекционными агентами, высока вероятность ложноположительных результатов за счет возможной перекрестной реакции возбудителей заболеваний [23].

В моче вирус Зика может быть обнаружен даже спустя 10 сут от начала заболевания, что, по мнению авторов одного из проведенных исследований, позволяет точнее дифференцировать инфекцию с другими болезнями, вызванными представителями флавивирусов, для которых нехарактерно столь длительное выделение вирусов [24]. Однако, анализ мочи для выявления вируса Зика болезнью не может быть использован в качестве рутинного метода, поскольку тест отличается высокой себестоимостью. Только некоторые лаборатории, включая лаборатории диагностики арбовирусных инфекций CDC, и еще несколько медицинских учреждений могут выполнить этот анализ [24].

Вирус Зика определяется в сперме в течение 3 нед от начала клинической симптоматики заболевания; максимальный известный интервал между развитием симптомов у мужчины и их последующим проявлением у второго полового партнера составил 19 сут [4].

В настоящее время стадию исследований проходят такие разработки, как определение вируса в амниотической и спинномозговой жидкости и некоторых тканях (например, в плаценте), с помощью ПЦР-диагностики [12].

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время не разработано специфического лечения лихорадки Зика, также не существует вакцины, предотвращающей развитие данного заболевания. Сравнительно эффективные способы избежать заражения вирусом Зика — это защита от укусов комаров и воздержание от половых контактов с лицами из группы риска [1, 17].

Чтобы предотвратить размножение комаров, необходимо устранить все открытые емкости со стоячей водой в помещениях и вокруг дома, если это невозможно — накрыть их либо обработать ларвицидами (химические средства для уничтожения личинок). В целях индивидуальной защиты от комаров необходимо использовать москитные сетки во время ночного и дневного сна, а также в местах отдыха детей и пожилых людей. Одежда должна максимально защищать от укусов: рекомендуется носить светлые рубашки с длинными рукавами и длинные брюки, чтобы сократить количество открытых участков кожи. По возможности необходимо устанавливать в помещениях кондиционеры для проветривания комнат, чтобы снизить вероятность проникновения в жилище комаров через открытые окна и двери.

Агентство по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency, EPA) США рекомендует использовать репелленты, содержащие одно из следующих веществ: активные ДЭТА (диэтилтолуамид), пикардин, IR3535, масло лимона, эвкалипта или пара-Ментандиола [25]. Такие химические соединения с характерным инсектицидным действием высокоэффективны и безопасны даже у беременных и кормящих грудью женщин. Необходимо использовать репелленты, строго следуя инструкции на упаковке: так, до 2 мес жизни ребенка их вообще рекомендуется избегать, в возрасте до 3 лет предполагается ограниченное применение продукции, содержащей масло лимона, эвкалипта или пара-Ментандиола. Чтобы защитить ребенка от укусов комаров, необходимо использовать одежду, покрывающую и руки, и ноги, а детские кроватка и коляска должны быть обязательно покрыты противомоскитной сеткой. Одежду и окружающие ребенка предметы обрабатывают перметрином. Обработанная одежда даже после многократных стирок сохраняет защитное действие [25].

Первые эксперименты по уменьшению популяции переносчиков вируса в естественных условиях при использовании генно-модифицированных насекомых на Каймановых островах продемонстрировали значительное снижение местной популяции комаров [26].

Одним из способов борьбы с носителями вируса Зика является изменение генома комара, вызывающее смерть его потомства на стадии личинки. Ученые смогли выделить ген, отвечающий за развитие особей мужского пола комаров рода *Aedes*, используя современные технологии; в дальнейшем это будет использовано для истребления популяции опасных кровососущих. При

таком воздействии, возможно, удастся одновременно приостановить распространение других лихорадок, переносчиками возбудителей которых являются комары этого рода [16].

При отсутствии клинических проявлений лихорадки Зика по возвращении в свою страну из регионов с активной Зика-вирусной инфекцией человек еще в течение 3 нед должен соблюдать меры по предотвращению укусов комаров, чтобы не стать источником вируса Зика для популяции кровососущих в своей стране.

До сих пор отсутствуют сведения, как долго может сохраняться вирус Зика в сперме мужчин, однако известно, что вирус сохраняется в сперме дольше, чем в крови [27–29].

В целях борьбы с распространением лихорадки Зика в Северной и Южной Америке правительство США выделило 1,8 млрд долларов на разработку вакцины и реализацию мер по борьбе с переносчиками данного заболевания [28]. В связи с подготовкой к проведению Олимпийских и Паралимпийских игр в Рио-де-Жанейро (Бразилия) в августе 2016 г. Министерство здравоохранения Бразилии запустило кампанию «Ноль Зики», целью которой является повышение осведомленности общественности (местных жителей, туристов и спортсменов, посещающих данный регион) о мерах борьбы с переносчиками [29]. Вся необходимая информация и объявления для путешественников размещены на веб-сайте CDC Travelers Health; также CDC опубликовал карты, на которых обозначены страны с выявленными случаями лихорадки Зика. Там же размещена дополнительная информация Health Yellow Book для путешественников о мерах и способах защиты от укусов комаров, клещей, блох и других насекомых и членистоногих [30].

Недавняя публикация ученых из медицинской школы Вашингтонского университета (Washington University School of Medicine) позволяет предполагать, что найден потенциальный способ предотвратить распространение флавивирусов, в т.ч. и вируса Зика [31]. С этой целью исследуется технология генного редактирования CRISPR, с помощью которой возможно избирательное «выключение» отдельных генов. Поскольку для репликации и распространения вирусам необходимо «захватить» клетки другого организма, это делает их зависимыми от генетического материала клетки-хозяина. Если в клетках человека отсутствует («выключен») ген, который требуется для дальнейшего распространения вируса, инфекция будет остановлена. Идентифицирован ген SPCS1 в клетках насекомого или человека, дезактивация которого не только снижает передачу вируса, но и не оказывает неблагоприятных эффектов на сами клетки [31].

Все беременные женщины, посетившие страны, пострадавшие от вспышки вируса Зика, должны пройти обследование вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов лихорадки Зика, включающее в себя ПЦР-диагностику, серологические тесты, ультразвуковое исследование плода. При обнаружении у последнего любых аномалий развития необходимо проведение амниоцентеза с целью уточнения наличия внутриутробной вирусной инфекции Зика. При этом чувствительность и специфичность метода амниоцентеза для определения врожденной инфекции и прогнозирования развития на данный момент изучена недостаточно. В связи с высоким риском тератогенного действия вируса

Зика на ребенка в антенатальный период развития правительства стран Южной Америки рекомендуют избегать женщинам беременности до 2018 г. [32].

В настоящее время особое внимание уделяется созданию вакцины от инфекции Зика. В работе находятся не менее 15 проектов в разных странах. Ученые из Королевского Колледжа в Лондоне и института Пастера в Париже обратили внимание на значительное сходство вируса Зика и вируса денге. Поставлена задача разработать универсальную вакцину, которая сможет защитить сразу от двух заболеваний. Вместе с тем в США уже появились сообщения о получении разрешения для изучения первой вакцины от вируса Зика в I фазе клинических исследований на людях [33].

ЛЕЧЕНИЕ

ВОЗ рекомендует поддерживающую терапию и уход для больных с развившимся синдромом Гийена–Барре, в том числе частые неврологические обследования, тестирование жизненно важных функций организма, а также мониторинг дыхательной функции с целью снижения риска развития осложнений (например, тромбоза, дыхательной недостаточности). Пациенты, у которых симптомы быстро прогрессируют или которые не могут передвигаться, должны получать иммуноглобулин внутривенно или плазмаферез [32].

Лихорадка Зика обычно протекает нетяжело и не требует специфического лечения. Больным необходимы покой, выпивание и симптоматические препараты, чтобы при необходимости купировать боль и лихорадку. Следует избегать использования нестероидных противовоспалительных лекарственных средств у пациентов с лабораторно неподтвержденной вирусной инфекцией Зика, так как подобное необоснованное применение препаратов, к примеру, при лихорадке денге ассоциируется с риском геморрагических осложнений [32].

ПРОГНОЗ

Прогноз для большинства людей, перенесших лихорадку Зика, благоприятный: больные достаточно быстро полностью выздоравливают, не имея никаких серьезных осложнений. Учитывая выявленную нейротропность вируса Зика, наибольшую опасность он представляет для беременных, а такие его осложнения, как, например, синдром Гийена–Барре, в настоящее время не приобрели массового распространения и выявляются у пациентов, перенесших вирусную лихорадку Зика, довольно редко [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вспышки лихорадки, вызванной вирусом Зика, в различных районах мира подтверждают потенциальную возможность распространения инфекции на территориях, где присутствуют переносчики — комары рода *Aedes*. В большинстве случаев болезнь протекает легко и не требует специфического лечения. Вместе с тем нельзя упускать из внимания поступающие из эндемичных стран сведения о частоте развития различных неврологических осложнений у людей, перенесших болезнь. Наибольшая опасность вируса, вероятно, существует для беременных, поскольку провоцирует микроцефалию с потенциальными тяжелыми поражениями мозга у ребенка в период внутриутробного развития.

Достоверная оценка медико-социальной значимости этой болезни будет дана по результатам научного анализа верифицированных осложнений инфицирования вирусом Зика.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Т.В. Куличенко orcid.org/0000-0002-7447-0625

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [интернет]. Вирус Зика и его осложнения [доступ от 21.03.2016]. Доступ по ссылке <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/ru/>.
2. who.int [интернет]. Вирус Зика и потенциальные осложнения: вопросы и ответы [доступ от 21.03.2016]. Доступ по ссылке <http://www.who.int/features/qa/zika/ru/>.
3. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531–1539. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00562-6.
4. Sirohi D, Chen Z, Sun L, et al. The 3.8A resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*. 2016;352(6284):467–470. doi: 10.1126/science.aaf5316.
5. Wong SS, Poon RW, Wong SC. Zika virus infection — the next wave after dengue? *J Formos Med Assoc*. 2016;115(4):226–242. doi: 10.1016/j.jfma.2016.02.002.
6. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):509–520. doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
7. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. About Zika virus disease [updated 2016 Jun 3; cited 2016 Jun 3]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/about/index.html>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Etymologia: Zika Virus. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1090. doi:10.3201/eid2006.ET2006.
9. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Transmission & Risks [updated 2016 Jun 8; cited 2016 Jun 8]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>.
10. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, et al. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(5):120–121. doi: 10.15585/mmwr.mm6505e1er.
11. Marano G, Pupella S, Vaglio S, et al. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus*. 2016;14(2):95–100. doi: 10.2450/2015.0066-15.
12. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus: Interim guidance [Internet]. WHO; 2016 [updated 2016 Mar 04; cited 2016 Mar 18]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf?ua=1.
13. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536–2543. doi: 10.1056/nejmoa0805715.
14. Petersen E, Wilson ME, Touch S, et al. Rapid spread of Zika virus in the Americas — Implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil Olympic games. *Int J Infect Dis*. 2016;44:11–15. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.001.
15. europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barre syndrome (first update) [cited 2016 Apr 17]. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>.
16. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951–958. doi: 10.1056/nejmoa1600651.
17. who.int [Internet]. Zika virus outbreak global response: Strategic Response Framework and Joint Operations Plan. WHO; 2016 [updated 2016 May 26; cited 2016 May 27]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf>.
18. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects — reviewing the evidence for causality. *New Engl J Med*. 2016;374(20):1981–1987. doi: 10.1056/nejmsr1604338.
19. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome — case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(9):20720. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.9.20720.
20. Centre d'hygiene et de salubrite publique [Internet]. Malet H, Vial A, Musso D. Bilan de l'epidemie a virus Zika en Polynesie Francaise [cited 2016 Jan 25]. Available from: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf.
21. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 2014 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications>.
22. paho.org [Internet]. Pan American Health Organization, World Health Organization, Regional Office for the Americas. Epidemiological alert: Zika virus infection [cited 2016 Jan 20]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075.
23. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Zika virus disease in the United States, 2015–2016 [updated 2016 Mar 2; cited 2016 Mar 3]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/geo/united-states.html>.
24. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, et al. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84–86. doi: 10.3201/eid2101.140894.
25. Thomas DL, Sharp TM, Torres J, et al. Local transmission of Zika virus — Puerto Rico, November 23, 2015 — January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):154–158. doi: 10.15585/mmwr.mm6506e2.
26. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003864. doi: 10.1371/journal.pntd.0003864.
27. Burd I, Griffin D. The chasm between public health and reproductive research: what history tells us about Zika virus. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(4):439–440. doi: 10.1007/s10815-016-0687-3.
28. whitehouse.gov [Internet]. The White House Office of the Press Secretary. FACT SHEET: Preparing for and responding to the Zika virus at home and abroad [updated 2016 Feb 8; cited 2016 Mar 18]. Available from: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/08/fact-sheet-preparing-and-responding-zika-virus-home-and-abroad>.
29. Bingham AM, Cone M, Mock V, et al. Comparison of test results for Zika virus RNA in urine, serum, and saliva specimens from persons with travel-associated Zika Virus disease — Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(18):475–478. doi: 10.15585/mmwr.mm6518e2.
30. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Zika virus [cited 2016 Mar 18]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>.
31. Rong Zhang et al. A CRISPR screen defines a signal peptide processing pathway required by flaviviruses // *Nature*, 2016, doi:10.1038/nature18625.
32. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(2):30–3. doi: 10.15585/mmwr.mm6502e1.
33. Dyer O. Trials of Zika vaccine are set to begin in North America. *BMJ* 2016; 353 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3588> (Published 28 June 2016).
34. World Health Organization. Identification and management of Guillain-Barre syndrome in the context of Zika virus: Interim guidance [Internet]. WHO; 2016 [cited 2016 Mar 18]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204474/1/WHO_ZIKV_MOC_16.4_eng.pdf?ua=1.

Е.Г. Вихарева¹, И.В. Винярская², М.А. Хан³, Т.В. Третьякова¹, В.В. Черников²¹ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, Москва, Российская Федерация

Связь чтения и качества жизни подростков: результаты когортного одномоментного исследования

Контактная информация:

Вихарева Елена Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ИжГМА

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 68-21-46, e-mail: avihareva@yandex.ru

Статья поступила: 06.08.2015 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Оценка и мониторинг качества жизни подростков необходимы для изучения социальных условий их жизни. **Цель исследования:** изучить связь чтения книг и числа прочитанных книг с качеством жизни детей старшего школьного возраста. **Методы:** проведено когортное одномоментное исследование, в котором изучали качество жизни детей в возрасте 13–18 лет, посещавших средние общеобразовательные учреждения г. Ижевска и сельских районов Удмуртии. С помощью опросника PedsQL анализировали физический, эмоциональный и социальный компонент качества жизни подростков, школьное функционирование и общий балл оценки качества жизни. Отношение к чтению определяли по результатам ответа на вопросы о любви к чтению (да/нет) и о числе прочитанных книг. **Результаты:** в исследование были включены 2947 старших школьников, из них 2473 (83,9%) подростка обозначили свое отношение к чтению. Показано, что школьники, которые любят читать (42,2%), имеют более низкие оценки качества жизни по шкале «эмоциональное функционирование» (66 ± 17) и более высокие — по шкале «школьное функционирование» (69 ± 15), чем их сверстники, не любящие читать (68 ± 16 и 66 ± 15 соответственно; $p < 0,001$). Число прочитанных книг было связано с оценкой качества жизни по шкалам «физическое функционирование» и «школьное функционирование», а также с оценкой социального компонента качества жизни у девочек. **Заключение:** исследуемые факторы («чтение книг» и «число прочитанных книг») связаны с качеством жизни детей старшего школьного возраста, что может быть учтено при составлении педагогических программ.

Ключевые слова: подростки, социальные факторы, чтение книг, качество жизни, опросник PedsQL.

(Для цитирования: Вихарева Е. Г., Винярская И. В., Хан М. А., Третьякова Т. В., Черников В. В. Связь чтения и качества жизни подростков: результаты когортного одномоментного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 263–267. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1563)

ОБОСНОВАНИЕ

Одна из наиболее тревожных проблем в настоящее время — неспособность современного человека, прежде всего молодежи, подростков, своевременно адаптироваться к быстро изменяющимся условиям жизни.

Высокий уровень интеграции личности в основные сферы жизнедеятельности общества требует максимально-го развития всей совокупности человеческих сил и способностей — физических, эмоциональных, психических, интеллектуальных [1, 2].

Elena G. Vikhareva¹, Irina V. Vinarsky², Maya A. Khan³, Tatyana V. Tretyakova¹, Vladislav V. Chernikov²¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation² Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation³ Moscow Applied Research Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sport Medicine, Moscow, Russian Federation

Relation Between Reading and Quality of Life of Adolescents: Results of Cohort Cross-Sectional Sequential Study

Background: Determination and monitoring of the quality of life of adolescents are needed to examine the social conditions of their life. **Objective:** Our aim was to study the relation between reading books and the number of read books with the quality of life of adolescents. **Patients and Methods:** We conducted a cross-sectional cohort study where examined the quality of life of children aged 13–18 years attending secondary educational institutions of Izhevsk city and Udmurtia rural districts. Using PedsQL questionnaire, we analyzed the physical, emotional and social component of the quality of life of adolescents, school functioning and overall assessment score of the quality of life. The attitude to reading was determined by the results of the answers to questions about the love of reading (yes/no) and the number of read books. **Results:** The study included 2,947 high school students, in which 2,473 (83.9%) adolescents indicated their attitude toward reading. It has been shown that students who enjoy reading (42.2%) have a lower assessment score of the quality of life on the scale of «emotional functioning» (66 ± 17) and higher — on the scale of «school functioning» (69 ± 15) than their peers not liking to read (68 ± 16 and 66 ± 15 , respectively; $p < 0.001$). The number of read books was associated with the quality of life assessment on the scale of «physical functioning» and «school functioning» as well as with the assessment of the social component of quality of life for girls. **Conclusion:** The studied factors («reading books» and «the number of read books») are related to the quality of life of adolescents that may be taken into account in the preparation of educational programs.

Key words: adolescents, social factors, reading books, quality of life, PedsQL questionnaire.

(For citation: Vikhareva Elena G., Vinarsky Irina V., Khan Maya A., Tretyakova Tatyana V., Chernikov Vladislav V. Relation Between Reading and Quality of Life of Adolescents: Results of Cohort Cross-Sectional Sequential Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 263–267. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1563)

В последние десятилетия исследование качества жизни стали широко использовать в здравоохранении, оно является практически обязательным компонентом клинических и медико-социальных исследований. Определение качества жизни становится способом оценки интегральных особенностей человеческого существования [3–5]. Чрезвычайно важной задачей остается определение качества жизни подростков, в т.ч. в связи с субъективными характеристиками социальных условий жизни в период школьного обучения [6].

Большое значение в жизни человека имеет чтение. Регулярное чтение является залогом гармоничного развития личности, а навыки осознанного чтения необходимы для развития мышления, памяти и внимания [7]. Влияет ли чтение книг на качество жизни человека? В общечеловеческом представлении — несомненно. «Книга, казалось бы, обычный предмет, изготовленный из древесины, но как же она может радикально влиять на душевное состояние любого человека», — так оценивает роль чтения книг писатель Ф. Искандер [8]. Однако, с научной точки зрения, это представление (формальное — гипотеза) требует проверки, подтверждения.

Целью нашего исследования было изучить влияние чтения книг подростками на качество их жизни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное одномоментное исследование последовательного типа.

Критерии соответствия

В исследование включали старших школьников — детей в возрасте от 13 до 18 лет.

Условия проведения

Исследование проводили в Ижевске и 24 районных центрах Удмуртии (Алнаши, Можга, Воткинск, Сарапул, Глазов, Кизнер, Кез, Шаркан, Белезино, Ува, Сюмси, Селты, Вавож, Грахово, Якшурбодья, М. Пурга, Грахово, Каракулино, Камбарка, Киясово, Красногорье, Дебесы, Яр, Завьялово) [9]. Исследование в Ижевске проведено на базе средних общеобразовательных школ №№ 11, 27, 56, 97, летних детских лагерей «Связист», «Березка», детской городской поликлиники № 2. В районных центрах исследование проведено в общеобразовательных школах. Оценка качества жизни детей выполнена однократно в каждом населенном пункте. Исследование проводилось в 2010–2013 гг.

Оценка качества жизни

Опрос подростков осуществляли путем интервьюирования в школах. Качество жизни изучали с помощью опросника PedsQLtm 4.0 [10]. Подростки отвечали на вопросы самостоятельно. Для каждого из них рассчитывали параметры физического (ФФ), эмоционального (ЭФ), социального (СФ) и школьного функционирования (ШФ), а также общий балл оценки качества жизни.

Анализ в подгруппах

Анализ результатов исследования выполнен в подгруппах, сформированных на основании отношения школьников к чтению книг и числа прочитанных книг. Всем детям было задано 2 вопроса. Первый вопрос:

«Любишь ты читать?» В качестве ответа было предложено выбрать один из двух вариантов: «да» или «нет». При ответе на второй вопрос (число прочитанных книг) учитывали предшествовавшие опросу 3 мес (лето). Опрашиваемые могли выбрать один из 5 возможных вариантов: 0, 1–3, 4–8, 9–12 или больше 12 книг. Дополнительно оценивали влияние чтения книг на качество жизни мальчиков и девочек.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии (протокол № 303 от 24.04.10 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Расчет объема репрезентативной выборки для когортного исследования был выполнен в лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей Научного центра здоровья детей (Москва) с помощью программы WinPepi v. 2.29 [11]. Определено, что необходимый объем выборки должен составить 4715 участников (рассчитано для выборки детей в возрасте от 2 до 18 лет).

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ выполняли при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели описывали с определением среднего арифметического и стандартного отклонения. Статистическую значимость различий количественных признаков определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения средних значений выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ. При значимом результате дисперсионного анализа применяли апостериорный тест множественного сравнения (LSD-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 2947 школьников в возрасте 13–18 лет, на момент проведения опроса посещавших средние общеобразовательные учреждения г. Ижевска и сельских районов Удмуртии. Средний возраст подростков изученной выборки составил $14,4 \pm 1,1$ года, из них было 1444 (49,0%) девочки; в сельской местности проживали 1435 (48,7%) подростков.

Основные результаты исследования

Из числа детей, принявших участие в исследовании, 2473 (83,9%) школьника обозначили свое отношение к чтению (ответили хотя бы на один из двух заданных вопросов). Положительно на вопрос «Любишь ты читать?» ответили 1044 (42,2%) подростка, отрицательно — 1429 (57,7%) человек. В группе «любителей книг» доля девочек была почти вдвое выше, чем в группе не любивших читать: 734 (70,3%) и 550 (38,5%) соответственно ($p = 0,001$).

На вопрос о числе прочитанных книг ответили 2315 (78,5%) школьников, из них не прочитали ни одной книги 249 (10,7%), прочитали от 1 до 3 книг 1377 (59,4%), 4–8 книг — 349 (15,0%), 9–12 книг — 126 (5,4%) детей. Больше 12 книг прочитали 214 (9,2%) человек.

На оба заданных вопроса («Любишь ты читать?» и о числе прочитанных книг) ответили 2152 (73,0%)

школьника. На вопрос о любви к чтению положительно ответили 849 (39,5%) детей. Из них не прочитали за лето ни одной книги только 2 (0,2%) школьника, прочитали 1–3 книги — 336 (39,5%), 4–8 книг — 211 (24,8%), 8–12 книг — 102 (12,0%), больше 12 — 198 (23,3%) подростков. Отрицательно ответили на вопрос «Любишь ты читать?» 1303 (60,5%) подростка, из них не читали летом 243 (18,6%) ребенка, прочли 1–3 книги 927 (71,1%), 4–8 книг — 112 (8,5%), 9–12 книг — 21 (1,6%) школьник. Прочитавших больше 12 книг за лето в этой подгруппе не было. В группах детей, ответивших на оба вопроса, среди «любителей читать» преобладали девочки ($n = 586$, 69,0%), а в группе «не любящих чтение» преобладали мальчики ($n = 804$, 61,7%). Средний возраст подростков во всех подгруппах находился в диапазоне от $14,1 \pm 1,3$ до $14,6 \pm 1,6$ и значимо не различался ($p > 0,05$).

Анализ связи чтения книг с показателями качества жизни у подростков показал следующее. Старшие школьники, которые любят читать, имеют более низкие оценки ЭФ и более высокие — ШФ, чем их сверстники, отрицательно ответившие на вопрос об отношении к чтению.

Вместе с тем суммарная оценка качества жизни в сравниваемых группах не различалась (табл. 1).

Число прочитанных книг было связано с такими показателями качества жизни подростков, как ФФ и ШФ (табл. 2). При проведении апостериорных сравнений обнаружено, что наиболее высокие оценки указанных показателей качества жизни были в группе старших школьников, прочитавших более 12 книг ($p = 0,001$ при сравнении со значениями показателей в остальных группах).

Дополнительные результаты исследования

Анализ связи качества жизни с чтением книг у девочек показал, что любящие читать старшие школьницы имеют более высокие оценки по шкалам ФФ, СФ и ШФ. Мальчики, любящие читать, отличались более высокими оценками по шкалам качества жизни ФФ и ШФ и более низкими — по шкале СФ (табл. 3).

У девочек с более высокими оценками качества жизни было связано и число прочитанных книг: различия зафиксированы по всем шкалам, кроме ЭФ (табл. 4). У мальчиков связь между высокими оценками каче-

Таблица 1. Показатели качества жизни у школьников в возрасте 13–18 лет с разным отношением к чтению

Показатель	Любят читать, $n = 1044$	Не любят читать, $n = 1429$	p
ФФ, баллы	$80,5 \pm 12,5$	$80,8 \pm 12,8$	0,526
ЭФ, баллы	$65,9 \pm 17,0$	$68,4 \pm 16,0$	0,001
СФ, баллы	$84,7 \pm 13,4$	$85,2 \pm 13,3$	0,363
ШФ, баллы	$69,0 \pm 14,9$	$66,0 \pm 14,6$	0,001
Общий балл	$75,8 \pm 10,6$	$75,9 \pm 10,9$	0,777

Примечание (здесь и в табл. 2–5). ФФ — физическое функционирование, ЭФ — эмоциональное функционирование, СФ — социальное функционирование, ШФ — школьное функционирование.

Таблица 2. Показатели качества жизни подростков в возрасте 13–18 лет в зависимости от числа прочитанных книг

Показатели	Число прочитанных книг				$> 12, n = 214$	p
	0, $n = 249$	1–3, $n = 1377$	4–8, $n = 349$	9–12, $n = 126$		
ФФ, баллы	$80,7 \pm 12,8$	$81,0 \pm 12,5$	$81,0 \pm 12,6$	$78,2 \pm 13,6$	$85,0 \pm 10,2$	0,001
ЭФ, баллы	$68,5 \pm 15,4$	$67,4 \pm 16,4$	$66,4 \pm 16,2$	$66,7 \pm 15,4$	$69,0 \pm 18,3$	0,308
СФ, баллы	$84,4 \pm 14,3$	$84,9 \pm 13,5$	$84,3 \pm 13,0$	$87,4 \pm 10,7$	$85,2 \pm 15,5$	0,240
ШФ, баллы	$63,1 \pm 14,6$	$66,9 \pm 14,7$	$68,3 \pm 13,8$	$68,1 \pm 16,9$	$74,2 \pm 13,3$	0,001
Общий балл	$75,0 \pm 10,3$	$75,9 \pm 10,9$	$75,9 \pm 10,5$	$75,6 \pm 11,1$	$79,2 \pm 9,8$	0,001

Таблица 3. Гендерные особенности показателей качества жизни подростков в возрасте 13–18 лет в зависимости от любви к чтению

Показатели	Девочки			Мальчики		
	Любят читать, $n = 734$	Не любят читать, $n = 550$	p	Любят читать, $n = 310$	Не любят читать, $n = 879$	p
ФФ, баллы	$78,0 \pm 12,7$	$75,4 \pm 12,4$	0,001	$86,4 \pm 9,91$	$84,1 \pm 11,78$	0,011
ЭФ, баллы	$62,9 \pm 17,0$	$61,1 \pm 16,1$	0,365	$72,9 \pm 14,59$	$73,0 \pm 14,09$	0,904
СФ, баллы	$85,1 \pm 12,5$	$81,8 \pm 14,3$	0,001	$83,7 \pm 15,29$	$87,3 \pm 12,22$	0,001
ШФ, баллы	$68,4 \pm 14,9$	$63,8 \pm 13,8$	0,001	$70,2 \pm 14,96$	$67,2 \pm 14,88$	0,002
Общий балл	$74,2 \pm 10,5$	$71,3 \pm 10,7$	0,001	$79,4 \pm 10,15$	$78,8 \pm 9,90$	0,564

Таблица 4. Показатели качества жизни девочек в возрасте 13–18 лет в зависимости от числа прочитанных книг

Показатели	Число прочитанных книг					p
	0, n = 63	1–3, n = 624	4–8, n = 217	9–12, n = 104	> 12, n = 123	
ФФ, баллы	74,8 ± 10,9	75,2 ± 12,3	78,6 ± 12,8	76,0 ± 13,0	82,3 ± 10,0	0,001
ЭФ, баллы	56,6 ± 14,0	60,7 ± 16,1	61,8 ± 15,5	64,2 ± 15,0	66,0 ± 19,5	0,001
СФ, баллы	80,3 ± 15,1	82,6 ± 13,5	83,6 ± 12,9	87,0 ± 11,2	86,0 ± 14,0	0,001
ШФ, баллы	58,5 ± 17,4	64,5 ± 13,7	67,4 ± 13,6	67,7 ± 17,5	73,5 ± 11,0	0,001
Общий балл	68,5 ± 9,4	71,4 ± 10,5	73,8 ± 10,1	74,1 ± 11,1	77,5 ± 8,9	0,001

Таблица 5. Показатели качества жизни мальчиков в возрасте 13–18 лет в зависимости от числа прочитанных книг

Показатели	Число прочитанных книг					p
	0, n = 186	1–3, n = 753	4–8, n = 132	8–12, n = 22	> 12, n = 91	
ФФ, баллы	82,7 ± 12,8	85,8 ± 10,5	84,9 ± 11,4	88,6 ± 12,1	88,7 ± 9,5	0,001
ЭФ, баллы	72,5 ± 13,7	73,0 ± 14,5	73,9 ± 14,4	78,6 ± 10,9	73,1 ± 15,8	0,429
СФ, баллы	85,7 ± 13,8	86,7 ± 13,3	85,5 ± 13,2	89,6 ± 8,0	84,2 ± 17,4	0,308
ШФ, баллы	64,7 ± 13,2	68,8 ± 15,3	69,8 ± 14,2	69,8 ± 13,7	75,1 ± 16,0	0,001
Общий балл	77,4 ± 9,7	79,6 ± 9,8	79,5 ± 10,3	82,6 ± 8,2	81,5 ± 10,5	0,003

ства жизни и числом прочитанных книг продемонстрирована для оценок по шкалам ФФ и ШФ (табл. 5). При проведении апостериорных сравнений обнаружено, что наиболее высокие оценки по всем шкалам были зарегистрированы в группе подростков, прочитавших более 12 книг [при сравнении со значениями показателей в остальных группах во всех случаях $p < 0,05$ (диапазон от 0,018 до $< 0,001$)].

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Чтение книг связано с показателями качества жизни детей старшего школьного возраста: подростки, которые любят читать и читают много, имеют более высокие показатели качества жизни, чем их не читающие и не любящие читать сверстники.

Обсуждение основного результата исследования

Определение влияния социальных факторов на качество жизни детей представляется крайне важным. Подобные исследования ранее проводились неоднократно, в т.ч. и Республике Башкортостан [12, 13]. Однако связь чтения с качеством жизни старших школьников до сих пор оставалась неизученной.

Книги влияют на мышление человека, участвуют в формировании его характера. Книги формируют мировоззрение, ценности, убеждения, личную философию, и все это, несомненно, оказывает влияние на уровень жизни в целом. Однако это происходит только в том случае, если человек читает, и делает это с удовольствием. Любовь к книге формируется в детстве, и это подтверждается выводами из нашего исследования. Старшие школьники (мальчики и девочки), которые любят читать, имеют более высокий балл в аспекте «школьное функционирование», чем их не любящие читать сверстники. А девочки, кроме того, растут социально активными, лучше приспособленными к жизни, что нашло отражение

в оценках качества жизни по таким шкалам, как «социальное» и «физическое функционирование». Вместе с тем подростки, любящие читать, эмоционально более уязвимы, чем их ровесники, предпочитающие чтению книг другой досуг. Найти объяснение данному факту довольно сложно, но психологи считают, что от «образования возникают сомнения» [14]. Чем человек больше образован, тем больше его волнуют вечные вопросы человеческого бытия и сознания. Некоторые вопросы являются сложно-разрешимыми для подросткового возраста. Возникают сомнения в правильности выбранного решения данной проблемы. А когда сомневаешься, возникают эмоциональные переживания.

Показатель «число прочитанных книг» связан, прежде всего, с аспектом качества жизни «школьное функционирование». Данная закономерность установлена также у младших школьников [15–17]. Было установлено, что не читающие мальчики младшего школьного возраста имели более высокие оценки качества жизни по таким шкалам качества жизни, как «эмоциональное функционирование» и «социальное функционирование», чем их читающие ровесники. В подростковом возрасте мы не обнаружили данной закономерности. Для девочек старшего школьного возраста чтение книг является важным составляющим гармоничного развития личности: чем больше книг прочитано, тем более высокие оценки качества жизни по всем шкалам они демонстрируют.

Ограничения исследования

Большинство детей, которые приняли участие в исследовании, проживают в Октябрьском центральном районе города. В Ижевске 5 районов, которые отличаются развитием инфраструктуры и, возможно, социальным уровнем жителей. Кроме того, мы анализировали отношение подростков к чтению в летние месяцы. Нельзя исключать, что любящие читать (те, кто читал летом) и до лета отличались от тех, кто выбирал летом иной досуг (социальный статус

семей, отдых, помощь близким). Изучена связь качества жизни и чтения книг: для подтверждения влияния чтения на качество жизни необходимо проведение только проспективного исследования.

Дизайн проведенного исследования не позволяет однозначно судить о том, что первично из изученных факторов: чтение влияет на качество жизни или качество жизни — на потребность в чтении. Тем не менее обнаруженная положительная связь между чтением книг и качеством жизни может быть учтена в педагогической работе при составлении педагогических программ, в частности уроков здорового образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В жизни человека книга играет неоценимую роль. Она приходит к нам в раннем возрасте со сказками родителей. Для большей части подрастающего поко-

ления книга навсегда остается «вековой мудростью», а кто-то теряет эту глубокую связь. Мы изложили наше видение проблемы — связь качества жизни и чтения книг в жизни подростков. В ходе исследования было показано, что интеллектуально развитые подростки и любящие читать книги имеют более высокие показатели качества жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.Г. Вихарева <http://orcid.org/0000-0002-7202-0073>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев А.М. Психолого-педагогическая оценка качества жизни подростков // *Педагогика искусства*. — 2010. — № 2 — С. 121–129. [Abaev AM. Psychological-pedagogical estimation of the quality of the teenagers life. *Pedagogika iskusstva*. 2010;(2): 121–129. (In Russ).]
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М.: Союз педиатров России; 2010. 272 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Vinyarskaya IV. *Izuchenie kachestva zhizni v pediatrii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii. 2010. 272 p. (In Russ).]
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., и др. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — № 5 — С. 4–14. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Ilin AG, et al. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2013;(5):4–14. (In Russ).]
4. Verrips EG, Vogels T, Koopman HM, et al. Measuring health-related quality of life in a child population. *Eur J Public Health*. 1999; 9(3):188–193. doi: 10.1023/a:1008848218806.
5. Collier J, MacKinlay D, Phillips D. Norm values for the Generic Children's Quality of Life Measure (GCQ) from a large school-based sample. *Qual Life Res*. 2000;9(6):617–623. doi: 10.1023/a:1008915700210.
6. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Социальные инициативы педиатров по защите интересов и прав детей: история и современность // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — № 6 — С. 5–7. [Baranov AA, Albitsky VYu, Ustinova NV. Pediatricians' social initiatives for the protection of the interests and rights of children: the History and Contemporaneity. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2013;(6):5–7. (In Russ).]
7. Бабанский Ю.К., Слостенин В.А., Сорокин А.Н. *Педагогика*. — М.: Просвещение; 1988. 479 с. [Babanskii YuK, Slastenin VA, Sorokin AN. *Pedagogika*. Moscow: Prosveshchenie. 1988. 479 p. (In Russ).]
8. Искандер Ф.А. *Ласточкино гнездо. Проза. Поэзия. Публицистика*. — М.: Фортун Лимитед; 1999. 440 с. [Iskander FA. *Lastochkino gnezdo. Proza. Poeziya. Publitsistika*. Moscow: Fortuna Limited; 1999. 440 p. (In Russ).]
9. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Хан М.А., и др. Оценка качества жизни детей старшего школьного возраста в Удмуртской Республике // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2016. — Т. 24. — № 2 — С. 74–76. [Vikhareva EG, Viniarskaia IV, Khan MA, et al. About quality of life of children of senior school age in the Republic of Udmurtia. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med*. 2016;24(2):74–76. (In Russ).] doi: 10.1016/0869-866X-2016-24-2-74-76.

10. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: reliability and validity of the pediatric quality of Life Inventory™ Version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800–812. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006.
11. Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiol Perspect Innov*. 2004;1(1):6. doi: 10.1186/1742-5573-1-6.
12. Гатиятуллина Л.Р., Малиевский В.А., Винярская И.В., Коновалова Г.М. Качество жизни детей младшего школьного возраста в зависимости от социально-гигиенических условий жизни // *Современные проблемы науки и образования*. — 2014. — № 2 — С. 324. [Gatiyatullina LR, Malievskiy VA, Vinyarskaya IV, Kanovalova GM. Quality of life of children of primary school age, depending on the socio-hygienic living conditions. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;(2):324. (In Russ).]
13. Байтурина А.Т. Состояние здоровья и качество жизни детей подросткового возраста в Республике Башкортостан: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М.; 2008. 18 с. [Baiturina AT. *Sostoyanie zdorov'ya i kachestvo zhizni detei podrozkovogo vozrasta v Respublike Bashkortostan*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 18 p. (In Russ).]
14. Андреева Г.М. *Социальная психология*. — М.: Аспект Пресс; 1999. 375 с. [Andreeva GM. *Sotsial'naya psikhologiya*. Moscow: Aspekt Press; 1999. 375 p. (In Russ).]
15. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Наумова Т.А., и др. Социально-познавательные факторы и качество жизни младших школьников // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 5 — С. 73. [Vikhareva EG, Vinyarskaya IV, Naumova TA, et al. The social-cognitive factors and the quality of life of schoolchildren. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):73. (In Russ).]
16. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Наумова Т.А., и др. Влияние социального окружения на показатели качества жизни детей младшего школьного возраста // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 5 — С. 72. [Vikhareva EG, Vinyarskaya IV, Naumova TA, et al. The effect of the social environment on the quality of life of children of primary school age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):72. (In Russ).]
17. Вихарева Е.Г., Винярская И.В., Хан М.А., и др. Региональные нормативы качества жизни младших школьников в Удмуртской Республике // *Российский педиатрический журнал*. — 2014. — Т. 17. — № 6 — С. 36–39. [Vikhareva EG, Vinyarskaya IV, Khan MA, et al. Regional standards of the quality of life of younger schoolchildren in the Udmurt Republic. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2014;17(6):36–39. (In Russ).]

Е.И. Данилова, О.Ю. Трусова, А.Н. Рошупкин, З.А. Ветеркова, Е.И. Головачёва, Т.Н. Игнатова

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: проспективное исследование по типу «случай-контроль»

Контактная информация:

Данилова Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ОрГМУ

Адрес: 460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6, e-mail: danilowa@list.ru

Статья поступила: 19.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Атопический дерматит (АтД) остается важной проблемой, значимость которой определяется ростом заболеваемости, хроническим, рецидивирующим течением болезни и недостаточной эффективностью терапии. **Цель исследования:** изучить клиническую эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля при комплексном лечении АтД у детей. **Методы:** в проспективное исследование по типу «случай-контроль» включали детей в возрасте от 3 до 11 лет, госпитализированных в стационар со среднетяжелым АтД. **Результаты:** 20 пациентов, участвовавших в исследовании, в дополнение к базисной терапии получали энтеросорбент, другие 20 — только базисную терапию. Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести АтД по шкале SCORAD. Кожные проявления АтД в основной группе были купированы в среднем за $3,4 \pm 1,2$, в контрольной — за $4,7 \pm 1,5$ сут ($p < 0,001$); зуд кожи — за $4,0 \pm 0,9$ и $6,8 \pm 1,4$ сут ($p < 0,001$), сухость кожи — за $9,8 \pm 1,1$ и $12,3 \pm 1,6$ сут соответственно ($p < 0,001$). **Заключение:** добавление энтеросорбента, содержащего пектин, инулин и экстракт фенхеля, к базисной терапии среднетяжелого АтД позволяет быстрее купировать клинические проявления обострения аллергического процесса.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, энтеросорбенты.

(Для цитирования: Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Рошупкин А. Н., Ветеркова З. А., Головачёва Е. И., Игнатова Т. Н. Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: проспективное исследование по типу «случай-контроль». Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 268–272. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1564)

ОБОСНОВАНИЕ

В последнее десятилетие отмечается резкое увеличение распространенности аллергических заболеваний: в некоторых странах они диагностируются у 30% населения [1]. В России распространенность атопического

дерматита (АтД) составляет от 5,2 до 15,5 случаев на 100 тыс. детского населения [1, 2].

По современным представлениям, АтД — мультифакториальное заболевание, формирование которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного

Elena I. Danilova, Oksana Yu. Trusova, Anton N. Roschupkin, Zinaida A. Veterkova, Ekaterina I. Golovacheva, Tatiana N. Ignatova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Efficacy of Enterosorbent Based on Pectin, Inulin and Fennel Extract in Treating Children with Atopic Dermatitis: «Case-Control» Prospective Study

Background: Atopic dermatitis (AD) is an important issue, significance of which is determined by the incidence increase, chronic, relapsing course of the disease, and poor treatment efficacy. **Objective:** Our aim was to study clinical efficacy of enterosorbent based on pectin, inulin and fennel extract in combined AD treatment in children. **Methods:** «Case-control» prospective study included children from 3 to 11 years admitted to hospital with moderate AD. **Results:** 20 patients included in the study took enterosorbent in addition to the basic therapy, 20 patients had only basic therapy. Compared groups were matched by sex, age, and AD severity by SCORAD scale. Cutaneous AD manifestations in the main group were arrested average over the period of 3.4 ± 1.2 days, in the control group — of 4.7 ± 1.5 days ($p < 0.001$), skin itch — of 4.0 ± 0.9 and 6.8 ± 1.4 days ($p < 0.001$), skin dryness — of 9.8 ± 1.1 and 12.3 ± 1.6 days, respectively ($p < 0.001$). **Conclusion:** Adding enterosorbent containing pectin, inulin and fennel extract to the basic therapy of moderate AD makes it easier to arrest the clinical manifestations of an acute allergic process.

Key words: children, atopic dermatitis, enterosorbents.

(For citation: Danilova Elena I., Trusova Oksana Yu., Roschupkin Anton N., Veterkova Zinaida A., Golovacheva Ekaterina I., Ignatova Tatiana N. Efficacy of Enterosorbent Based on Pectin, Inulin and Fennel Extract in Treating Children with Atopic Dermatitis: «Case-Control» Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 268–272. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1564)

ответа [3]. В реализации наследственной предрасположенности к развитию АтД патогенетическое значение имеют высокий уровень антигенной нагрузки на плод, связанный с патологическим течением беременности и родов, нарушения нутритивного статуса матери во время беременности и кормления грудью, позднее прикладывание к груди с ранним переводом на искусственное вскармливание, раннее введение в рацион прикорма и продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [3, 4]. Несомненна роль и таких факторов, как частые вирусные и паразитарные инфекции, наличие очагов хронической инфекции у детей, функциональные нарушения нервной системы, психозомоциональные расстройства, нейрососудистые нарушения, аллергические заболевания, нерациональное питание в более старшем возрасте, различные интоксикации [5].

Существенными факторами риска АтД являются также нарушения экологии и микроокружения ребенка [4]. Значение имеет органическая и функциональная патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ферментопатии, хеликобактерная инфекция, нарушения микробиоценоза кишечника. Возникающие при этом нарушения вызывают повреждения пищеварительного барьера слизистой оболочки ЖКТ, что приводит к увеличению проницаемости слизистой оболочки для аллергенов, их усиленному всасыванию, развитию сенсибилизации и реализации аллергического воспаления в коже [5]. Способствует этим процессам также и дисбиоз кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника играет важнейшую роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в случае формирования атопии [6].

Выведение аллергенов и продуктов аллергической реакции из организма является одним из основных мероприятий, рекомендованных при терапии детей с АтД, особенно при осложненном течении заболевания, быстрой манифестации процесса и раннем поступлении больного ребенка в клинику [7, 8]. С этой целью часто прибегают к энтеросорбции — методу лечения, основанному на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, накапливающиеся в просвете ЖКТ. Более того, на фоне энтеросорбции происходит повышение функциональной активности клеточного и гуморального иммунитета, увеличивается число Т лимфоцитов, уменьшается степень выраженности эозинофилии, снижается содержание циркулирующих иммунных комплексов, уменьшаются зуд кожного покрова и отек, а также снижаются частота и тяжесть приступов бронхиальной астмы [4].

Энтеросорбенты — препараты медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ и способные связывать экзо- и эндогенные вещества путем адсорбции, ионообмена или комплексообразования. Существенным является то, что сорбенты влияют на адсорбцию токсинов [6], что дополняет терапевтический эффект энтеросорбента при его применении у пациентов с АтД. Основными показаниями к применению энтеросорбентов у детей, страдающих АтД, являются: обострение течения основного заболевания, наличие сопутствующей патологии органов ЖКТ, среднетяжелое и тяжелое течение АтД с выраженной интоксикацией [6].

Целью нашего исследования было изучить клиническую эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля при комплексном лечении детей с АтД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование с дизайном «случай-контроль». Распределение по группам осуществляли в соответствии с порядком поступления в стационар. Первый и последующие пациенты с нечетными порядковыми номерами включались в группу «Базисная терапия + энтеросорбент», пациенты с четными порядковыми номерами — в группу базисной терапии.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- ранее подтвержденный диагноз АтД средней степени тяжести (индекс SCORAD — не менее 30 баллов [9]);
- возраст от 3 до 11 лет;
- комплаентные, по мнению исследователей, родители детей с АтД.

Критерии не включения:

- непереносимость отдельных компонентов препарата (энтеросорбента) в анамнезе;
- аллергические реакции на растения семейства зонтичных (в связи с возможной аллергией на экстракт семян фенхеля), а также яблоки, пыльцу березы, пыльцу полыни (в связи с возможной перекрестной аллергией на пектин, выделяемый из яблок);
- тяжелые психические, неврологические, эндокринологические, сердечно-сосудистые, печеночные и почечные заболевания в анамнезе;
- хронические инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ и т. п.);
- острая стадия любого сопутствующего заболевания;
- участие в другом клиническом исследовании;
- невозможность или нежелание родителей дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение условий его протокола.

Условия проведения

Исследование проведено на базе соматического и гастроэнтерологического отделения ГKB № 6 г. Оренбурга в период с марта по апрель 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем детям, включенным в исследование, после первого осмотра была назначена базисная терапия, включавшая лоратадин в соответствующей возрасту дозировке (согласно инструкции по применению препарата), местные глюкокортикостероиды — мометазон 0,1% (мазь), элиминационную диету, гипоаллергенный режим.

Детям основной группы помимо базисной терапии назначали энтеросорбент на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в течение 14 сут, по 3 саше/сут. Содержимое саше перед приемом растворяли в 50–75 мл воды.

«Комплекс с пектином ЖИДКИЙ УГОЛЬ для детей» зарегистрирован как биологически активная добавка к пище. В его составе — натуральный яблочный пектин, инулин и экстракт фенхеля (табл. 1). Компоненты комплекса обладают комбинированным действием: пектин сорбирует и удаляет из организма вредные вещества (в т.ч. аллергены), инулин улучшает перистальтику ЖКТ и является пребиотиком, а экстракт фенхеля уменьшает газообразование. Пектин представляет собой природный полимер. Растворяясь в воде, пектиновые волокна набухают и образуют пространственную губчатую структуру. При движении по ЖКТ такая «пектиновая губка» собирает в ячейки вредные вещества (вне зависимости от их размера), токсины, аллергены, а также отравляющие про-

Таблица 1. Активные компоненты энтеросорбента и их дозирование для ежедневного приема

Активные вещества	Содержание в 3 саше, г	Вспомогательные вещества
Пектин*	1,5	Декстроза моногидрат
Инулин*	0,3	Антислёживающий агент — диоксид кремния аморфный
Экстракт семян фенхеля	0,3	-

Примечание. * — 18% от суточной потребности в пищевых волокнах для детей старше 3-х лет, согласно МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [10].

дукты метаболизма. Инулин, будучи пищевым волокном, улучшает продвижение пектина по ЖКТ и ускоряет выведение вредных веществ из организма. Немаловажно и другое свойство инулина: в нижних отделах кишечника он выступает в качестве питательного субстрата для лакто- и бифидобактерий. При этом инулин действует избирательно и не стимулирует рост патогенной микрофлоры [6].

Исходы исследования

Эффективность терапии оценивали по степени выраженности кожных проявлений АтД в соответствии со значениями индекса SCORAD, рекомендованного Европейской рабочей группой по АтД [7]. Индекс включает оценку распространенности высыпаний, характер сыпи (эритема, отек, мокнутие, эскориации, лихенификации, а также сухость и выраженность субъективных симптомов — зуд, обусловленная АтД бессонница) за прошедшие 4 нед от начала лечения. Общую оценку по шкале SCORAD рассчитывали по формуле:

$$A/5 + 7B/2 + C,$$

где А — показатель распространенности кожного процесса в единицах площади пораженной кожи (% от общей площади поверхности тела), рассчитанный по правилу «девятки»; В — показатель интенсивности клинических проявлений, рассчитанный для 6 признаков болезни (эритема, отек/папулы, корки/мокнутие, эскориации, лихенификация, сухость кожи) с оценкой от 0 до 3 баллов (0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко); С — показатель выраженности зуда кожного покрова и нарушений сна, определенный по шкале-линейке: пациенту или его родителям предлагалось указать значение в пределах десятисантиметровой линейки, соответствующее, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушений сна, в среднем за последние 3 сут (сумма баллов может варьировать от 0 до 20). Возможный диапазон суммы баллов по шкале SCORAD составляет от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления АтД). При значении индекса SCORAD до 20 баллов течение АтД определяют как легкое, от 20 до 40 баллов — как средней тяжести, выше 40 баллов — как тяжелое. Также оценку эффективности терапии проводили по длительности купирования гастроэнтерологических проявлений и лабораторным данным (эозинофилия в клиническом анализе крови) до и после лечения.

Планируемая и фактически осуществленная продолжительность исследования составила 1 мес непрерывного наблюдения каждого пациента. Для оценки эффекта от проводимой терапии осмотры проводили ежедневно.

Этическая экспертиза

Протокол исследования на одобрение в этический комитет не подавался. Включение пациентов в исследование осуществлялось после получения письменного согласия их родителей/официальных представителей.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проведения статистического анализа в нашем исследовании были применены программы STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). В статистическом анализе были использованы следующие форматы описания количественных данных: общее число детей, доля детей (%), средняя продолжительность заболевания и время купирования симптомов (сут). При анализе данных были использованы *t*-критерий Стьюдента для парных выборок и критерий МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование включены 40 детей с АтД средней степени тяжести в возрасте от 3 до 11 лет (табл. 2).

В исследование были включены только дети со среднетяжелым вариантом течения АтД с распространенным поражением типичной локализации (средняя площадь поражения кожи — 33,5%), умеренным или сильным кожным зудом, нарушающим сон ребенка, воспалительной реакцией кожи (значительная гиперемия, экссудация или

Таблица 2. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	1-я группа, основная, n = 20	2-я группа, сравнения, n = 20	p
Возраст, лет • 3–6, абс. (%) • 7–9, абс. (%) • 10–11, абс. (%)	8,5 ± 1,1 4 (20) 9 (45) 7 (35)	8,4 ± 0,9 3 (15) 11 (55) 6 (30)	> 0,05
Пол (ж/м), абс.	11/9	12/8	0,010
Индекс SCORAD, баллы	34,4 ± 1,7	34,4 ± 1,7	> 0,05

Примечание. 1-я группа — базисная терапия + энтеросорбент; 2-я группа — только базисная терапия.

лихенизация, множественные расчесы) и наличием обострений 3–4 раза в год.

При клиническом исследовании до начала лечения у 26 (65%) детей нами была выявлена сопутствующая органическая и функциональная патология ЖКТ. Абдоминальный синдром разной степени выраженности был установлен у 26 (65%) больных АтД. У 22 (55%) детей отмечались симптомы желудочной диспепсии, которые проявлялись изжогой, кислой отрыжкой, рвотой кислым содержимым, болью в эпигастральной области. Так, наиболее часто встречались: отрыжка — у 2 (5%), изжога — у 4 (10%), тошнота — у 10 (25%) пациентов. Симптомы кишечной диспепсии, такие как метеоризм, запоры и жидкий стул, присутствовали у 14 (35%), 6 (15%) и 2 (5%) больных соответственно. В 34 (85%) случаях наблюдался дисбиоз кишечника.

Согласно результатам клинического анализа крови, эозинофилия выявлена у 24 (60%) участников исследования.

Основные результаты исследования

На фоне комплексного лечения (базисная терапия + энтеросорбент) отмечалось уменьшение времени, необходимого для купирования основных клинических проявлений АтД, в сравнении с контрольной группой, получавшей только базисную терапию.

Так, значимые различия между группами зафиксированы в отношении длительности купирования кожных проявлений:

- в основной группе для купирования гиперемии требовалось в среднем $3,4 \pm 1,2$ сут, в то время как в контрольной — $4,7 \pm 1,5$ сут ($p = 0,004$);
- средняя продолжительность зуда кожи составила в основной группе $4,0 \pm 0,9$, в контрольной — $6,8 \pm 1,4$ сут ($p < 0,001$).
- сухость кожи уменьшалась за $9,8 \pm 1,1$ и $12,3 \pm 1,6$ сут соответственно ($p < 0,001$).

В основной группе зарегистрировано более выраженное снижение степени тяжести симптомов АтД по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Через 2 нед от начала лечения площадь поражения снизилась в 3 раза в основной группе, тогда как в контрольной — только в 2 раза.

После курса терапии более быстрая нормализация гастроэнтерологических нарушений отмечалась в первой группе пациентов, получавших базисную терапию АтД в комплексе с энтеросорбентом, содержащим пектин, инулин и экстракт фенхеля. Нормализация стула у детей, страдающих запорами, зафиксирована на $5,2 \pm 0,23$ сут в основной группе и через $6,9 \pm 1,2$ сут — в контрольной ($p < 0,001$).

По результатам лечения, у пациентов, получавших комплексную терапию с энтеросорбентом, содержащим пектин, инулин и экстракт фенхеля, отмечено более быстрое и выраженное снижение числа эозинофилов в крови. К 14-м сут лечения наблюдалось уменьшение числа эозинофилов в крови как в основной группе, так и в группе сравнения ($p > 0,05$). Вместе с тем у пациентов, получавших энтеросорбент на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля, имело место уменьшение содержания эозинофилов в крови более чем в 3 раза по сравнению с пациентами группы сравнения (рис. 2).

Нежелательные явления

Во время лечения была отмечена высокая комплаентность пациентов к апробируемому энтеросорбенту.

Рис. 1. Динамика кожного синдрома и внекожных проявлений atopического дерматита по шкале SCORAD до и после лечения, %

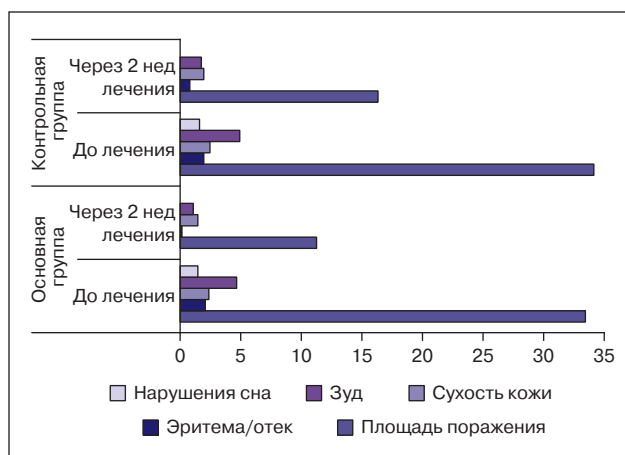
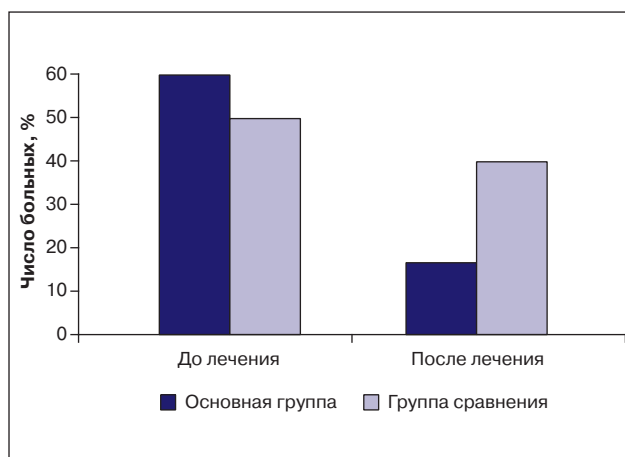


Рис. 2. Динамика числа пациентов с эозинофилией (%) до и после лечения



Наблюдалась его хорошая переносимость, побочных эффектов не зарегистрировано. Не отмечалось также и ухудшения течения основного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Подтверждена клиническая эффективность включения энтеросорбента на основе пектина, инулина, экстракта фенхеля в терапию детей с АтД средней степени тяжести. Отмечено более выраженное снижение клинических проявлений АтД (уменьшение гиперемии, зуда и сухости кожи, снижение степени эозинофилии) в сравнении с пациентами контрольной группы. Все пациенты с АтД средней степени тяжести, получавшие комплексную терапию, достигли ремиссии, но у пациентов, которые получали энтеросорбент на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля, скорость наступления эффекта была все-таки выше.

Обсуждение основного результата исследования

Применение энтеросорбентов в базисной терапии АтД остается актуальным, что подтверждено данными исследований [11–13]. Т.А. Филатова в своей работе [6] сообщает о возможности использования энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля для лечения пищевой аллергии у детей. Полученные при

проведении нашего исследования результаты показали, что комбинированная терапия обеспечивает лучшую эффективность лечения. Быстрое разрешение кожного процесса, нормализация показателей крови (снижение эозинофилии), а также восстановление функциональных нарушений со стороны ЖКТ (купирование запоров) позволяют рекомендовать «Комплекс с пектином ЖИДКИЙ УГОЛЬ для детей» при терапии АтД. Механизм лечебного воздействия энтеросорбента при АтД определяется сорбцией пищевых аллергенов, эндотоксинов различной природы, улучшением перистальтики кишечника, а также нормализацией микробиоценоза кишечника, поскольку инулин является питательным субстратом для лакто- и бифидобактерий.

Ограничения исследования

Возможно, при увеличении выборки размер наблюдаемого эффекта будет отличаться от приведенного в данной статье. Также увеличение размера выборки могло бы оказать влияние на результаты оценки безопасности изучаемого комплекса. В настоящем исследовании в качестве субъектов рассматривались только дети с АтД средней степени тяжести. Возможно также, что при включении в исследование групп детей с легким или тяже-

лым АтД клинический эффект терапии будет отличаться от зарегистрированного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энтеросорбция является эффективным и безопасным методом комплексной терапии АтД у детей. Она позволяет в более короткие сроки купировать обострение аллергического процесса, существенно улучшить течение основного заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке ЗАО «АКВИОН».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.И. Данилова <http://orcid.org/0000-0003-0910-6525>

О.Ю. Трусова <http://orcid.org/0000-0002-5267-7422>

А.Н. Рощупкин <http://orcid.org/0000-0002-9150-3695>

З.А. Ветеркова <http://orcid.org/0000-0002-5728-9998>

Е.И. Головачёва <http://orcid.org/0000-0002-2842-8012>

Т.Н. Игнатова <http://orcid.org/0000-0001-7210-5694>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунопатология. Национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2009. — 649 с. [Allergologiya i immunopatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by R.M. Khaitov. Moscow: GEOTAR-MED; 2009. 649 p. (In Russ).]
2. Львов А.Н., Иванов С.В., Миченко А.В. Атопический дерматит и психические расстройства: психосоматические соотношения // *Лечащий врач*. — 2009. — № 10. — С. 9–14. [L'vov AN, Ivanov SV, Michenko AV. Atopicheskii dermatit i psikhicheskie rasstroistva: psikhosomaticheskie sootnosheniya. *Practitioner*. 2009;(10):9–14. (In Russ).]
3. Kay B. Modulation of inflammation in allergic disease. *Allergy Clin Immunol Int*. 2004;16(5):206–210. doi: 10.1027/0838-1925.16.5.206.
4. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. — М.; 2000. — 75 с. [Atopicheskii dermatit u detei: diagnostika, lechenie, profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. Moscow; 2000. 75 p. (In Russ).]
5. Смирнова Г.И. Современная концепция атопического дерматита у детей. — М.; 2006. — 132 с. [Smirnova GI. Sovremennaya kontsepsiya atopicheskogo dermatita u detei. Moscow; 2006. 132 p. (In Russ).]
6. Филатова Т.А. Возможности энтеросорбентов при аллергических заболеваниях у детей // *Практика педиатра*. — 2016. — № 2. — С. 14–16. [Filatova TA. Vozmozhnosti enterosorbentov pri allergicheskikh zabolevaniyakh u detei. *Praktika pediatria*. 2016;(2):14–16. (In Russ).]
7. Смирнова Г.И. Энтеросорбция в лечении атопического дерматита // *Лечащий врач*. — 2009. — № 1. — С. 16–21. [Smirnova GI. Enterosorbtsiya v lechenii atopicheskogo dermatita. *Practitioner*. 2009;(1):16–21. (In Russ).]
8. Edwards A. Mechanisms of allergic disease. In: *The Year in Allergy 2003*. S. Holgate, S. Arshad, editors. Oxford; 2003. p. 83–100.
9. Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1337–1347. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.008.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации Минздрава РФ. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2008. 38 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow: Federal center of hygiene and epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2008. 38 p. (In Russ).]
11. Маруденко Е.Э. Совершенствование методов терапии атопического дерматита у детей дошкольного возраста, страдающих диспанккреатизмом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2003. 29 с. [Marudenko EE. Sovershenstvovanie metodov terapii atopicheskogo dermatita u detei doshkol'nogo vozrasta, stradayushchikh dispankreatizmom. [dissertation abstract] Moscow; 2003. 29 p. (In Russ).]
12. smecta.info [Интернет]. Применение энтеросорбентов при атопическом дерматите у детей. [Primenenie enterosorbentov pri atopicheskom dermatite u detei (In Russ).] Доступно по: <http://smecta.info/specialist/primenenie-enterosorbentov-pri-atopicheskom-dermatite-u-detei/> Ссылка активна на 05.05.2016.
13. Охотникова Е.Н., Гладуш И.Ю., Иванова Т.П. и др. Использование энтеросорбента «Белый уголь» при аллергических заболеваниях у детей: результаты собственных исследований // *Современная педиатрия*. — 2009. — №4(26). — С. 39. [Okhotnikova EN, Gladush IYu, Ivanova TP, et al. Application of enterosorbent «white carbons» in children with allergic disease: results of own researches. *Sovremennaya pediatriya*. 2009;(4(26)):39. (In Russ).]

В.Е. Мухин¹, Д.А. Праулова¹, Л.Л. Панкратьева¹, О.И. Милева², А.Г. Румянцев¹, Н.Н. Володин¹¹ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация² Городская больница № 24 (Филиал № 2), Москва, Российская Федерация

Экспрессия Fc-гамма рецепторов нейтрофилов у недоношенных детей различного гестационного возраста

Контактная информация:

Мухин Владимир Евгеньевич, младший научный сотрудник отдела неонатологии ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, e-mail: muhin.vldmr@gmail.com

Статья поступила: 19.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Недоношенные дети отличаются высоким риском развития бактериальных инфекций, чему способствует незрелость их иммунной системы. **Цель исследования:** изучить экспрессию нейтрофилами Fc-гамма рецепторов и возможность ее модуляции у недоношенных новорожденных (с низкой, НМТ, очень низкой, ОНМТ, и экстремально низкой, ЭНМТ, массой тела) с бактериальной инфекцией. **Методы:** исследовали образцы пуповинной крови, а также периферической венозной крови новорожденных, взятые на 28–30-е сут жизни. Методом проточной цитофлуориметрии определяли уровень поверхностной экспрессии нейтрофилами Fc-гамма рецепторов (CD64, CD32, CD16), фагоцитарную активность и кислородный взрыв гранулоцитов, стимулированных флуоресцентно меченными *Escherichia coli*. **Результаты:** исследованы образцы крови 10 доношенных, 20 недоношенных с НМТ, 18 недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ. Экспрессия CD64 у недоношенных при рождении была выше, чем у доношенных детей, и составила 6,0 (5,3; 9,8), 7,1 (5,1; 11,5) и 4,27 (2,4; 5,8) MFI соответственно ($p = 0,013$). Экспрессия CD16 у недоношенных, напротив, была ниже: 99,7 (71,3; 126,0) и 80,9 (58,7; 114,8) и 125,3 (95,5; 144,1) MFI соответственно ($p = 0,021$). К концу 1-го мес жизни у недоношенных новорожденных экспрессия CD16 нейтрофилами периферической крови увеличилась до 126,6 (110,1; 129,0) MFI у детей с ОНТ и до 118,5 (99,5; 132,2) MFI — у детей с ОНМТ/ЭНМТ. Экспрессия CD32 в сравниваемых группах не различалась. Установлена корреляция между интенсивностью кислородного взрыва нейтрофилов и гестационным возрастом ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Культивирование нейтрофилов недоношенных в присутствии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) приводит к 2,4–5-кратному повышению экспрессии CD16, CD32 и усилению кислородного взрыва. **Заключение:** недоношенные новорожденные характеризуются дисрегуляцией экспрессии Fc-гамма рецепторов и функциональной недостаточностью нейтрофилов. Г-КСФ модулирует экспрессию CD16 и CD32 на поверхности нейтрофилов и усиливает кислородный взрыв в них.

Ключевые слова: недоношенные, Fc-гамма рецепторы, фагоцитоз, кислородный взрыв, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

(Для цитирования: Мухин В. Е., Праулова Д. А., Панкратьева Л. Л., Милева О. И., Румянцев А. Г., Володин Н. Н. Экспрессия Fc-гамма рецепторов нейтрофилов у недоношенных детей различного гестационного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 273–278. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1565)

Vladimir E. Mukhin¹, Daria A. Praulova¹, Lyudmila L. Pankratyeva¹, Olga I. Mileva², Alexander G. Romyantsev¹, Nikolay N. Volodin¹¹ Dmitry Rogachev Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation² Municipal Hospital No. 24 (Branch No. 2), Moscow, Russian Federation

Expression of Fc-Gamma Receptors of Neutrophils in Preterm Infants of Different Gestational Age

Background: Premature infants have a high risk of bacterial infections facilitated by the immaturity of their immune system. **Objective:** Our aim was to study the expression of Fc-gamma receptors of neutrophils and the possibility of its modulation in preterm infants (with a low, LBW, very low, VLBW and extremely low, ELBW, birth weight) with bacterial infection. **Methods:** We examined cord blood samples, as well as peripheral venous blood samples of newborns taken at 28–30th day of life. The flow cytometry method was used to determine the level of surface expression of Fc-gamma receptors by neutrophils (CD64, CD32, CD16), phagocytic activity and oxygen burst of granulocytes stimulated with fluorescently labelled *Escherichia coli*. **Results:** We examined blood samples of 10 full-term infants, 20 preterm infants with LBW, 18 preterm infants with VLBW and ELBW. CD64 expression in preterm infants at birth was higher than in full-term children and made 6.0 (5.3; 9.8), 7.1 (5.1; 11.5), and 4.27 (2.4; 5.8) MFI respectively ($p = 0.013$). CD16 expression in preterm infants, in contrast, was lower: 99.7 (71.3; 126.0) and 80.9 (58.7; 114.8), and 125.3 (95.5; 144.1) MFI respectively ($p = 0.021$). By the end of the 1st month of life, CD16 expression of peripheral blood neutrophils in preterm infants increased to 126.6 (110.1; 129.0) MFI in children with LBW and to 118.5 (99.5; 132.2) MFI — in children with VLBW/ELBW. CD32 expression in compared groups did not differ. A correlation between the intensity of the oxygen burst of neutrophils and gestational age was established ($r = 0.67$; $p < 0.001$). Neutrophil culture of preterm infants in the presence of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) results in a 2.4–5-fold increase in CD16, CD32 expression and enhancement of oxygen burst. **Conclusion:** Preterm infants are characterized by deregulated expression of Fc-gamma receptors and functional impairment of neutrophils. G-CSF modulates the expression of CD16 and CD32 on the surface of neutrophils and enhances the oxygen burst in them.

Key words: preterm infants, Fc-gamma receptors, phagocytosis, oxygen burst, granulocyte colony stimulating factor.

(For citation: Mukhin Vladimir E., Praulova Daria A., Pankratyeva Lyudmila L., Mileva Olga I., Romyantsev Alexander G., Volodin Nikolay N. Expression of Fc-Gamma Receptors of Neutrophils in Preterm Infants of Different Gestational Age. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 273–278. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1565)

ОБОСНОВАНИЕ

Риск развития тяжелых бактериальных инфекций у глубоко недоношенных детей значительно выше по сравнению с более зрелыми по сроку гестации новорожденными [1]. В то же время незрелость иммунной системы у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) может быть фактором, определяющим неэффективность подходов к профилактике и терапии неонатального сепсиса, применяемых у доношенных детей [2]. Снижение частоты развития септических осложнений у детей с ОНМТ и ЭНМТ приобретает особую важность, учитывая высокую вероятность развития инвалидизирующих состояний, ассоциированных с неонатальной инфекцией [3, 4].

Состояние системы иммунобиологического надзора организма предполагает согласованную работу огромного числа ее компонентов, включая иммуноглобулины, систему комплемента и функциональные цитотоксические фагоциты. Результаты ограниченного числа исследований свидетельствуют о том, что большая часть составляющих указанной выше системы неактивна у детей с ОНМТ и ЭНМТ в той же степени, что и у доношенных новорожденных, детей младшего и старшего возраста и взрослых [5–7].

Иммуноглобулины являются ключевыми молекулами, обеспечивающими защиту от микробной инфекции [8]. Связывание иммуноглобулинов с поверхностными клеточными рецепторами улучшает элиминацию бактерий функционально активными полиморфноядерными лейкоцитами [9]. Участок антитела Fc взаимодействует с различными Fc-рецепторами и лигандами, которые опосредуют эффекторные функции клеток иммунной системы. Это семейство рецепторов объединяет Fc-gamma RI (CD64), включающий изоформы Fc-gamma RIa, Fc-gamma RIb и Fc-gamma RIc; Fc-gamma RII (CD32), включающий изоформы Fc-gamma RIIa, Fc-gamma RIIb (в т.ч. Fc-gamma RIIb-1 и Fc-gamma RIIb-2) и Fc-gamma RIIC; и Fc-gamma RIII (CD16), включающий изоформы Fc-gamma RIIIa и Fc-gamma RIIIb [10]. Известно, что Fc-gamma рецепторы имеют внеклеточный домен, опосредующий взаимодействие с Fc, мембраносвязанным участком и внутриклеточным доменом, который может опосредовать некоторые сигнальные события внутри клетки. Эти рецепторы экспрессируются в различных иммунных клетках, в т.ч. в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, дендритных клетках, эозинофилах, тучных клетках, тромбоцитах, В клетках, больших гранулярных лимфоцитах, клетках Лангерганса, натуральных киллерах (NK) и Т клетках. Образование комплекса Fc/Fc-gamma-R обеспечивает взаимодействие этих эффекторных клеток с антигенами, что обычно приводит к проведению сигнала в клетках и важным последующим иммунным реакциям, таким как высвобождение медиаторов воспаления, активация В клеток, эндцитоз, фагоцитоз и антителозависимая клеточная цитотоксичность. Способность опосредовать фаготоксическую эффекторную функцию служит потенциальным механизмом, при помощи которого антитела реализуют противoinфекционную защиту [10].

Различные подклассы IgG обладают разным сродством к Fc-gamma рецепторам. Обычно IgG₁ и IgG₃ связываются с рецепторами значительно лучше, чем IgG₂ и IgG₄. Внеклеточные домены Fc-gamma RIIIa и Fc-gamma RIIIb идентичны на 96%, однако Fc-gamma RIIIb не имеет внутриклеточного сигнального домена. Кроме того, поскольку Fc-gamma RI, Fc-gamma RIIa/c и Fc-gamma RIIIa являются положительными регуляторами активации, запускаемой иммунным комплексом, они характе-

ризуются наличием внутриклеточного домена, в состав которого входит иммунорецепторный тирозинзависимый активационный мотив (ITAM), Fc-gamma RIIb имеет в своем составе иммунорецепторный тирозинзависимый ингибиторный мотив (ITIM) и поэтому является ингибитором. Таким образом, первые рецепторы относятся к активирующим рецепторам, а Fc-gamma RIIb — к ингибирующим [11].

Известно, что в неонатологической практике применение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) показало высокую эффективность как в качестве стратегии профилактики, так и адъювантной терапии неонатального сепсиса [1]. Однако исследование эффективности препаратов ИГВВ среди недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ не продемонстрировало статистически значимых различий в частоте развития нозокомиального сепсиса в сравнении с контрольной группой [12, 13].

Таким образом, дисрегуляция экспрессии Fc-gamma рецепторов на нейтрофилах недоношенных новорожденных может быть ключевым фактором, определяющим неэффективность адъювантной терапии бактериальной инфекции.

Целью нашего исследования было изучить экспрессию нейтрофилами Fc-gamma рецепторов и возможность ее модуляции у детей различного гестационного возраста с высоким риском развития бактериальной инфекции.

МЕТОДЫ

Условия проведения

Исследование выполнено в отделе неонатологии ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва на базе родильного дома Городской больницы № 24 (Филиал № 2) г. Москвы. Период проведения исследования — с ноября 2015 по март 2016 г.

Критерии соответствия

Роженицам, поступившим с началом родовой деятельности либо после стимуляции, было предложено принять участие в исследовании. В качестве критериев включения в исследование были определены преждевременные роды через естественные родовые пути (гестационный возраст 25–37 нед), отсутствие системных заболеваний у матери. Критериями включения в контрольную группу были одноплодная доношенная беременность, роды через естественные родовые пути, оценка по шкале APGAR ≥ 8 баллов на 1-й и 5-й мин жизни. В зависимости от значения массы тела при рождении недоношенные новорожденные были разделены на группы родившихся с низкой (НМТ, масса от 1500 до 2500 г), очень низкой (ОНМТ, масса от 1000 до 1500 г) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ, масса < 1000 г).

Критерии не включения: наличие аномалий развития плода.

Взятие образцов крови

Взятие пуповинной крови выполняли до отделения последа пункционным методом в стерильные вакуумные пробирки, содержащие гепарин в качестве антикоагулянта. Минимальный объем пуповинной крови для исследования составлял 6 мл. Взятие периферической венозной крови у новорожденных выполняли на 28–30-е сут жизни. Взятие периферической крови осуществляли у недоношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации 1-го и 2-го этапа, из венозного катетера одновременно с образцами для клинических анализов. Биоматериал собирали в микропробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Объем пробы периферической крови состав-

лял не более 500 мкл. Все исследования выполнены не позднее 8 ч после взятия биоматериала в лаборатории ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва.

Культуральные исследования

Нейтрофильные гранулоциты выделяли из образцов пуповинной крови методом центрифугирования в двойном градиенте плотности фикола ($\rho = 1,077$ и $1,093$ г/л). Выделенную фракцию нейтрофильных гранулоцитов переносили в стерильные центрифужные пробирки и трижды отмывали от градиента фосфатным солевым буфером путем центрифугирования. После отмывки клетки ресуспендировали в культуральной среде RPMI-1640, содержащей 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки, 2mM L-глутамин, 50 ед/мл пенициллина (Sigma, США). Клетки переносили в 96-луночные планшеты, культивировали в присутствии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в CO_2 -инкубаторе. Анализ уровня экспрессии клеточных рецепторов и интенсивности кислородного взрыва выполняли перед добавлением Г-КСФ, а также спустя 12 и 24 ч культивирования с Г-КСФ.

Оценка поверхностной экспрессии

Fc-gamma рецепторы

Для определения уровня экспрессии клеточных рецепторов использовали метод многоцветной проточной цитометрии. Оценка интенсивности экспрессии маркеров производили в соответствии с протоколом, разработанным производителем набора антител (Beckman & Coulter, США). В состав набора входили следующие антитела: анти-CD45, меченные PacificBlue (используются для корректного гейтирования исследуемых популяций клеток), анти-CD64 (FcγRI), меченные PE, анти-CD16 (FcγRIII), меченные PC7, анти-CD32 (FcγRII), меченные PC5, а также соответствующие им изотипические контрольные образцы для исключения эффекта аутофлуоресценции (IgG₁ или IgG₂). Для сбора данных использовали проточный цитофлуориметр Navios (Beckman & Coulter, США). Анализ данных производили с помощью программного обеспечения Kaluza (Beckman & Coulter, США). Результаты цитометрического анализа выражали как средние значения интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI).

Оценка фагоцитарной активности и кислородного взрыва

Фагоцитарную активность и кислородный взрыв оценивали только в образцах пуповинной крови. Количественную оценку фагоцитарной активности гранулоцитов в образцах гепаринизированной крови выполняли методом проточной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентно меченных *Escherichia coli* (IngoFlowEx Kit, EXBIO Praha, Чешская Республика). Бактерии, используемые

в тесте, были преопсонизированы антителами человеческой плазмы крови. Результаты представлены как процент фагоцитирующих гранулоцитов (поглощение одной или более флуоресцентно меченных бактерий одной клеткой).

Кислородный взрыв оценивали методом проточной цитометрии (набор FagoFlowEx Kit, EXBIO Praha, Чешская Республика). Тест основан на оценке интенсивности окислительного взрыва в гранулоцитах после стимуляции *E. coli*. После поглощения бактерии в фагоците активируется NADPH-оксидаза, которая опосредует продукцию активных форм кислорода. Последние внутри фагоцита окисляют дигидрорадамин 123 (DHR123) и превращают его в флуоресцентный родамин 123, который детектируется на проточном цитофлуориметре. В качестве положительного контроля использовали форбол-12-миристат-13-ацетат (ФМА), который инициирует кислородный взрыв без адгезии и поглощения патогена фагоцитом. В качестве отрицательного контроля применяли образцы, прошедшие полный цикл пробоподготовки, но без стимуляции *E. coli*. Результаты оценивали путем расчета индекса стимуляции (Stimulation Index, SI) как отношения средней интенсивности флуоресценции активированных гранулоцитов стимулированных образцов и отрицательных контролей.

Этическая экспертиза

Исследование согласовано с Локальным этическим комитетом ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва (протокол № 119 от 28.09.2015 г.).

Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 9.1 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (25-го; 75-го процентилей). Значимость различий оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Всего были исследованы образцы крови 48 новорожденных, из них 10 — доношенные (1-я группа), 18 — недоношенные с ЭНМТ и ОНМТ (2-я группа), 20 — недоношенные с НМТ (3-я группа). Описание групп представлено в табл. 1.

Экспрессия нейтрофилами Fc-gamma рецепторов

По результатам иммунофенотипического исследования поверхностных рецепторов нейтрофильных гра-

Таблица 1. Характеристика детей с разным гестационным возрастом, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 18)	3-я группа (n = 20)
Гестационный возраст, нед	39 (38; 40)	27 (26; 28)	34 (32; 36)
Масса при рождении, г	3390 (2440; 3680)	1050 (910; 1230)	2075 (1850; 2420)
Локализованный инфекционный процесс, абс. (%)	-	14 (78)	11 (55)
Генерализованная инфекция, абс. (%)	-	3 (17)	1 (5)

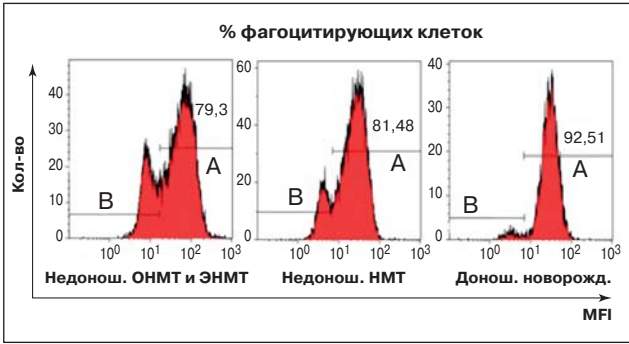
Примечание (здесь и в табл. 2). 1-я группа — доношенные новорожденные, 2-я группа — недоношенные новорожденные с ОНМТ/ЭНМТ, 3-я группа — недоношенные новорожденные с НМТ.

Таблица 2. Экспрессия Fc-гамма рецепторов нейтрофилов у детей с различным гестационным возрастом

Показатель	1-я группа (пуповинная кровь)	2-я группа		3-я группа	
		Пуповинная кровь	Венозная кровь (28–30-е сут жизни)	Пуповинная кровь	Венозная кровь (28–30-е сут жизни)
FcγRI (CD64), MFI	4,27 (2,4; 5,8)	7,1 (5,1; 11,5)**	5,3 (3,8; 6,5)	6,0 (5,3; 9,8)**	4,9 (3,2; 6,3)
FcγRII (CD32), MFI	11,1 (8,5; 15,4)	13,1 (8,1; 17,5)	11,4 (8,7; 13,7)	15,6 (8,0; 18,1)	12,0 (8,4; 16,3)
FcγRIII (CD16), MFI	125,3 (95,5; 144,1)	80,9 (58,7; 114,8)*	118,5 (99,5; 132,2)	99,7 (71,3; 126,0)*	126,6 (110,1; 129,0)

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — при сравнении с показателем у детей 1-й группы.

Рис. 1. Доля фагоцитирующих нейтрофилов недоношенных и доношенных новорожденных на примере отдельных пациентов



Примечание. А — область фагоцитирующих нейтрофилов (поглощение одной или более флуоресцентно меченной бактерии одной клеткой); В — нейтрофилы, не проявляющие фагоцитарной активности.

нулоцитов было установлено, что экспрессия FcγRI (CD64) повышена у недоношенных детей при рождении по сравнению с доношенными новорожденными ($p = 0,005$). К концу 1-го мес жизни экспрессия CD64 у недоношенных детей приближается к показателям экспрессии у доношенных детей (табл. 2). Показано, что течение инфекционного процесса у недоношенных детей с генерализацией инфекции сопровождается увеличением экспрессии CD64 на поверхности полиморфноядерных нейтрофилов до 10,6 (7,9; 13,8) MFI ($p = 0,045$).

Оценка экспрессии FcγRII (CD32) в исследуемых группах продемонстрировала, что ее уровень не зависит от гестационного возраста новорожденного ($p = 0,082$; см. табл. 2). Исключение составили дети с генерализацией инфекционного процесса: для этих пациентов медиана экспрессии CD32 составила 6,0 (3,7; 7,0) MFI.

Анализ экспрессии FcγRIII (CD16) показал относительно низкий уровень интенсивности экспрессии маркера на поверхности гранулоцитов недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными. У обеих групп недоношенных новорожденных наблюдалось увеличение экспрессии CD16 к концу 1-го мес жизни (см. табл. 2).

Фагоцитарная активность нейтрофилов

Изучение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов в образцах пуповинной крови позволило установить, что у недоношенных новорожденных они характеризуются сниженной способностью к фагоцитозу в сравнении с доношенными детьми, и чем меньше гестационный возраст ребенка, тем более выражена функциональная недостаточность нейтрофилов. Доля фагоцитирующих клеток в группе недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ составила 79,3% (72,9; 83,5), в группе недоношенных новорожденных с НМТ — 81,5% (76,3; 86,5); у доношенных новорожденных этот показатель составил 92,5% (89,6; 94,1) (рис. 1).

Параметры кислородного взрыва нейтрофилов

Показатель кислородного взрыва нейтрофильных гранулоцитов недоношенных новорожденных также снижен в сравнении с доношенными детьми. Индекс стимуляции (SI) в группе недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ составил 11,5 (10,2; 14,0), в группе недоношенных новорожденных с НМТ — 24,9 (21,9; 31,9); для доношенных новорожденных данный показатель был равен 37,8 (30,1; 50,9).

Далее был проведен корреляционный анализ интенсивности кислородного взрыва нейтрофилов и гестационного возраста новорожденных (табл. 3). Показана статистически значимая корреляция средней силы ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Кроме того, установлена зависимость активности фагоцитоза ($r = 0,42$; $p = 0,027$) и интенсивности кислородного взрыва ($r = 0,48$; $p = 0,038$) от уровня экспрессии CD16 (см. табл. 3).

Таблица 3. Матрица корреляционного анализа количественных признаков

Показатели	ГВ, нед	CD16, MFI	CD32, MFI	CD64, MFI	Фагоцитоз, %	SI
ГВ, нед.	1,00	0,51	-0,32	-0,51	0,53	0,67
CD16, MFI	0,51	1,00	-0,09	-0,25	0,42	0,48
CD32, MFI	-0,32	-0,09	1,00	0,31	-0,41	0,28
CD64, MFI	-0,51	-0,25	0,31	1,00	-0,38	0,24
Фагоцитоз, %	0,53	0,42	-0,41	-0,38	1,00	0,52
SI	0,67	0,48	0,28	0,24	0,52	1,00

Примечание. ГВ — гестационный возраст; SI — индекс стимуляции. Жирным выделены статистически значимые (при $p < 0,05$) значения коэффициента корреляции r .

Влияние Г-КСФ на экспрессию Fc-gamma рецепторов и параметры кислородного взрыва нейтрофилов

Оценка модулирующего действия Г-КСФ на нейтрофилы в условиях *in vitro* продемонстрировала, что их культивирование в присутствии Г-КСФ приводит к 2,4–5-кратному повышению интенсивности экспрессии CD16 и CD32 рецепторов, а также более чем к 3-кратному увеличению интенсивности кислородного взрыва (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

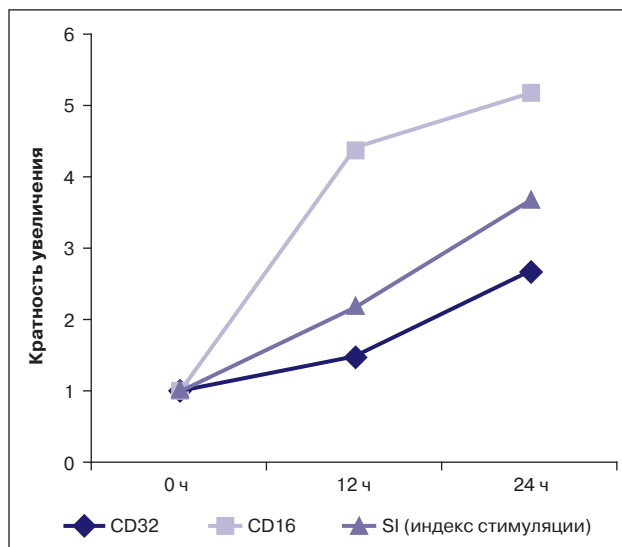
Резюме основного результата исследования

Недоношенные новорожденные характеризуются сниженной способностью нейтрофилов к фагоцитозу и кислородному взрыву в сравнении с доношенными новорожденными, и чем меньше гестационный возраст ребенка, тем более выражена функциональная недостаточность указанных процессов. Экспрессия CD64 нейтрофилами значимо повышена у недоношенных детей при рождении, и к концу 1-го мес жизни сравнивается с показателями экспрессии у доношенных детей при отсутствии признаков генерализации инфекционного процесса. Экспрессия CD32 не зависит от гестационного возраста новорожденного, однако снижена в группе детей с генерализацией инфекционного процесса. Экспрессия CD16 существенно снижена на поверхности нейтрофилов недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными и при отсутствии факта генерализации инфекционного процесса достигает уровня доношенных новорожденных в течение первых 4 нед постнатальной жизни. Г-КСФ в условиях *in vitro* увеличивает экспрессию CD16 и CD32 на поверхности нейтрофилов и усиливает кислородный взрыв в них.

Обсуждение результатов исследования

Профилактика и лечение сепсиса препаратами иммуноглобулинов могут обеспечивать значительное уменьшение степени выраженности клинических проявлений инфекционного процесса, принимая во внимание тот факт, что связывание антител со специфичным лигандом запускает серию последовательных процессов, приводящих к элиминации патогенного микроорганизма [14]. Ключевыми поверхностными клеточными рецепторами, ответственными за связывание иммуноглобулинов, являются Fc-gamma RI (CD64), Fc-gamma RII (CD32) и Fc-gamma RIII (CD16) [10]. Нами продемонстрировано, что экспрессия указанных рецепторов на поверхности нейтрофилов — первой линии защиты у новорожденных различного гестационного возраста — имеет свои уникальные для данного возраста особенности и кардинально меняется в случае развития инфекционного процесса. Так, экспрессия CD64 нейтрофилами значимо повышена у недоношенных детей при рождении, и к концу 1-го мес жизни сравнивается с показателями их экспрессии у доношенных детей при отсутствии факта генерализации инфекционного процесса. Показано, что генерализация инфекции у недоношенных детей, а именно возникновение двух и более очагов инфекции, синдрома системной воспалительной реакции и органной недостаточности, сопровождается увеличением экспрессии CD64 на поверхности нейтрофилов. Чем меньше гестационный возраст, тем более выражено это увеличение. При этом увеличение экспрессии данного рецептора на клетках недоношенных детей не обеспечивает этим лейкоцитам повышения их опсонофагоцитарной активности. Более того, нами продемонстрировано, что данный рецептор экспрес-

Рис. 2. Экспрессия FcγRIII (CD16) и FcγRII (CD32) рецепторов на нейтрофилах и интенсивность кислородного взрыва после их культивирования с Г-КСФ



сируется постоянно на поверхности нейтрофилов как доношенных, так и недоношенных новорожденных, в то время как его экспрессия на поверхности нейтрофилов у взрослых крайне низкая и увеличивается только при наличии синдрома системной воспалительной реакции [15]. Экспрессия CD32 не зависит от гестационного возраста новорожденного. Исключение составляют дети с генерализацией инфекционного процесса, сопровождаемого абсолютной нейтропенией. Учитывая регуляторную активность данного рецептора, можно предположить его участие в контроле апоптоза нейтрофилов при лигандрецепторном взаимодействии с молекулой иммуноглобулина.

Экспрессия CD16 нейтрофилами существенно снижена на поверхности гранулоцитов недоношенных детей и увеличивается до уровня экспрессии доношенных новорожденных в течение первых 4 нед постнатальной жизни. Интересен тот факт, что у недоношенных новорожденных функциональная активность именно этого рецептора отвечает за опсонофагоцитарные реакции (а не CD64, как у взрослых), т.к. повышение интенсивности экспрессии CD16 на поверхности нейтрофилов приводит к стимуляции фагоцитоза [5]. Именно поэтому даже при наличии необходимого количества патогенспецифичных иммуноглобулинов и их связывании с поверхностью клеточной стенки бактерий сниженная экспрессия CD16 рецептора на эффекторных клетках у недоношенных детей может определять недостаточность опсонофагоцитоза и клиническую неэффективность терапии препаратами ИГВВ.

В качестве костимулятора иммуноглобулинопродованной опсонизации и фагоцитоза нами предложен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Г-КСФ влияет на гранулоцитарный росток кроветворения, стимулирует деление и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток, регулирует образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Г-КСФ также способен усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов [16]. Нами продемонстрировано, что воздействие Г-КСФ на клетки с законченной дифференцировкой в условиях *in vitro* повышает экспрессию CD16-рецептора на нейтрофилах, приводит к стимуляции опсонофагоцитарных реакций

и усилению кислородного взрыва в них. Кроме того, Г-КСФ увеличивает и экспрессию CD32, что может препятствовать чрезмерно преждевременному апоптозу нейтрофилов и развитию абсолютной нейтропении.

Ограничения исследования

Ввиду того, что риск развития генерализованных бактериальных инфекций у глубоконедоношенных детей значительно выше по сравнению с более зрелыми по сроку гестации новорожденными, анализируемые группы являются неоднородными по частоте встречаемости инфекционных осложнений. В связи с этим обнаруженные различия могут быть связаны не только с гестационным возрастом, но и с частотой развития инфекционных осложнений в сравниваемых группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что система противобактериального иммунитета у детей с ОНМТ и ЭНМТ активна в меньшей степени, чем у доношенных новорожденных, детей младшего и старшего возраста и взрослых. В то же время незрелость системы иммунобиологического надзора организма недоношенных новорожденных является основным фактором, определяющим неэффективность подходов к профилактике и терапии неонатального сепсиса, применяемых у доношенных детей. Так, успешно используемые в неонатологической практике препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения не показали эффективности у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Нами было продемонстрировано, что экспрессия рецепторов, ответственных за связывание иммуногло-

булинов на поверхности нейтрофилов, имеет свои уникальные для данного возраста особенности. Показана сниженная способность этого пула лейкоцитов недоношенных новорожденных к опсонизации, фагоцитозу и кислородному взрыву. При этом выявлена взаимосвязь функциональной активности нейтрофилов и экспрессии ими Fc-gamma рецепторов. Таким образом, дисрегуляция экспрессии Fc-gamma рецепторов на нейтрофилах недоношенных новорожденных может быть ключевым фактором, определяющим неэффективность адъювантной терапии бактериальной инфекции у них.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств бюджетного финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

SCOPUS AUTHOR ID

В.Е. Мухин <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56175609800>

Л.Л. Панкратьева <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56087861300>

О.И. Милева <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56175448800>

А.Г. Румянцев <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004956629>

Н.Н. Володин <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006567545>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дегтярёва М.В., Бирюкова Т.В., Володин Н.Н., и др. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии Пентаглобином // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2008. — Т. 87. — № 1 — С. 32–40. [Degtyareva MV, Biryukova TV, Volodin NN, et al. Clinical and laboratory peculiarities of early neonatal sepsis in children with different gestation age and estimation of efficacy of immunosubstitutive therapy by Pentaglobin. *Pediatr*. 2008;87(1):32–40. (In Russ).]
2. Mussi-Pinhata MM, Rego MA. Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):59–68. doi: 10.2223/jped.1301.
3. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(3):290–297. doi: 10.1097/01.qco.0000224825.57976.87.
4. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics*. 2007;119(1):37–45. doi: 10.1542/peds.2006-1416.
5. Kallman J, Schollin J, Schalen C, et al. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(1):F46–F50. doi: 10.1136/fn.78.1.f46.
6. Wolach B, Dolfin T, Regev R, et al. The development of the complement system after 28 weeks' gestation. *Acta Paediatr*. 1997;86(5):523–527. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08924.x.
7. Cates KL, Goetz C, Rosenberg N, et al. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res*. 1988;23(1):14–22. doi: 10.1203/00006450-198801000-00005.
8. Negi VS, Elluru S, Siberil S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol*. 2007;27(3):233–245. doi: 10.1007/s10875-007-9088-9.
9. Maeda M, van Schie RC, Yuksel B, et al. Differential expression of Fc receptors for IgG by monocytes and granulocytes from neonates and adults. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(2):343–347. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-615.x.
10. Nagelkerke S, Kuijpers T. Immunomodulation by IVIg and the role of Fc gamma receptors: classic mechanisms of action after all? *Front Immunol*. 2015;5:00674. doi: 10.3389/fimmu.2014.00674.
11. Haridan U, Mokhtar U, Machado L. A comparison of assays for accurate copy number measurement of the low-affinity Fc gamma receptor genes FCGR3A and FCGR3B. *PLoS One*. 2015; 10(1):e0116791. doi: 10.1371/journal.pone.0116791.
12. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1994;330(16):1107–1113. doi: 10.1056/nejm199404213301602.
13. Christensen RD, Hardman T, Thornton J, Hill HR. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. *J Perinatol*. 1989;9(2):126–130.
14. Kliegman R, Clapp D, Berger M. Targeted immunoglobulin therapy for the prevention of neonatal infections. *Clin Infect Dis*. 1990;12(Suppl 4):443–456. doi: 10.1093/clinids/12.supplement_4.s443.
15. Hoffmann J. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(8):903–916. doi: 10.1515/ccm.2009.224.
16. Pitrak D. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the bactericidal functions of neutrophils. *Curr Opin Hematol*. 1997;4(3):183–190. doi: 10.1097/00062752-199704030-00005.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Баранов^{1, 2}, А.А. Кубанова⁴, Н.И. Ильина⁵, О.М. Курбачёва⁵,
Е.А. Вишнёва^{1, 2}, Г.А. Новик⁶, Ф.И. Петровский⁷, С.Г. Макарова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 2},
А.А. Алексеева^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Н.И. Вознесенская¹

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 Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

⁵ ГНЦ «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии

279

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НЦЗД, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 22.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Атопический дерматит — достаточно распространенное в детском возрасте хроническое мультифакториальное заболевание кожи. В статье представлены актуальные данные по эпидемиологии и динамике распространенности патологических симптомов, основам патогенеза и ключевым факторам развития болезни, приведена современная классификация заболевания. Авторами детально рассматриваются ключевые принципы диагностики и особенности клинической картины в зависимости от возраста. Предложены алгоритмы тактики лечения, а также основы гипоаллергенной индивидуальной диеты. Даны общие рекомендации и возможный прогноз для пациентов детского возраста с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, местные глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, проактивная терапия.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 279–294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах. К настоящему времени распространенность АтД в детской популяции США

достигла 17,2%, у детей в Европе — 15,6%, в Японии — 24%, что отражает неуклонный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий. Частота АтД значительно выше у жителей экономически развитых стран, заболеваемость АтД существенно повышается у мигрантов из неблагополучных территорий.

Распространенность симптомов АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ), по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), составила от 6,2 до 15,5%. Повторные (через 5 лет) исследования распространенности симптоматики АтД демон-

стрируют увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ. Комитетом экспертов по астме и аллергии Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения в последние годы была разработана программа «Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе» (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN). Исследование GA2LEN по распространенности аллергических болезней среди 15–18-летних пациентов позволило аккумулировать наиболее достоверные данные по проблеме у российских детей подросткового возраста. В Москве и Томске было проведено одномоментное параллельно-групповое исследование в сплошной выборке детей в возрасте от 15 до 18 лет. Наличие симптомов болезни, по данным исследования, было выявлено у 33,35% подростков, распространенность атопического дерматита, по результатам анкет, составила 9,9%, диагноз верифицирован у 6,9% участников исследования. Среди респондентов с текущей заболеваемостью АтД доля девочек была в 1,6 раз выше по сравнению с лицами мужского пола ($p = 0,039$). Результаты наблюдения свидетельствуют о значительных расхождениях с данными официальной статистики по АтД в детской популяции (на 2008 г. официальная заболеваемость АтД в Москве составляла 1,3% — в 5 раз меньше, чем показало исследование).

ПАТОГЕНЕЗ

В большинстве случаев АтД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия.

В основе патогенеза АтД лежит иммунозависимое воспаление кожи на фоне активации Th_2 -клеток, что сопровождается повышением ее чувствительности к внешним и внутренним раздражителям. При хронизации процесса в воспалительный процесс помимо сохраня-

ющейся активности Th_2 -клеток включаются Th_1 -, Th_{17} - и Th_{22} -клетки.

Нарушения эпидермального барьера, увеличение сухости и трансэпидермальной потери воды при АтД создают условия для трансдермального поступления аллергенов с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи и способствующих ранней сенсibilизации организма и инициации воспаления.

В патогенезе АтД имеет место генетически детерминированное повреждение кожного барьера, опосредованное нарушением процессов кератинизации вследствие дефекта синтеза структурообразующих белков и изменения липидного состава кожи. В результате происходит нарушение формирования нормального рогового слоя, что клинически проявляется выраженной сухостью.

Несомненно, что в развитии воспаления при АтД определенную роль играют нейропептиды и провоспалительные цитокины, высвобождающиеся из кератиноцитов в результате зуда кожи.

Проведенные генетические исследования показали, что преимущественно на первом году жизни ребенка АтД развивается у 82% детей, если оба родителя страдают аллергией, у 59% — если один из родителей имеет АтД, а другой — аллергическую патологию дыхательных путей, у 56% — если только один родитель страдает аллергией, у 42% — если родственники первой линии имеют симптомы АтД.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации АтД не существует. Рабочая классификация атопического дерматита предложена Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов в 2002 г. Она удобна для практических врачей, отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни (табл. 1).

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Alexander A. Baranov^{1, 2}, Anna A. Kubanova⁴, Natalia I. Ilina⁵, Olga M. Kurbacheva⁵, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Gennadiy A. Novik⁶, Fedor I. Petrovskii⁷, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Nikolai N. Murashkin^{1, 2}, Anna A. Alekseeva^{1, 2}, Liliia R. Selimzianova^{1, 2}, Julia G. Levina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Natalya I. Voznesenskaya¹

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

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

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

⁴ State Research Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

⁵ SSC "Institute of Immunology", Moscow, Russian Federation

⁶ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy

Atopic dermatitis is a chronic multifactorial skin disease that is common enough in childhood. The article presents the current data on epidemiology and dynamics of incidence of pathological symptoms, pathogenesis basics, and key factors of the disease development, shows the current classification of the disease. The authors consider in detail the key principles of the diagnosis and peculiarities of a clinical aspect depending on age. Algorithms of a therapeutic approach, as well as basics of an individual hypoallergenic diet are proposed. General recommendations and possible prognosis for pediatric patients with atopic dermatitis are given.

Key words: atopic dermatitis, children, local corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, proactive therapy.

(For citation): Namazova-Baranova Leyla S., Baranov Alexander A., Kubanova Anna A., Ilina Natalia I., Kurbacheva Olga M., Vishneva Elena A., Novik Gennadiy A., Petrovskii Fedor I., Makarova Svetlana G., Murashkin Nikolai N., Alekseeva Anna A., Selimzianova Liliia R., Levina Julia G., Efendieva Kamilla E., Voznesenskaya Natalya I. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 279–294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566

Таблица 1. Рабочая классификация атопического дерматита у детей

Возрастные периоды	Младенческая (с 1 мес до 1 года 11 мес)
	Детская (с 2 лет до 11 лет 11 мес)
	Подростковая (старше 12 лет)
Стадии	Обострение
	Ремиссия неполная
	Ремиссия
Клинические формы	Экссудативная
	Эритематозно-сквамозная
	Эритематозно-сквамозная с лихенификацией
	Лихеноидная
	Пруригинозная
Тяжесть течения	Легкое
	Среднетяжелое
	Тяжелое
Распространенность процесса	Ограниченный
	Распространенный
	Диффузный
Клинико-этиологические варианты	С пищевой сенсibilизацией
	С грибковой сенсibilизацией
	С клещевой/бытовой сенсibilизацией
	С пыльцевой сенсibilизацией

ДИАГНОСТИКА

Диагностика АТД основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, в настоящее время не существует. Обследование включает тщательный сбор аллергоанамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, а также аллергологическое обследование.

Диагностические критерии АТД

Основные критерии:

- зуд кожи;
- типичная морфология высыпаний и локализация:
 - дети первых лет жизни: эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на лице и разгибательных поверхностях конечностей;
 - дети старшего возраста: папулы, лихенификация симметричных участков сгибательных поверхностей конечностей;
- ранняя манифестация первых симптомов;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наследственная отягощенность по атопии.

Дополнительные критерии (помогают заподозрить АТД, но являются неспецифическими):

- ксероз;
- реакции немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами;
- ладонная гиперлинейность и усиление рисунка («атопические» ладони);
- стойкий белый дермографизм;
- экзема сосков;
- рецидивирующий конъюнктивит;

- продольная суборбитальная складка (линия Денни–Моргана);
- периорбитальная гиперпигментация;
- кератоконус (коническое выпячивание роговицы в ее центре).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно АТД у детей манифестирует на первом году жизни. Заболевание проходит в своем развитии три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или переходить одна в другую.

Младенческая стадия АТД. Экссудативная форма АТД проявляется у детей с периода новорожденности до 2 лет и характеризуется острым воспалением кожи с высыпаниями папул и микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием. Локализация высыпаний — преимущественно на лице, реже на голени и бедрах. При этом на фоне гиперемии и экссудации, инфильтрации и отека отдельных участков кожи выявляются микровезикулы с серозным содержимым, вялой покрывкой, быстро вскрывающиеся с образованием «экзематозных колодцев». Экзематозные папулы и микровезикулы — проявления острого воспалительного процесса — представляют собой бесполостные ограниченные образования в виде мелких узелков (до 1 мм), слегка возвышающихся над уровнем кожи, округлой конфигурации, мягкой консистенции, обычно фокусные, иногда сгруппированные и быстро эволюционирующие. Кроме того, отмечаются выраженный зуд и жжение кожи, болезненность и чувство напряжения. Больной ребенок расчесывает кожу, вследствие чего очаги покрываются серозно-кровянистыми, а при присоединении вторичной инфекции — серозно-кровянисто-гнойными корочками. Расположение очагов поражения кожи симметричное.

При **ограниченных формах** подобные высыпания локализуются чаще на лице в области щек, лба и подбородка, за исключением носогубного треугольника, и симметрично на кистях рук.

При **распространенных (диссеминированных) формах** АТД отмечается поражение кожи туловища, конечностей, преимущественно их разгибательных поверхностей.

Для 30% больных АТД при **эритематозно-сквамозной форме болезни** характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации. Эритематозные пятна и папулы в типичных случаях сначала появляются на щеках, лбу и волосистой части головы и сопровождаются зудом. Обычно эритема усиливается вечером и почти не определяется в утренние часы.

Детская стадия АТД формируется у детей в возрасте от 2 до 12 лет, может следовать за младенческой стадией без перерыва, продолжается обычно до подросткового возраста. При этом на коже менее выражены экссудативные очаги, характерные для младенческой фазы, отмечается значительная гиперемия кожной ткани, ее выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкератоз. Наличие складчатого характера поражений свидетельствует об **эритематозно-сквамозной форме АТД с лихенизацией**. В дальнейшем на поверхности кожи преобладают лихеноидные папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи. Высыпания локализуются чаще всего в локтевых, подколенных, ягодичных складках, на коже сгибательных поверхностей локтевых и лучезапястных суставов, тыльной поверхности шеи, кистей и стоп. При

этом отмечаются высыпания в виде лихеноидных папул, обильное шелушение, множественные расчесы и трещины кожи — такие проявления определяют как **лихеноидную форму АтД**.

В этой стадии АтД наблюдается характерное поражение кожи лица, определяемое как «атопическое лицо»: гиперпигментация век с подчеркнутыми складками, шелушение кожи век, вычесывание бровей. У пациентов отмечается упорный и мучительный зуд кожи, особенно выраженный по ночам.

Подростковая стадия АтД наблюдается у детей в возрасте старше 12 лет и характеризуется резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением, преимущественным поражением кожи лица и верхней части туловища и непрерывно рецидивирующим течением. Эта стадия начинается в период полового созревания и часто продолжается в зрелом возрасте. Преобладает поражение сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, плеч и спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног. Высыпания характеризуются сухими, шелушащимися эритематозными папулами и бляшками и образованием больших лихенифицированных бляшек при хронических очагах поражения кожи. Значительно чаще, чем в детской группе (от 2 до 12 лет), наблюдаются поражения кожи лица и верхней части туловища.

У подростков может наблюдаться **пруригинозная форма** АтД, которая характеризуется сильнейшим зудом и множественными фолликулярными папулами плотной консистенции, шаровидной формы с многочисленными рассеянными эскориациями на поверхности папул. Такие высыпания, локализующиеся типично для этого возраста на сгибательных поверхностях конечностей, сочетаются с выраженной лихенизацией.

По распространенности воспалительного процесса на коже различают:

- АтД ограниченный (локализация преимущественно на лице, площадь поражения кожи — не более 5–10%);
- АтД распространенный (площадь поражения — от 10 до 50%);
- АтД диффузный (обширное поражение — более 50% поверхности кожных покровов).

По стадиям течения АтД выделяют:

- обострение;
- неполную ремиссию;
- ремиссию.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Оценка тяжести АтД у детей с учетом клинических проявлений представлена в табл. 2.

Оценку тяжести клинических проявлений АтД проводят по шкалам SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, Шкала atopического дерматита), EASY (Eczema Area and

Severity Index, Индекс распространенности и тяжести поражения при экземе), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score, Шесть степеней тяжести atopического дерматита).

Шкала SCORAD

В России наиболее широкое распространение получила шкала SCORAD (рис. 1), которая используется специалистами для оценки эффективности лечения и динамики клинических проявлений АтД.

Параметр А. Распространенность кожного процесса — площадь пораженной кожи (%), которую рассчитывают по правилу «девятки» (см. рис. 1). Для оценки также можно использовать правило «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи).

Параметр В. Для определения интенсивности клинических проявлений подсчитывают выраженность 6 признаков (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов, где 0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко (дробные значения не допускаются). Оценку симптомов проводят на участке кожи, где они максимально выражены. Общая сумма баллов может быть от 0 (кожные поражения отсутствуют) до 18 (максимальная интенсивность всех 6 симптомов). Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов.

Субъективные симптомы — зуд кожных покровов и нарушения сна — оценивают только у детей старше 7 лет. Пациенту или его родителям предлагается указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки, соответствующую, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушений сна, усредненную за последние 3 сут. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться от 0 до 20.

Как рассчитать индекс SCORAD

Общую оценку рассчитывают по формуле:

$$A/5 + 7B/2 + C.$$

Общая сумма баллов по шкале SCORAD может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления atopического дерматита).

При значении индекса SCORAD до 20 баллов течение АтД определяют как легкое, от 20 до 40 баллов — как средней тяжести, выше 40 баллов — как тяжелое.

Как оценить выраженность клинических проявлений у детей в возрасте до 7 лет

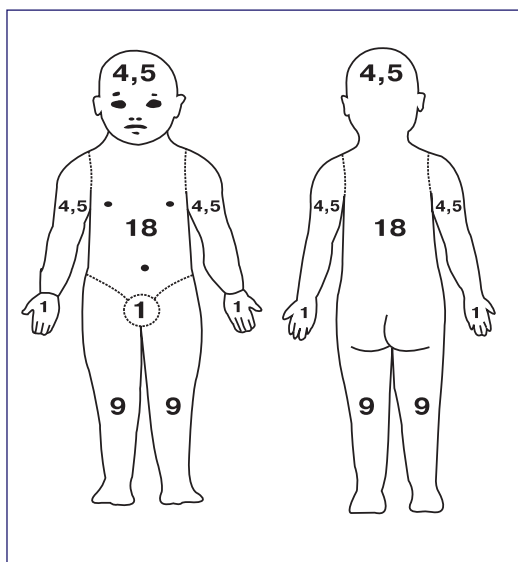
Для определения интенсивности клинических проявлений может быть использован модифицированный

Таблица 2. Оценка тяжести atopического дерматита по степени выраженности клинических проявлений

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Ограниченные участки поражения кожи, слабая эритема или лихенизация, слабый зуд кожи, редкие обострения — 1–2 раза в год	Распространенный характер поражения кожи с умеренной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, умеренный зуд, более частые обострения (3–4 раза в год) с короткими ремиссиями	Диффузный характер поражения кожи с выраженной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, постоянный сильный зуд и практически непрерывное рецидивирующее течение

Рис. 1. Шкала оценки тяжести клинических проявлений SCORAD

А. Площадь поверхности отдельных участков тела в процентном отношении от общей площади поверхности тела (оценивается врачом)



Участки тела	Площадь поражения
Передняя поверхность головы (4,5%)	
Задняя поверхность головы (4,5%)	
Передняя поверхность туловища (18%)	
Задняя поверхность туловища (18%)	
Гениталии (1%)	
Передняя поверхность левой руки (4,5%)	
Задняя поверхность левой руки (4,5%)	
Передняя поверхность правой руки (4,5%)	
Задняя поверхность правой руки (4,5%)	
Передняя поверхность левой ноги (9%)	
Задняя поверхность левой ноги (9%)	
Передняя поверхность правой ноги (9%)	
Задняя поверхность правой ноги (9%)	
Итого	

Показатель A =

В. Интенсивность клинических проявлений (оценивается врачом)

Клинические проявления	Оценка в баллах
Эритема	
Отек или папулезность	
Мокнутие/корки	
Расчесы	
Лихенификация	
Сухость	
Итого	

Способ оценки:

0 = отсутствие проявлений

1 = легкие проявления

2 = умеренные проявления

3 = тяжелые проявления

Показатель В =

С. Выраженность субъективных симптомов (оценивается пациентом)

Отсутствие зуда

Очень сильный зуд

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----



Отсутствие нарушения сна

Очень сильное
нарушения сна

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Показатель С =

индекс SCORAD — TIS (Three Item Severity Score, Три элемента оценки тяжести), который определяется по аналогичным SCORAD параметрам А и В и рассчитывается по формуле:

$$A/5 + 7B/2.$$

Оценку симптомов следует проводить на участке кожи, где они максимально выражены. Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов. Параметр С у детей в возрасте до 7 лет не определяют, учитывая малый возраст обследуемых, а следовательно, отсутствие возможности оценить степень субъективных ощущений самим пациентом.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и инструментальные исследования

- Клинический анализ крови (неспецифическим признаком может быть наличие эозинофилии, в случае присоединения кожного инфекционного процесса возможен нейтрофильный лейкоцитоз).
- Кожные тесты с аллергенами (прик-тест, скарификационные кожные пробы) выявляют IgE-опосредованные аллергические реакции; проводятся аллергологом при отсутствии у ребенка острых проявлений АтД. Прием антигистаминных препаратов, трициклических антидепрессантов и нейролептиков снижает чувствительность кожных рецепторов и может привести к ложноотрицательным результатам, поэтому их необходимо отменить за 3 (антигистаминные препараты), 7 (трициклические антидепрессанты) и 30 (нейролептики) суток до предполагаемого срока исследования.
- Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови имеет низкую диагностическую ценность (низкий уровень общего IgE не указывает на отсутствие атопии и не является критерием исключения диагноза АтД).
- Элиминационная диета, а также диагностическое введение продукта обычно назначается специалистами (врачами аллергологами, диетологами) для подтверждения/исключения пищевой аллергии (особенно в случаях сенсибилизации к злаковым и белкам коровьего молока)¹. Диагностическая эффективность элиминационной диеты оценивается в динамике, обычно спустя 2–4 нед после строгого выполнения диетических рекомендаций. Это обусловлено патогенезом атопического дерматита и скоростью разрешения основных его проявлений. Провокация пищевыми

аллергенами (диагностическое введение продукта) нужна для подтверждения диагноза и в динамике (для оценки формирования толерантности), и после этапа десенсибилизации к аллергенам.

- Диагностика *in vitro* также проводится по направлению аллерголога и включает определение аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови, которое предпочтительно для детей:
 - с распространенными кожными проявлениями АтД;
 - при невозможности отмены принимаемых антигистаминных препаратов, трициклических антидепрессантов, нейролептиков;
 - с сомнительными результатами кожных тестов или при отсутствии корреляции клинических проявлений и результатов кожных тестов;
 - с высоким риском развития анафилактических реакций на определенный аллерген при проведении кожного тестирования;
 - грудного возраста;
 - в отсутствии аллергенов для проведения кожного тестирования, при наличии таковых — для диагностики *in vitro*.

NB! Эксперты США и Европы в согласительном документе по АтД не рекомендуют определение уровня IgG и его субклассов при обследовании таких больных.

Дифференциальная диагностика

Атопический дерматит необходимо дифференцировать с чесоткой, себорейным дерматитом, аллергическим контактным дерматитом, ихтиозом, псориазом, иммунодефицитными состояниями (синдром Вискотта–Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии Е; табл. 3).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика атопического дерматита у детей

Заболевание	Этиология	Характер высыпаний	Локализация	Зуд	Начало заболевания
Себорейный дерматит	<i>Pityrosporum ovale</i>	Эритематозные участки с фестончатыми краями, скопление желтых жирных чешуек	Волосистая часть головы, носогубные складки, паховые складки	Слабый или отсутствует	Первые недели жизни, реже подростковый возраст
Эритродермия Лейнера	Нарушения фагоцитоза	Диффузная эритема с обильным шелушением, диарея, плохая прибавка в весе	На всей поверхности туловища, конечности, лицо	Слабый или отсутствует	У детей грудного возраста
Пеленочный дерматит	Недостаточный уход за ребенком	Эритема, отечность, уртикарная сыпь, везикулы	Промежность, ягодицы, бедра	Отсутствует	У детей раннего возраста
Чесотка	Паразитарное заболевание кожи, вызванное <i>Sarcoptes scabiei</i>	Зудящие папулы и везикулы, располагающиеся линейно, попарно, характерные чесоточные ходы, расчесы	Межпальцевые складки, сгибательные поверхности конечностей, паховая область, живот, ладони, подошвы. У детей раннего возраста — спина и подмышечные впадины	Выраженный	Любой возраст
Розовый лишай Жибера	Вирусная инфекция, весенне-осенний период	Материнская бляшка в виде розового пятна с четкими очертаниями, последующими обильными высыпаниями небольших розовых пятен с незначительным шелушением в центре	Боковая поверхность туловища, спина, плечи, бедра	Слабо выражен	Старший подростковый возраст

¹ До настоящего времени технология провокационных проб (в т.ч. двойной плацебоконтролируемой пробы), используемых для подтверждения диагноза за рубежом, в РФ не отработана, а оценка не стандартизирована.

Таблица 3. Продолжение

Заболевание	Этиология	Характер высыпаний	Локализация	Зуд	Начало заболевания
Наследственные нарушения обмена триптофана	Наследственное заболевание	Гиперемия, отечность, везикулы, экссудация, корки. В старшем возрасте — гиперемия, папулы, лихенификация, эскориации	Лицо, разгибательные поверхности конечностей, туловище, ягодицы. В старшем возрасте — область шеи, суставов, сгибательные поверхности конечностей, периорбитальная и перианальная локализация	Сильный зуд различной интенсивности	Ранний возраст. Сопутствующая неврологическая симптоматика — мозжечковая атаксия, панкреатит
Синдром Вискотта–Олдрича	Наследственное Х-сцепленное рецессивное заболевание	Дерматит, напоминающий АТД: упорные эритематозно-сквамозные высыпания, эскориации, экссудация	Лицо, кисти	Выраженный	С рождения, с наличием тромбоцитопении и рецидивирующей инфекции
Ихтиоз	Генодерматоз	Фолликулярный гиперкератоз, сухость кожи, мелко- и крупнопластинчатое шелушение, усиление складчатости ладоней, ломкость ногтей и волос	Туловище, верхние и нижние конечности, ладони, ногти, волосы	Слабо выражен	Первые месяцы жизни
Микробная экзема	Сенсибилизация к стрептококку и стафилококку	Эритематозные очаги с четкими границами (1–3 см) насыщенного красного цвета	Чаще асимметричная на голени, или распространенный характер	Умеренный; жжение, болезненность	В любом возрасте
Псориаз	Мультифакториальный дерматоз с наследственной предрасположенностью, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме	Папулы с быстрым образованием бляшек, покрытых серебристыми чешуйками	Волосистая часть головы, разгибательная поверхность локтевых и коленных суставов, а также на любых других участках кожного покрова	Слабый	В любом возрасте
Герпетиформный дерматит Дюринга	Имеют значение повышенная чувствительность к глютену и целиакия	Мелкие напряженные пузырьки на эритематозном фоне, склонные к группировке	Кожа туловища, разгибательные поверхности конечностей, ягодицы	Сильный; жжение кожи	Старший возраст
Т-клеточная лимфома кожи на ранних стадиях	Злокачественная опухоль лимфоидной ткани	На ранних стадиях — отечные пятна яркорозовой окраски с шелушением, затем формируются бляшки и узлы	На туловище и конечностях	Сильный, мучительный	В любом возрасте

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Аллерголог: аллергологическое обследование; назначение элиминационной диеты; установление причинно-значимых аллергенов; подбор и коррекция терапии; диагностика сопутствующих аллергических заболеваний; обучение пациента; профилактика развития респираторной аллергии.

Дерматолог: установление диагноза; проведение дифференциальной диагностики с другими кожными заболеваниями; подбор и коррекция терапии; обучение пациента.

Повторные консультации дерматолога и аллерголога также необходимы в случае плохого ответа на лечение местными глюкокортикостероидами (МГКС) или антигистаминными препаратами, наличия осложнений, тяжелого или персистирующего течения заболевания:

длительное или частое применение сильных МГКС, обширное поражение кожи (20% площади тела или 10% с вовлечением кожи век, кистей рук, промежности), наличие у пациента рецидивирующих инфекций, эритродермии или распространенных эксфолиативных очагов.

Диетолог: составление и коррекция индивидуального рациона питания.

ЛОР: выявление и санация очагов хронической инфекции, ранняя диагностика и своевременное купирование симптомов аллергического ринита.

Психоневролог: при выраженном зуде, поведенческих нарушениях.

Медицинский психолог: проведение психотерапевтического лечения, обучение технике релаксации, снятие стресса и модификация поведения.

Рис. 2. Ступенчатая терапия atopического дерматита (АтД)

Ступень IV	Тяжелое течение АтД (SCORAD 40, персистирующее течение) Системные иммуносупрессоры (ГКС, циклоспорин А, азатиоприн), мГКС средней и высокой активности, топические ингибиторы кальциневрина, системные антигистаминные препараты 2-го поколения, фототерапия. Образовательные мероприятия
Ступень III	Средняя степень тяжести (SCORAD 20–40) Системные антигистаминные препараты 2-го поколения. мГКС средней и высокой активности. Топические ингибиторы кальциневрина. Образовательные мероприятия
Ступень II	Легкая степень тяжести (SCORAD < 20) Системные антигистаминные препараты 2-го поколения. мГКС низкой и средней активности. Топические ингибиторы кальциневрина. Образовательные мероприятия
Ступень I	Только сухость кожи (ремиссия) Базисная терапия: уход за кожей, элиминационные мероприятия. Образовательные мероприятия

Примечание. мГКС — местные глюкокортикостероиды.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение АтД должно быть комплексным и патогенетическим, включать элиминационные мероприятия, диету, гипоаллергенный режим, местную и системную фармакотерапию, коррекцию сопутствующей патологии, обучение больного, реабилитацию. Объем терапии при АтД определяется выраженностью клинических проявлений (рис. 2).

Лечение atopического дерматита должно быть направлено на достижение следующих целей:

- уменьшение клинических проявлений заболевания;
- снижение частоты обострений;
- повышение качества жизни больных;
- предотвращение инфекционных осложнений.

Фармакотерапия АтД

Наружная терапия

Является обязательной и важной частью комплексного лечения АтД. Она должна проводиться дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. *Целью наружной терапии АтД является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей.*

Местные глюкокортикостероиды (мГКС) — средства первой линии для лечения обострений atopического дерматита^{А2}, а также препараты стартовой терапии при средне-тяжелой и тяжелой формах заболевания. В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжительности лечения, количества и концентрации используемых мГКС для лечения atopического дерматита^Д — они определяются особенностями активного вещества, используемого в конкретном препарате.

- Не существует четкого доказательства преимуществ нанесения мГКС 2 раза в сут по сравнению с однократным нанесением. Кратность нанесения мГКС определяется особенностями фармакокинетики стероида: так, например, метилпреднизолона ацепонат и мометазона фуроат следует применять 1 раз в сут, флутиказон — 1–2 раза в сут, бетаметазон, преднизолон и гидрокортизон 17-бутират — 1–3 раза в сут, гидрокортизон — 2–3 раза в сут.

- Назначение коротких курсов (3 дня) сильнодействующих мГКС у детей столь же эффективно, как и длительное применение (7 дней) слабых мГКС^А.
- При наружной терапии АтД не рекомендуется разведение официальных топических мГКС индифферентными мазями, поскольку такое разведение не снижает частоту появления побочных эффектов, что доказано рандомизированными контролируруемыми исследованиями^С, но сопровождается значимым снижением терапевтической эффективности местных мГКС.
- При существенном уменьшении интенсивности клинических проявлений заболевания рекомендуется постепенное уменьшение кратности и частоты нанесения мГКС. Применение местных комбинированных препаратов ГКС и антибиотиков не имеет преимуществ перед мГКС (при отсутствии инфекционного осложнения).
- Риск развития местных побочных эффектов терапии мГКС (стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии), особенно на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки), ограничивает возможность длительного применения местных мГКС при АтД.
- Ограничено применение местных мГКС на чувствительные участки кожи.
- Глюкокортикостероиды лучше абсорбируются в областях воспаления и шелушения, чем в нормальной коже, и значительно легче проникают через тонкий роговой слой у младенцев, чем через кожу детей подросткового возраста. Кроме того, анатомические области с тонким эпидермисом значительно более проницаемы для мГКС.

Анатомические различия во всасывании (общая абсорбированная доза со всей площади поверхности тела, %) таковы:

- подошвенная поверхность стопы — 0,14;
- ладонная поверхность — 0,83;
- предплечье — 1,0;
- кожа головы — 3,5;
- лоб — 6,0;
- область нижней челюсти — 13;
- поверхность гениталий — 42.

2 А, В, С, D — уровни доказательности принятых медицинских рекомендаций: ^А — большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований; ^В — небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчеты проводятся на ограниченном числе пациентов; ^С — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов; ^Д — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

Другие факторы, влияющие на действие мГКС:

- увеличение концентрации конкретного мГКС в зависимости от формы препарата усиливает лечебное действие;
- окклюзионные повязки способствуют увлажнению кожного покрова и значительно увеличивают абсорбцию и активность мГКС (до 100 раз);
- мазевая основа препарата обычно улучшает абсорбцию действующего вещества, и следовательно, обладает более мощным действием, чем кремы и лосьоны.
- В зависимости от способности мГКС связываться с цитозольными рецепторами, блокировать активность фосфолипазы A_2 и уменьшать образование медиаторов воспаления, с учетом концентрации действующего вещества мГКС по силе действия принято делить на **классы активности** (в Европе выделяют I–IV классы, в США — I–VII классы; табл. 4, 5):
 - очень сильные (класс IV);
 - сильные (класс III);
 - средние (класс II);
 - слабые (класс I).

Общие рекомендации по использованию мГКС у детей

При тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с мГКС III класса (здесь и далее используется

классификация Miller&Munro); для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать топические ингибиторы кальциневрина или мГКС I класса.

Для рутинного применения при локализации поражений на туловище и конечностях у детей рекомендуются мГКС I или II классов.

Не следует применять мГКС IV класса у детей до 14 лет.

Длительность применения мГКС

В качестве базовой рекомендации по длительности использования мГКС может служить следующее положение: длительность применения мГКС следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс терапии мГКС у детей не должен превышать 2 нед. Если упорное хроническое течение АтД требует более длительного лечения, следует прибегать к интермиттирующим курсам (например, двухнедельный перерыв после 2 нед терапии) или отдавать предпочтение топическим ингибиторам кальциневрина.

мГКС с антибактериальными и противогрибковыми свойствами

Топические антибактериальные и противогрибковые средства эффективны у пациентов с АтД, осложненным бактериальной или грибковой инфекцией кожи^A. Во избе-

Таблица 4. Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности по Miller&Munro (1980, с дополнениями)

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
IV (очень сильные)	Клобетазол (код АТХ: D07AD01) 0,05% крем, мазь
III (сильные)	Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, код АТХ: D07AC01) 0,1% крем и мазь; 0,05% крем и мазь Гидрокортизон (гидрокортизона бутират, код АТХ: D07BB04, D07AB02) 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор Метилпреднизолон ацепонат (код АТХ: D07AC14) 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия Мометазон (мометазона фураат, код АТХ: D07AC13) 0,1% мазь, крем, раствор Триамцинолон ацетонид (код АТХ: D07AB09) 0,1% мазь Флуоцинолон ацетонид (код АТХ: D07AC04) 0,025% мазь, крем, гель, линимент Флутиказон (флутиказона пропионат, код АТХ: D07AC17) 0,005% мазь и 0,05% крем
II (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат, код АТХ: D07AB10) 0,05% мазь, крем
I (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат, код АТХ: D07AA02) 0,5%, 1% мазь Преднизолон (код АТХ: D07AA03) 0,5% мазь

Таблица 5. Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности по S. Jacob, T. Stieele (2006)

Класс (степень активности)	Название препарата
I (очень сильные)	Клобетазол (код АТХ: D07AD01) 0,05% крем, мазь Бетаметазон (бетаметазона дипропионат, код АТХ: D07AC01) 0,1% крем и мазь; 0,05% крем и мазь
II (сильные)	Мометазон (мометазона фураат, код АТХ: D07AC13) 0,1% мазь, крем, раствор Триамцинолон ацетонид (код АТХ: D07AB09) 0,1% мазь
III (сильные)	Бетаметазон (бетаметазона валерат, код АТХ: D07AC01) 0,1% крем и мазь Флутиказон (флутиказона пропионат, код АТХ: D07AC17) 0,005% мазь и крем 0,05%
IV (средней силы)	Флуоцинолон ацетонид (код АТХ: D07AC04) 0,025% мазь, крем, гель, линимент Мометазон (мометазона фураат, код АТХ: D07AC13) 0,1% мазь, крем, раствор Триамцинолон ацетонид (код АТХ: D07AB09) 0,025% мазь Метилпреднизолон ацепонат (код АТХ: D07AC14) 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия
V (средней силы)	Бетаметазон (бетаметазона валерат, код АТХ: D07AC01) 0,1% крем Гидрокортизон (гидрокортизона бутират, код АТХ: D07BB04, D07AB02) 0,1% мазь, крем, эмульсия, раствор Флуоцинолон ацетонид (код АТХ: D07AC04) 0,025% крем, гель, линимент
VI (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат, код АТХ: D07AB10) 0,05% мазь, крем
VII (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат, код АТХ: D07AA02) 0,5%, 1% мазь Преднизолон (код АТХ: D07AA03) 0,5% мазь

жание распространения грибковой инфекции на фоне антибиотикотерапии оправдано назначение комплексных препаратов, содержащих и бактериостатический, и фунгицидный компоненты (например, бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол, код АТХ: D07XC01; натамицин + неомицин + гидрокортизон, код АТХ: D07CA01). Существуют следующие аргументы к использованию комбинированных препаратов при лечении АтД, осложненно-го вторичным инфицированием:

- возможность эффективного лечения осложненных инфицированием аллергодерматозов, где использование монокомпонентных препаратов нежелательно;
- большая приверженность пациентов лечению из-за упрощения схемы (меньшее количество одновременно используемых препаратов);
- для атопического дерматита — возможность преодоления резистентности к ГКС, вызванной суперантигенами *Staphylococcus aureus*;
- уменьшение риска обострения процесса в начале лечения, когда из погибающих под воздействием антимикробного препарата микроорганизмов выделяется большое количество метаболитов, провоцирующих воспаление;
- для некоторых препаратов: увеличение продолжительности действия за счет вазоконстрикторного эффекта ГКС (антимикробный агент дольше остается в очаге, медленнее абсорбируется и метаболизируется).

Следует отметить, что применение сильных фторированных стероидов, к которым относится бетаметазона дипропионат, в педиатрической практике нежелательно в силу высокого риска развития побочных стероидных лекарственных реакций. В частности, в США двухкомпонентный препарат, имеющий в составе бетаметазона дипропионат и клотримазол, разрешен к применению с 17 лет, а монокомпонентные препараты бетаметазона дипропионата имеют ограничение 12 лет. В связи с этим при лечении инфицированных поражений у детей, в особенности при их локализации на чувствительных участках кожи, предпочтительным является применение комбинированных препаратов, имеющих в составе слабый ГКС гидрокортизон.

Топические ингибиторы кальциневрина (местные иммуномодуляторы) включают пимекролимус (Код АТХ: D11AH02) в форме 1% крема и такролимус (Код АТХ: D11AH01) в форме 0,03% и 0,1% мази.

Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и среднетяжелого АтД^А у детей старше 3 мес. Такролимус применяется в виде 0,03% мази у детей старше 2 лет и в виде 0,1% мази (либо 0,03% мази) у пациентов старше 16 лет. Противовоспалительная активность такролимуса соответствует таковой мГКС III класса, а пимекролимуса — мГКС I класса, в связи с чем пимекролимус показан для лечения легких и среднетяжелых форм АтД, а такролимус — среднетяжелых и тяжелых форм.

Такролимусу и пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция; в отличие от мГКС они не вызывают атрофии кожи^А и не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Препараты могут использоваться в комбинации с мГКС. После уменьшения симптомов тяжелого обострения мГКС заменяется на ингибитор кальциневрина, что позволяет избежать развития синдрома отмены, атрофии кожи, стероидных акне, особенно на лице. Ингибиторы кальциневрина обладают фунгистатическим действием в отношении большинства штаммов *Malassezia spp.*

Такролимус, являясь разрешенным для длительной поддерживающей (проактивной) терапии АтД (средней степени тяжести и тяжелых форм) препаратом, применяется по схеме 2 раза в нед в течение 12 мес и более у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и prolongации периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее наблюдался ответ на лечение такролимусом по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 нед (т.е. лечение привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса). Применение мази такролимуса для поддерживающей терапии по схеме 2 раза в нед позволяет продлить период ремиссии АтД по сравнению с лечением только обострений — в 6 раз у детей и до 9 раз у взрослых^А.

Учитывая механизм действия, нельзя исключить возможность местной иммуносупрессии, однако у пациентов, применяющих такролимус или пимекролимус, риск развития вторичных кожных инфекций ниже, чем у пациентов, получающих мГКС. Пациентам, использующим топические ингибиторы кальциневрина, рекомендуют избегать активной инсоляции и использовать солнцезащитные средства.

Общие рекомендации по применению топических ингибиторов кальциневрина

Блокаторы кальциневрина можно наносить на участки кожи, на которых нежелательно длительное применение глюкокортикостероидных препаратов.

Не рекомендуется использовать топические блокаторы кальциневрина при бактериальной и/или вирусной инфекции. В период лечения блокаторами кальциневрина следует избегать искусственного или избыточного естественного ультрафиолетового облучения кожи.

Топические ингибиторы кальциневрина нельзя назначать больным с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или пациентам, принимающим иммуносупрессивные препараты. Смягчающие и увлажняющие средства можно применять сразу после нанесения пимекролимуса. Не рекомендуется использовать смягчающие и увлажняющие средства в течение 2 ч после нанесения такролимуса, т.к. это снижает его эффективность. Несмотря на то, что клинический эффект топических блокаторов кальциневрина развивается медленнее, чем при использовании топических глюкокортикостероидов, эти группы препаратов сопоставимы по противовоспалительному действию: так, эффективность такролимуса аналогична сильным глюкокортикостероидам, эффективность пимекролимуса — глюкокортикостероидам слабой активности.

Препараты блокаторов кальциневрина наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день. Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания и продолжать до полного исчезновения симптомов. Учитывая очень незначительное системное всасывание ингибиторов кальциневрина, ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи и длительности лечения не существует. Препараты можно наносить на любые участки кожного покрова, включая голову, лицо, шею, кожные складки, а также периорбитальную область и веки, где применение мГКС противопоказано в связи с риском офтальмологических осложнений.

Не следует наносить препараты на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении блокаторами кальциневрина являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение) в местах нанесения. Данные явления связаны с выделением субстанции Р из нервных окончаний, продолжают в течение первых 5–20 мин после нанесения препарата и, как правило, исчезают через несколько дней терапии.

У пациентов подросткового возраста с АтД *среднетяжелого и тяжелого течения возможна тактика проактивной терапии с использованием МГКС (преимущественно средней силы) и ингибиторов кальциневрина. Наносится однократно в течение двух последовательных дней недели в течение 4 мес.*

Препараты на основе дегтя, нафталана, ихтиола, дерматола уступают по своей активности современным нестероидным средствам для лечения АтД, в настоящее время используются реже, однако в некоторых случаях могут служить альтернативой МГКС и ингибиторам кальциневрина. Медленное развитие их противовоспалительного действия и выраженный косметический дефект также ограничивают широкое применение.

Следует учитывать данные о возможном риске канцерогенного эффекта дериватов дегтя, что основано на исследованиях профессиональных заболеваний у лиц, работающих с компонентами дегтя.

Активированный пиритион цинка (0,2% аэрозоль, 0,2% крем и 1% шампунь) — нестероидный препарат с широким спектром фармакологических эффектов. При его применении снижается количество расширенных сосудов, плотность периваскулярного инфильтрата; нормализуется структура рогового слоя, снижается колонизация кожи грибами, в первую очередь *Malassezia furfur*, а также *S. aureus*^C.

Препарат может применяться у детей от 1 года, допускается использование на всех участках тела без ограничений по площади. Крем наносят 2 раза в день, возможно применение окклюзионных повязок. Аэрозоль используют в случаях выраженного мокнутия, распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в день. Однако длительное использование препарата может сопровождаться снижением эффективности.

Антисептики применяют в комплексной терапии атопического дерматита^D, однако доказательства их эффективности, подтвержденные рандомизированными контролируемыми исследованиями, отсутствуют.

Увлажняющие (смягчающие) средства лечебной косметики входят в современный стандарт терапии АтД, так как они восстанавливают целостность водно-липидного и рогового слоев эпидермиса, улучшают барьерную функцию кожи (корнеотерапия), обладают также ГКС-сберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания^A. Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, как на фоне применения МГКС и ингибиторов кальциневрина, так и в период ремиссии АтД, когда отсутствуют симптомы заболевания. Эти средства питают и увлажняют кожу, уменьшают сухость и снижают зуд.

Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. Максимальная продолжительность их действия составляет 6 ч, поэтому аппликации питательных и увлажняющих средств должны быть частыми^D. Каждые 3–4 нед необходима смена питательных и увлажняющих средств для предотвращения явлений тахифилаксии^D.

К таким питательным и увлажняющим средствам относятся традиционные (индифферентные) и современные средства лечебной дерматологической косметики.

Традиционные средства, особенно на основе ланолина или растительных масел, имеют ряд недостатков: создают водонепроницаемую пленку и часто вызывают аллергические реакции. Поэтому более перспективными являются современные средства лечебной дерматологической косметики, основанные на использовании специфических, сбалансированных и тщательно подобранных компонентов. Современные средства для восстановления эпидермального барьера имеют в составе физиологические липиды, родственные липидам эпидермиса человека.

Важно отметить, что прежняя устаревшая установка, запрещающая купание детей при АтД, и особенно при обострении заболевания, является неправильной. Наоборот, ежедневное купание (использование ванн предпочтительнее) активно гидратирует, очищает, обеспечивает лучший доступ лекарственных средств и улучшает функции эпидермиса.

Для очищения кожи целесообразно использовать ежедневные непродолжительные прохладные ванны (10 мин) с мягкой моющей основой с pH 5,5, не содержащей щелочи. При очищении кожи не следует ее растирать. После купания рекомендуется только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха.

Системная терапия

Антигистаминные препараты наиболее часто используются для лечения больных атопическим дерматитом. Тем не менее достоверные исследования об эффективности препаратов второго поколения, не обладающих седативным эффектом, в лечении больных атопическим дерматитом отсутствуют. Терапевтическая ценность препаратов первого поколения заключается главным образом в их седативных свойствах за счет нормализации ночного сна и уменьшения интенсивности зуда.

Выбор препаратов

Антигистаминные препараты I поколения лишь на 30% блокируют H₁-рецепторы, и для достижения нужного антигистаминного эффекта необходимы высокие концентрации этих препаратов в крови, что требует назначения их в больших дозах. Обладают выраженным нежелательным седативным эффектом, так как из-за высокой липофильности легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду H₁- и M-рецепторов центральной нервной системы. Назначение этих препаратов может усиливать вялость и сонливость, ухудшает концентрацию внимания; их длительное и регулярное применение может способствовать нарушениям когнитивных функций у детей.

Не должны использоваться постоянно и длительно, могут применяться лишь при обострении АтД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда. Кроме того, из-за M-холинолитического (атропиноподобного) действия эти препараты не рекомендуется назначать детям при сочетании АтД с бронхиальной астмой или аллергическим ринитом.

Антигистаминные препараты II поколения имеют высокую специфичность к H₁-рецепторам, не обладают M-холинолитическим действием. Их значимое достоинство заключается в отсутствии седативного эффекта и во влиянии на когнитивные функции. Возможно их

использование для устранения не только ночного, но и дневного зуда. Существенным отличием антигистаминных препаратов II поколения является наличие у них не только избирательного H_1 -блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта.

При этом результаты современных исследований свидетельствуют о том, что неседативные антигистамины обладают слабым действием при лечении АтД: основной эффект антигистаминов при АтД связан с их седативным свойством, в связи с чем более современные препараты данной группы, лишенные этого эффекта, обладают низкой клинической результативностью.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Недостаточно доказательств эффективности их использования при АтД.

NB! Эффективность при атопическом дерматите кетофена и пероральных форм кромоглициевой кислоты в рандомизированных контролируемых исследованиях не доказана.

Антибактериальная терапия. Кожа пациентов с АтД в очагах патологического процесса и вне таковых часто колонизирована *S. aureus*^A. Местное и системное применение антибактериальных препаратов временно снижает степень колонизации грамположительных бактерий из рода стафилококков. При отсутствии клинических симптомов инфицирования системное применение антибактериальных препаратов оказывает минимальный эффект на течение атопического дерматита. Системное назначение антибиотиков может быть оправданным у пациентов с подтвержденной тяжелой бактериальной инфекцией кожи^A, сопровождающейся высокой температурой, интоксикацией, нарушением состояния и плохим самочувствием больного. Длительное применение антибиотиков для других целей (например, для лечения устойчивых к стандартной терапии форм заболевания) не рекомендуется.

Иммуносупрессивная терапия применяется при особенно тяжелом течении АтД и недостаточной эффективности всех других методов лечения. Вопрос о назначении этой терапии решает специалист аллерголог-иммунолог.

Циклоспорин и азатиоприн эффективны для лечения тяжелых форм АтД, но их токсичность, наличие большого количества побочных эффектов ограничивают применение препаратов^A. Короткие курсы циклоспорина обладают значительно меньшим кумулятивным эффектом по сравнению с длительной терапией (прием препарата в течение 1 года)^C. Начальная доза циклоспорина (код АТХ: L04AD01) 2,5 мг/кг в день делится на 2 приема в сут и принимается перорально. С целью снижения вероятности побочных эффектов суточная доза не должна превышать 5 мг/кг в сут (подробнее — в федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи пациентам взрослой возрастной категории с атопическим дерматитом).

Системные ГКС используют для купирования тяжелых обострений АтД короткими курсами. Однако побочные эффекты ограничивают применение этого метода лечения у детей, поэтому оно не может быть рекомендовано для рутинного использования. Рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность этого метода лечения, не существует, несмотря на его длительное применение.

Аллергенспецифическая иммунотерапия. При АтД этот метод лечения не применяют, однако он может быть эффективен при сопутствующей бронхиальной аст-

ме, аллергическом риноконъюнктивите, сенсibilизации к клещам домашней пыли.

Альтернативные методы лечения

Нет никаких данных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность гомеопатии, рефлексотерапии, фитотерапии, использования биологических активных добавок и других альтернативных методов лечения АтД.

Немедикаментозное лечение

Диета (см. также федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией). Роль диеты наиболее значима при АтД, обусловленном пищевой аллергией, а также для пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. Среди детей со среднетяжелым и тяжелым АтД частота пищевой аллергии составляет 37–50%. Еще выше она у детей с АтД раннего и младенческого возраста, у которых основными пищевыми аллергенами являются белки коровьего молока (БКМ) и куриного яйца. При пищевой аллергии элиминация причинно-значимого аллергена фактически является этиотропной терапией и определяет успех всего лечения. У этой категории больных элиминационная диетотерапия является основой комплексного лечения. Однако даже при отсутствии пищевой сенсibilизации и клинических реакций на пищу гипоаллергенная диета у больных с АтД способствует уменьшению суммарного действия триггерных факторов, способствующих обострению кожного процесса.

Диетотерапия проводится в 3 этапа:

- 1-й этап — диагностическая элиминационная диета, когда положительная динамика клинической симптоматики при исключении из питания подозреваемого продукта позволяет подтвердить наличие аллергии к нему;
- 2-й этап — лечебная элиминационная диета с исключением всех выявленных причинно-значимых пищевых аллергенов и триггерных факторов;
- 3-й этап — расширение рациона в период ремиссии.

Тактика введения прикорма. Продукты прикорма ребенку с АтД должны вводиться в рацион по одному, в небольших количествах, предпочтительно в период продолжающегося грудного вскармливания. У детей с аллергией к БКМ прикорм не должен содержать молочных продуктов. В остром периоде АтД новые продукты прикорма не назначаются.

Поскольку в настоящее время доказано, что отсроченное введение прикорма не позволяет снизить риск пищевой аллергии, оптимальным сроком для введения прикорма в питание ребенка с аллергией считается возраст от 5 до 6 мес. Ребенку формируется индивидуальный элиминационный рацион, максимально сбалансированный по составу макро- и микронутриентов и соответствующий возрастным физиологическим потребностям.

Гипоаллергенные продукты прикорма должны иметь монокомпонентный состав, не содержать молока, глютен, сахара, соли, бульона, а также консервантов, искусственных красителей и ароматизаторов.

При наличии таких гастроинтестинальных нарушений, как неустойчивый стул, диарея, колики, а также при сниженной массе тела первыми вводятся каши промышленного производства, при склонности к запорам или избыточной массе тела — овощное пюре.

Для организации гипоаллергенного зернового прикорма выбирают монокомпонентные безмолочные

и безглютеновые каши (гречневую, рисовую, кукурузную), не содержащие сахар.

В качестве гипоаллергенного овощного прикорма используются кабачки, патиссоны, цветная, белокочанная, брюссельская капуста и др.

Следует помнить, что у детей с АтД часто встречается сенсibilизация ко многим продуктам: необходим индивидуальный подбор даже гипоаллергенных продуктов прикорма с контролем специфических IgE (и/или прикорм-тестирование) и клинической переносимости.

С целью коррекции белковой части рациона в питание ребенка с 6 мес вводят мясное пюре. Рекомендуется использовать специализированные детские консервы из мяса кролика, индейки, конины, ягненка, тощей свинины. Говядина и телятина у детей с аллергией к БКМ не используются.

Фруктовые и ягодные соки рекомендуется давать значительно позже, чем здоровым детям, — только к концу первого года жизни. Гипоаллергенный фруктовый прикорм формируется главным образом из яблок зеленой и белой окраски. Тепловая обработка фруктов улучшает их переносимость.

Куриное яйцо и рыба как высокоаллергенные продукты не вводят в рацион детей первого года жизни с АтД.

Кисломолочные продукты и творог, как и другие продукты, содержащие коровье молоко, при наличии аллергии на БКМ полностью исключаются из рациона ребенка. Оптимальные сроки введения различных блюд прикорма детям с аллергией к БКМ представлены в табл. 6.

При достижении ремиссии АтД гипоаллергенная диета должна постепенно расширяться за счет контролируемого включения ранее непереносимых продуктов и блюд. В период расширения рациона, как и на диагностическом этапе, эффективно ведение пищевого дневника.

Составление гипоаллергенного рациона детям с АтД старше 1 года

Целевое назначение гипоаллергенной диеты — уменьшить антигенное и гистамино-либераторное воз-

действие пищи на организм ребенка, способствовать нормализации процессов пищеварения, что в конечном счете позволит добиться более длительной и стойкой ремиссии заболевания.

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше одного года в качестве основы используют неспецифическую гипоаллергенную диету (№ 5 ГА: при аллергии к БКМ — безмолочная, при сенсibilизации к глютену — безглютеновая). Учитывая высокую частоту патологии органов пищеварения у детей с аллергическими заболеваниями, она разработана на основе диеты № 5, предназначенной для детей с заболеваниями печени и желчевыводящей системы. При сенсibilизации к нескольким пищевым белкам составляется индивидуальный гипоаллергенный рацион.

При наличии сенсibilизации к грибковым аллергенам необходимо исключить из питания продукты, приготовленные на основе дрожжевого брожения (дрожжевой хлеб, квас), а также ферментированные сыры.

В случаях тяжелого течения АтД и множественной пищевой сенсibilизации не всегда представляется возможным создание полноценного рациона только за счет использования натуральных продуктов питания. В таких случаях для коррекции белкового и витаминно-минерального компонентов рациона и улучшения нутритивного статуса ребенка в питание могут быть включены специализированные лечебные продукты на основе высокогидролизованного белка или аминокислотные смеси. Обычно они добавляются в рацион в виде питья или в каши в объеме 200–400 мл в сут. При отсутствии сенсibilизации к сое с этой же целью могут быть использованы смеси на основе изолята соевого белка.

В отдельных случаях (детям с множественной пищевой гиперчувствительностью, нетяжелыми клиническими реакциями на пищу при отсутствии IgE-сенсibilизации) может применяться ротационный принцип диетотерапии, когда условно переносимые продукты используются в питании 1 раз в 4 дня.

Таблица 6. Сроки введения и ассортимент продуктов и блюд прикорма для детей первого года жизни: здоровых, из групп высокого риска по развитию атопии и с пищевой аллергией

Продукты	Возраст детей, мес		
	Здоровые дети	Группа высокого риска по развитию атопии	Пищевая аллергия*
Каша	4–6	4,5–6	5–6
Овощное пюре	4–6	4,5–6	5–6
Фруктовое пюре	4–6	5,5	6,5
Фруктовый сок	4–6	6	после 8
Мясное пюре	6	6	6
Творог	6	6–7	-
Желток	7	8	-
Рыбное пюре	8	9–10	-
Детский кефир, йогурт	не ранее 8	не ранее 8	-
Сухари, печенье	7	7	7 (несдобные, без яйца)
Хлеб пшеничный	8	8	9 (несдобный, без яйца)
Растительное масло	4–6	5	5
Сливочное масло	4–6	5,5	5–6 (топленое масло)

Примечание. * — необходим строгий учет индивидуальной переносимости продуктов, вводимых в питание.

При наличии сенсibilизации к ингаляционным аллергенам диета назначается с учетом как выявленной пищевой сенсibilизации, так и возможности перекрестной сенсibilизации между ингаляционными и пищевыми аллергенами (табл. 7). При поллинозе должен учитываться период цветения: на время цветения причинно-значимых растений следует рекомендовать более строгую элиминацию пищевых продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции.

При достижении ремиссии рацион должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов и блюд.

Фототерапию (УФ-облучение) применяют с 3-летнего возраста у пациентов с распространенными кожными проявлениями, устойчивыми к стандартной терапии. Наиболее эффективным и безопасным методом является узкополосная фототерапия (UVB 311 нм), не имеющая возрастных ограничений. В младенческом возрасте воздействия проводят селективно на ограниченные участки пораженной кожи при условии отсутствия острых проявлений.

Биорезонансная терапия. Рандомизированных контролируемых исследований эффективности этого метода воздействия не проводили.

Психотерапия. Для лечения атопического дерматита наиболее предпочтительны групповое психотерапевтическое воздействие, обучение техникам релаксации, снятия стресса и модификации поведения^D.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Пациента следует обучить:

- правилам ухода за кожей;
- правильному использованию питательных и увлажняющих средств, местных ГКС и других препаратов;
- умению ограничивать контакты с неблагоприятными факторами внешней среды.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Гипоаллергенный режим

Уменьшение контакта с аллергеном является первым и необходимым шагом в лечении больных с атопией. Рекомендации по ограничению экспозиции к аллергенам соответствуют высокому уровню доказательности^A.

В большинстве случаев добиться полного исключения контакта с аллергеном невозможно, но в результате выполнения рекомендаций облегчается течение болезни, снижается потребность в фармакотерапии.

Пациентам с АтД, у которых клинически предполагается роль аллергенов, в частности бытовых и ингаляционных, необходимо осуществлять мероприятия, направленные на уменьшение воздействия клещей домашней пыли^A. Обязательно выполнение следующих рекомендаций:

- регулярно стирать постельное белье (1–2 раза в нед) при температуре более 56°C для уничтожения клещей (стирка холодной водой уменьшает содержание клещевых аллергенов на 90%, а стирка горячей водой уничтожает клещей);
- стирать подушки и одеяла горячей водой более 56°C и матрасники (чехлы) из непроницаемой для клещей ткани;
- помнить, что хорошая вентиляция жилища уменьшает влажность: снижение влажности в доме до 40% облегчает контроль над количеством клещей и грибов.

Дополнительно:

- использовать для уборки жилища вакуумные пылесосы (желательно с HEPA-фильтром);
- использовать специальные салфетки для уборки пыли;
- для обеспечения лучших условий желательно заменить ковры и ковровые покрытия на линолеум или паркет;
- гардины и занавеси в спальне лучше поменять на моющиеся жалюзи;
- заменить мебель с тканевым покрытием на кожаную или виниловую;
- убрать из спальни мягкие игрушки; с целью уничтожения клещей при необходимости их можно стирать в горячей воде (более 56°C) или замораживать в морозильной камере домашнего холодильника;
- учитывая, что клещи домашней пыли чувствительны к прямому действию солнечных лучей, матрасы, ковры и пледы можно высушивать на солнце не менее 3 ч (с учетом региональных особенностей).

Кроме того, можно использовать специальные средства для уничтожения клещей домашней пыли — чистя-

Таблица 7. Перекрестные аллергические реакции на пищевые продукты и риск их развития

Имеющаяся аллергия	Возможное развитие перекрестной аллергии	Риск, %
Бобы	Другие бобовые (горох, фасоль)	5
Лесной орех (грецкий орех)	Другие лесные орехи (кешью, фундук, бразильский орех)	37
Рыба (лосось)	Другая рыба (рыба-меч, камбала)	50
Моллюски и ракообразные (креветки)	Другие моллюски и ракообразные (краб, лобстер)	75
Зерновые (пшеница)	Другие зерновые (рожь, ячмень)	20
Коровье молоко	Говядина	10
Коровье молоко	Козье молоко	92
Коровье молоко	Кумыс	4
Пыльца (береза, амброзия)	Фрукты, овощи (яблоко, персик, мускатная дыня)	55
Персик	Яблоко, слива, груша, вишня	55
Дыня (мускатная дыня)	Арбуз, банан, авокадо	92
Латекс (перчатки из латекса)	Фрукты (киви, банан, авокадо)	35
Фрукты (киви, авокадо, банан)	Латекс (перчатки из латекса)	11

щие салфетки, аэрозоли, противоклещевое постельное белье, спреи, стиральные порошки, противоклещевые средства для чистки ковров (на основе бензилбензоата — акарициды), противоклещевые средства для чистки пылесосов и т. п.

Для достижения должного результата важен комплексный подход, так как большинство мероприятий по элиминации, применяемых по отдельности, оказываются нерентабельными и неэффективными^А.

NB! Необходимо помнить, что безаллергенных животных не существует. Лучше принять радикальные меры — расстаться с домашними животными и не заводить новых. После удаления животного из квартиры необходимо провести неоднократную тщательную уборку помещения для полного удаления следов слюны, экскрементов, перхоти, шерсти животного. Аллергены кошки сохраняются в жилом помещении даже после удаления животного в течение длительного времени (около 6 мес)^А.

Кроме того:

- ковры, матрасы, покрытия подвергать регулярной вакуумной чистке; сменить одежду при выходе из дома, если был контакт с домашним животным;
- не посещать цирк, зоопарк и дома, где есть животные;
- не пользоваться одеждой из шерсти, меха животных. Необходимо также:
- максимально ограничивать контакт с факторами внешней среды, вызывающими обострение заболевания:
 - обеспечить оптимальную влажность помещения (40%);
 - сохранять комфортную температуру воздуха;
 - в жаркую погоду пользоваться кондиционером для воздуха в помещении;
 - не использовать синтетические ткани, одежду из шерсти, предпочтение отдавать хлопчатобумажным тканям;
 - обеспечить спокойную обстановку в школе и дома;
 - коротко стричь ногти; в период обострения спать в хлопчатобумажных носках и перчатках;
 - не запрещать купания (!), не использовать горячую воду для душа и/или ванны; водные процедуры должны быть кратковременными (5–10 мин) с использованием теплой воды (32–35°C);
- использовать специальные средства для ухода за кожей при АТД;
- для стирки использовать жидкие, а не порошковые моющие средства;
- свести к минимуму контакт с аллергенами, вызывающими обострение заболевания, а также с раздражающими веществами;
- в солнечную погоду пользоваться солнцезащитными кремами, не вызывающими контактного раздражения кожи;
- после плавания в бассейне необходимо принять душ и нанести увлажняющий крем;
- полностью выполнять назначения лечащего врача. Пациентам не следует:
 - использовать спиртосодержащие средства гигиены;
 - использовать средства с антимикробными компонентами без рекомендации лечащего врача;
 - участвовать в спортивных состязаниях, так как это вызывает интенсивное потоотделение и сопровождается тесным контактом кожи с одеждой;

- слишком часто принимать водные процедуры;
- во время мытья интенсивно тереть кожу и использовать для мытья приспособления более жесткие, чем мочалка из махровой ткани.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Пациенты детской возрастной категории с АТД должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением педиатра, консультации специалистов (аллерголога-иммунолога, дерматолога) в зависимости от состояния и тяжести процесса проводятся 1 раз в 2–6 мес.

Комплексное обследование с динамическим контролем состояния, определением изменений спектра и степени сенсибилизации, а также программы реабилитационных мероприятий проводят детям в зависимости от степени тяжести и характера течения процесса по показаниям амбулаторно либо в дневном стационаре.

При тяжелом течении atopического дерматита и/или торпидности к терапии, после уточнения диагноза, показано лечение в круглосуточном/дневном стационаре.

Показания к госпитализации (дневной/круглосуточный стационар):

- обострение АТД, сопровождаемое нарушением общего состояния;
- распространенный кожный процесс, сопровождаемый вторичным инфицированием;
- рецидивирующие кожные инфекции.

ПРОГНОЗ

Первые симптомы АТД обычно появляются в раннем возрасте, а в 50% случаев диагноз устанавливают к первому году жизни. Атопический дерматит имеет волнообразное рецидивирующее течение: у 60% детей симптомы со временем полностью исчезают, а у остальных сохраняются или рецидивируют в течение всей жизни.

Предположительно, дети, заболевшие АТД на первом году жизни, имеют лучший прогноз заболевания. Тем не менее, в целом, чем раньше дебютирует и чем тяжелее протекает заболевание, тем выше шанс его персистирующего течения, особенно в сочетании с другой аллергической патологией. Доказано наличие патофизиологической связи между тяжелым атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, при этом АТД рассматривается как основной предиктор формирования астмы у детей.

Негативное влияние АТД на качество жизни детей сопоставимо с такими тяжелыми хроническими заболеваниями, как псориаз, сахарный диабет и др.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akdis CA, Agache I, editors. *Global atlas of allergy*. Zurich: EAACI; 2014. 388 p.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00149-x.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023.
4. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327–349. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030.
5. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010.
6. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61(8):969–987. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
7. *Аллергия у детей: от теории — к практике*. / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. 668 с. [*Allergiya u detei: ot teorii — k praktike*. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossi; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
8. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(5):531–537.
9. Grimalt R, Mengesaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61–67. doi: 10.1159/000096915.
10. Eschler DC, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(8):992–997.
11. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD004054. doi: 10.1002/14651858.CD004054.pub3.
12. Ng SY, Begum S, Chong SY. Does order of application of emollient and topical corticosteroids make a difference in the severity of atopic eczema in children? *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):160–164. doi: 10.1111/pde.12758.
13. Svensson A, Chambers C, Ganemo A, Mitchell SA. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1395–1406. doi: 10.1185/03007995.2011.582483.
14. Yin Z, Xu J, Luo D. Efficacy and tolerance of tacrolimus and pimecrolimus for atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Biomed Res*. 2011;25(6):385–391. doi: 10.1016/s1674-8301(11)60051-1.
15. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):818–823. doi: 10.1016/j.jaad.2006.06.001.
16. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597–606. doi: 10.1542/peds.2014-1990.
17. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):415–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10030.x.
18. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):429–438. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049.
19. Baumer JH. Atopic eczema in children, NICE. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008;93(3):93–97. doi: 10.1136/adc.2008.139626.
20. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645.
21. Darne S, Leech SN, Taylor AE. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):150–156. doi: 10.1111/bjd.12580.
22. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):36–40. doi: 10.1111/pde.12367.
23. Bae JM, Choi YY, Park CO, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044.
24. Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):665–669. doi: 10.1097/aci.0b013e3283588cf4.
25. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):116–121. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.043.
26. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, et al. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health*. 2011;6(5):1322–1339. doi: 10.1002/ebch.827.
27. Kim SO, Ah YM, Yu YM, et al. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):217–226. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.021.
28. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Rep*. 2008;(12):1–24. doi: 10.1037/e623942009-001.
29. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
30. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):350–355. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1495.
31. Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):232–242. doi: 10.1111/jdv.12496.
32. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):118–127. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.033.
33. Williams HC, Pembroke AC, Forsdyke H, et al. London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(2 Pt 1):212–217. doi: 10.1016/0190-9622(95)90128-0.

М.М. Костик, Е.М. Кучинская, Ф.Н. Абдурагимова, О.П. Гурина, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

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

Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Статья поступила: 25.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Системная красная волчанка (СКВ) у детей отличается непредсказуемым и тяжелым течением. Стандарта терапии заболевания в настоящее время не существует. В статье представлены результаты ретроспективного исследования эффективности ритуксимаба у 16 детей с СКВ в возрасте от 5 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении. Ритуксимаб назначали пациентам с тяжелым жизнеугрожающим течением болезни при неэффективности гормонально-цитостатической терапии или невозможности снижения суточной дозы кортикостероидов. Доза вводимого препарата составляла 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед. На фоне терапии ритуксимабом отмечено клинически значимое снижение значений лабораторных показателей активности заболевания, индексов активности болезни SLEDAI, ECLAM, индекса повреждения SLICC/ACR, а также суточной дозы кортикостероидов. Зафиксированы один случай пневмонии и 2 летальных исхода, наступивших на фоне присоединения генерализованной микотической инфекции.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, ритуксимаб.

(Для цитирования: Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурагимова Ф.Н., Гурина О.П., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 295–300. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567)

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание с мультиорганным вовлечением, поражающее до 10–20% детей [1]. Клинические проявления СКВ крайне вариабельны, течение зачастую мало предсказуемо; имеет тенденцию к более тяжелому течению при возникновении в детском возрасте [2–4]. Течение СКВ у детей характеризуется большей выраженностью и скоростью развития органных повреждений [5, 6].

Длительное применение высоких доз кортикостероидов в терапии детей с СКВ может провоцировать разви-

тие остеопороза, аваскулярных некрозов костной ткани, стероидного диабета, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, катаракты и глаукомы [7]. Цитостатические и иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, мофетила микофенолат, метотрексат) повышают риск развития серьезных инфекций, негативно влияют на гемопоэз, могут вызывать поражение печени, почек, приводят к бесплодию и повышают риск развития опухолей [8–10].

Компонентами патогенеза СКВ являются аномальная активация В лимфоцитов и нарушение их дифферен-

Mikhail M. Kostik, Ekaterina M. Kuchinskaya, Farida N. Abduragimova, Olga P. Gurina, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series

Systemic lupus erythematosus (SLE) in children has unpredictable and severe course. There is currently no standard therapy for the treatment of the disease. The article presents the results of a retrospective study of rituximab efficiency in 16 children with SLE aged 5 to 16 years who were hospitalized. Rituximab was administered to patients with a severe life-threatening course of the disease when the hormone-cytostatic therapy was ineffective or the reduction of the daily dose of corticosteroids was impossible. The administered drug dose was 375 mg/m² weekly during 4 weeks. The therapy with rituximab is noted with a clinically significant decrease in the values of laboratory parameters of the disease activity, SLEDAI, ECLAM disease activity indices, SLICC/ACR impairment index, as well as a daily dose of corticosteroids. 1 case of pneumonia and 2 cases of death associated with generalized mycotic infection are reported.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, rituximab.

(For citation: Kostik Mikhail M., Kuchinskaya Ekaterina M., Abduragimova Farida N., Gurina Olga P., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 295–300. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567)

цировки в плазмобласты и плазматические клетки, что может служить основанием для применения таргетной анти-В-клеточной терапии [11] и, в частности, ритуксимаба — генно-инженерных химерных моноклональных антител, которые, специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности пре-В лимфоцитов и зрелых В лимфоцитов, инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис В клеток. Показана высокая эффективность ритуксимаба при лечении аутоиммунных заболеваний у детей, таких как аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, различные васкулиты, ювенильный дерматомиозит [12–14]. В США ритуксимаб разрешен к применению у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами в возрасте старше 15 лет [15]. В немногочисленных исследованиях по применению препарата при СКВ у детей показано снижение курсовой дозы системных кортикостероидов, а также снижение активности заболевания при относительной безопасности лечения [16–18]. Однако в этих исследованиях не применялись современные индексы оценки активности СКВ у детей, что не позволяет дать более точную оценку динамики активности СКВ на фоне терапии ритуксимабом.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность применения ритуксимаба у детей с СКВ.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В ретроспективном исследовании проанализированы результаты лечения 16 пациентов (из них 12 девочек) с различными формами СКВ, дебютом заболевания в возрасте от 5 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 3 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев Американской коллегии ревматологов (The American College of Rheumatology, ACR, 1997) [19]. Диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливали согласно Сиднейским критериям 2006 г. [20].

Оценка активности болезни

Для оценки активности СКВ и эффективности проводимого лечения использовали следующие терапевтические нормативы: Индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI), Европейскую согласованную шкалу активности СКВ (European Consensus Lupus Activity Measurement, ECLAM), Индекс повреждения Международной ассоциации клиник по лечению СКВ/Американской коллегии ревматологов (SLICC/ACR Organ Damage).

Анализ показателей лабораторной активности СКВ включал определение уровня антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и антинуклеарного фактора — методом реакции иммунофлуоресценции на клетках HEp-2 (у некоторых пациентов — методом ИФА) [21, 22]. Для унификации данных уровень антинуклеарного фактора представляли по отношению к верхним границам нормы для каждого метода исследования. Исходно и на фоне терапии СКВ методом проточной цитометрии на проточном цитофлуометре COULTER EPICS XL (Beckman Coulter, США) определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, методом турбидиметрии — уровни иммуноглобулинов. Все исследуемые параметры активности СКВ, а также исходы болезни анализировали повторно, в среднем через 3–6 мес от начала лечения, перед каждым очередным 4-недельным курсом введения ритуксимаба.

Лечение

Показаниями к назначению ритуксимаба были недостаточная эффективность гормонально-цитостатической терапии, невозможность снижения дозы системных кортикостероидов в течение длительного времени, а также тяжелые формы СКВ с высокой активностью. Все пациенты получали гидроксихлорохин и/или иммуносупрессивные препараты, а также кортикостероиды.

Ритуксимаб вводили после получения одобрения Локального этического комитета СПбГПМУ (протокол № 3/13 от 05.03.2014 г.) по решению врачебной комиссии в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации». Инъекции препарата предусматривали 4 еженедельных последовательных введения в дозе 375 мг/м² поверхности тела, но не более 500 мг на инфузию. Препарат вводился микроструйно через инфузомат с начальной скоростью 50 мг/ч при первом введении с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч). При последующих процедурах препарат вводили со скоростью 100 мг/ч с увеличением на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной 400 мг/ч [23]. Выбор режима дозирования был обусловлен необходимостью последовательной деплеции В лимфоцитов, что позволяло контролировать число лейкоцитов и лимфоцитов, снижая риск развития выраженной цитопении.

Каждому введению ритуксимаба предшествовала предварительная медикаментозная подготовка больного: внутривенное введение преднизолона в дозе 90–120 мг, парацетамола и антигистаминного препарата в возрастных дозировках, в связи с чем в этот день отменялся плановый прием кортикостероидов. Повторные курсы проводились через 6–12 мес после первого.

Клиническая характеристика больных с СКВ (табл. 1)

Наиболее часто у пациентов обнаруживались поражения центральной нервной системы: диагностированы 3 случая органического заболевания головного мозга, по 2 случая обратимой энцефалопатии в задних отделах мозга (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES-синдром), эписиндрома и острого нарушения мозгового кровообращения; у 1 пациента установлено наличие депрессии, тревожного состояния.

У 12 пациентов зафиксировано активное течение СКВ (индексы SLEDAI > 6, ECLAM > 1). У пациентов с относительно низкой активностью СКВ (SLEDAI < 6; $n = 4$) при развитии серьезных нежелательных явлений на фоне приема кортикостероидов либо в случае отказа пациента от лечения кортикостероидами в высоких дозах ритуксимаб применялся в качестве стероидосберегающей терапии. Системную терапию кортикостероидами получали 14 пациентов, 2 больным системная терапия не проводилась в связи с наличием у них ожирения II–III степени и нарушенной толерантности к глюкозе. Терапия ритуксимабом в большинстве случаев ($n = 12$) была начата в течение первого года от момента постановки диагноза.

Результаты терапии с применением ритуксимаба

После терапии ритуксимабом отмечено снижение активности патологического процесса, а именно клинически значимое снижение значений индексов SLEDAI, ECLAM, а также индекса повреждения SLICC/ACR (табл. 2). Также отмечено снижение уровня антител к дсДНК, максимально выраженное после первого курса терапии

ритуксимабом. К моменту второго введения препарата наблюдалось нарастание уровня антител к дсДНК без увеличения значений других клинико-лабораторных показателей активности СКВ. Более того, активность болезни, согласно значениям индекса SLEDAI, продолжала снижаться. Статистически значимого снижения титров АНФ отмечено не было (см. табл. 2). Также не выявлено изменений в уровнях антител к экстрагируемым ядерным антигенам на фоне анти-В-клеточной терапии (данные не представлены). Изменения значений показателей гемограммы (уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), биохимических показателей (уровня креатинина, мочевины) и маркеров воспалительной активности болезни (СОЭ, концентрация С-реактивного белка) не зафиксировано. Изначально низкие значения показателей воспалительной активности СКВ связаны, вероятно, с эффектом предшествующей введению ритуксимаба гормонально-цитостатической терапии. После первого курса терапии ритуксимабом отмечалось существенное снижение числа предшественников В лимфоцитов (CD19), происходившее вместе с сопоставимым снижением уровня антител к дсДНК (коэффициент корреляции $r = 0,67$; $p = 0,003$).

В ходе лечения удалось добиться значимого снижения среднесуточной дозы кортикостероидов: после первого курса с 0,88 (диапазон 0,16–1,08) до 0,16 мг/кг (0,06–0,50) ($p = 0,003$), после второго — до 0,17 мг/кг (0,10–0,25) ($p = 0,018$) (см. табл. 2). Также наблюдалась тенденция к более редкому использованию пульс-терапии кортикостероидами: у 12 (75%) до начала терапии ритуксимабом, у 4 (25%) — после первого курса, у 1 (14%) — после второго курса ($p = 0,004$).

Важно отметить, что снижение всех показателей активности после первого курса введения ритуксимаба было более значительным, чем после второго курса по сравнению с показателями до старта терапии. Например, снижение антител к дсДНК было значимым после первого курса ($p = 0,046$) и незначимым после второго ($p = 0,110$). Снижение оценки активности болезни по шкале SLEDAI и индексу повреждения SLICC/ACR также было более заметным после первого 4-недельного курса введения препарата ($p = 0,003$ и $p = 0,010$, соответственно). В последующем динамики значений указанных показателей не отмечено (см. табл. 2).

Нежелательные явления

В результате исходно высокой активности заболевания и присоединения генерализованной микотической инфекции — аспергиллеза и кандидоза — на 2-й и 21-й нед от первого введения препарата, соответственно, зафиксированы 2 летальных исхода. У второго пациента на 3-й день после первой инфузии препарата получило развитие синдром активации макрофагов.

Среди нежелательных явлений следует также отметить 1 случай герпетической инфекции через 3 мес от начала терапии, 1 случай острой внебольничной пневмонии через 5 мес после первой инфузии, а также инфузионные реакции в виде кашля, ринореи, першения и зуда в горле, а также единичного эпизода бронхообструкции у 10 (63%) из 16 пациентов. Практически все инфузионные реакции развивались на 1–2-е введение ритуксимаба, купировались дополнительным применением антигистаминных препаратов, кортикостероидов, а также при помощи понижения скорости инфузии препарата. Отмены ритуксимаба по причине инфузионных реакций не потребовалось. Изменений параметров гемодинамики на фоне введения ритуксимаба не зафиксировано.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой (СКВ)

Показатель	Значение, абс. (%)
Органные вовлечения:	
Кожа/слизистые оболочки	13 (81)
Артрит	11 (69)
Серозит	5 (31)
Нефрит	7 (44)
Поражение центральной нервной системы	8 (50)
Антифосфолипидный синдром	3 (19)
Болезни органов желудочно-кишечного тракта	2 (13)
Лихорадка в дебюте СКВ	12 (75)
Алопеция	4 (25)
Спленомегалия	3 (19)
Гепатомегалия	7 (44)
Лимфаденопатия	2 (13)
Нормальный титр антител к дсДНК (0–25 МЕ/мл)	3 (19)
Терапия*:	
Пульс-терапия кортикостероидами	12 (75)
Циклофосфамид	9 (56)
Гидроксихлорохин	9 (56)
Микофеноловая кислота	5 (31)
Азатиоприн	1 (6)
Пероральные кортикостероиды	13 (81)
Исходы:	
Клинико-лабораторная ремиссия	2 (13)
Клиническая ремиссия	6 (38)
Летальный исход	2 (13)
Возраст дебюта болезни, лет**	13 (10; 13)
Возраст первого введения ритуксимаба, лет**	14 (13; 15)

Примечание. * — терапия до начала лечения с применением ритуксимаба; ** — описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25; 75-го перцентилей).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало эффективность и относительную безопасность терапии ритуксимабом у детей с СКВ. Эффективность препарата была подтверждена положительной динамикой значений индексов активности СКВ на фоне терапии.

Среди многочисленных индексов активности СКВ, основанных на количественной и качественной оценке различных клинических и лабораторных признаков болезни, научным сообществом признаны и широко используются в лечебной и научной практике пять из них [24]: это SLEDAI [25] и три его модификации — SLEDAI-2000, SELENA SLEDAI и Mex-SLEDAI; индекс Британской группы по изучению системной красной волчанки (British Isles Lupus Assessment Group, Classic BILAG Index) и его модификация BILAG-2004 [26]; индекс системных измерений активности СКВ (Systemic Lupus Activity Measure, SLAM) и его модификация SLAM-R [27]; ECLAM [28] и индекс деловой активности СКВ (Lupus Activity Index, LAI) [29]. Для нашего исследования были выбраны SELENA SLEDAI и ECLAM, поскольку они наиболее валидные и сопоставимы по чувствительности и надежности [30]. В отличие от SLAM и BILAG, индексы SELENA SLEDAI и ECLAM просты в оценке и не требуют дополнительного программного обеспечения.

Таблица 2. Изменения показателей активности болезни в ходе исследования

Показатель	До введения РТ		После 1-го курса РТ		После 2-го курса РТ		p_1^*	p_2^*
	n	M_e (IQR)	n	M_e (IQR)	n	M_e (IQR)		
Суточная доза кортикостероидов, мг/кг	16	0,88 (0,16; 1,08)	15	0,16 (0,06; 0,50)	8	0,17 (0,1; 0,25)	0,003	0,018
Суточная доза кортикостероидов, мг/сут	16	33,8 (7,5; 50,0)	15	7,5 (5,0; 25,0)	8	10,0 (7,5; 13,8)	0,003	0,018
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	16	6,4 (3,7; 9,2)	15	4,1 (3,3; 6,1)	8	5,5 (4,7; 12,4)	0,24	0,67
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	16	4,4 (3,7; 4,6)	15	4,5 (4,0; 4,7)	8	4,6 (4,4; 5,0)	0,61	0,025
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	16	227 (141; 278)	15	259 (184; 293)	8	269 (251; 348)	0,53	0,09
Гемоглобин, г/л	16	122 (114; 129)	15	125 (108; 138)	8	134,5 (110,0; 139,5)	0,65	0,67
СОЭ, мм/ч	16	9 (6; 12)	15	7 (4; 22)	8	4 (2; 8)	0,89	0,21
Антинуклеарный фактор**	16	6,5 (3,0; 24,0)	8	4,0 (2,5; 6,0)	4	3,0 (1,50; 4,0)	0,61	0,14
Антитела к дсДНК, Ед/л	12	127 (21; 214)	8	14,2 (1,7; 60,4)	4	32,1 (12,5; 70,6)	0,046	0,11
CD19, %	10	26,0 (10,9; 35,2)	9	2,0 (0,3; 7,7)	5	2,8 (1,7; 7,7)	0,04	0,07
СРБ, мг/л	16	0,4 (0,0; 2,9)	14	0,35 (0,0; 1,2)	7	0,5 (0,3; 1,3)	0,48	1,0
Креатинин, ммоль/л	14	0,06 (0,05; 0,07)	15	0,06 (0,06; 0,08)	8	0,06 (0,06; 0,06)	0,35	0,92
Мочевина, ммоль/л	16	4,8 (3,3; 7,3)	14	3,8 (3,1; 6,7)	8	5,4 (4,1; 6,1)	0,55	0,26
SLEDAI	16	12 (6; 26)	15	2,0 (2,0; 8,0)	7	2,0 (0,0; 4,0)	0,003	0,018
ECLAM	16	3,0 (1,5; 5,5)	15	1,0 (0,0; 2,0)	7	1,0 (0,0; 2,0)	0,02	0,018
SLICCA/ACR	16	1,0 (0,5; 3,0)	15	0,0 (0,0; 1,0)	7	1,0 (0,0; 1,0)	0,01	0,07

Примечание. * — парный тест Вилкоксона по сравнению с показателями до введения ритуксимаба. Статистический анализ выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). ** — представлены значения антинуклеарного фактора по отношению к значениям верхней границы нормы. РТ — ритуксимаб, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Способность SLEDAI в качестве критерия эффективности терапии фиксировать изменения активности заболевания была продемонстрирована в исследовании с участием 557 детей с СКВ [31]. Модификация SELENA SLEDAI включает в себя 24 (16 клинических и 8 лабораторных) показателя СКВ. Этот индекс наиболее часто используется в педиатрических исследованиях и является одним из критериев ответа на терапию, согласованных Международной исследовательской педиатрической ревматологической организацией (Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO) и ACR [24, 32].

Индекс ECLAM [21] был разработан в 1992 г. на основе клинико-лабораторных данных европейской когорты из 706 больных СКВ. В 2000 г. индекс был признан валидным для ретроспективной оценки активности заболевания по данным историй болезни [33]. В исследовании, включавшем 66 детей с впервые диагностированной СКВ, ECLAM показал себя более чувствительным инструментом в оценке изменений активности заболевания, чем SLEDAI [34].

Индекс повреждения SLICC/ACR представляет собой модификацию валидированного инструмента, разработанного для оценки накопленных повреждений у пациентов с СКВ в результате заболевания или его осложнений. Для того чтобы признак был расценен как повреждение, он должен присутствовать по крайней мере в течение 6 мес, чтобы различить активное воспаление и повреждение тканей [35]. Педиатрический модифицированный индекс повреждения SLICC/ACR состоит из 41 элемента и включает оценку состояния 12 различных органов и систем [36]. В дополнение к вопросам, включенным

во взрослую модификацию, педиатрический индекс учитывает оценку задержки роста и полового созревания.

В настоящее время терапия ритуксимабом может рассматриваться как альтернатива лечению пациентов с СКВ со значимым органом поражением, а также риском серьезных метаболических расстройств [37]. Вопрос применения ритуксимаба в схемах терапии СКВ остается открытым. С одной стороны, в единичных случаях, а также при анализе серии клинических наблюдений показана эффективность препарата у пациентов с очень высокой активностью СКВ, резистентных к предшествующей терапии и высоким риском летального исхода [38–40]. С другой стороны, в немногочисленных ретроспективных исследованиях нет указаний на существенное превосходство схем с применением ритуксимаба по отношению к схемам лечения без него [41, 42]. Кроме того, в исследовании по изучению эффективности различных протоколов терапии люпус-нефрита на протяжении 12 мес не выявлено превосходства включения в лечение ритуксимаба по сравнению с использованием мофетила микофенолата и внутривенного циклофосфида [39].

Скорость снижения дозы преднизолона в исследовании T.J. Lehman и соавт. на фоне применения ритуксимаба у детей с СКВ была аналогична таковой для традиционных схем [18]. В нашем исследовании отмечалось более заметное снижение дозы кортикостероидов (с 0,88 до 0,17 мг/кг в сут и с 33,75 до 10,0 мг/сут за время наблюдения), чем в исследовании L. Watson и соавт. (с 0,26 до 0,17 мг/кг в сут) [17], A. Tambralli и соавт. (с 31,7 до 8,8 мг/сут) [16] и T.J. Lehman и соавт. (с 29,7 до 7,0 мг/сут) [18].

В двух исследованиях с относительно большими выборками пациентов с ювенильной формой СКВ наиболее значимые изменения были отмечены для таких параметров, как СОЭ, уровень гемоглобина, глобальная врачебная оценка заболевания и уровни компонентов комплемента [16, 17]. Комбинированные индексы для оценки динамики активности СКВ в детских ревматологических центрах широко не применяются. В исследовании L. Watson и соавт. [17] изменения значений индекса BILAG на фоне применения ритуксимаба отмечено не было, тогда как в исследовании T.J. Lehman и соавт. выявлено значимое снижение значений индекса SLEDAI [18]. В исследовании G. Moroni и соавт. не выявлено различий в динамике снижения индекса SLEDAI в группах взрослых пациентов с волчаночным нефритом, получавших ритуксимаб, микофенолат и циклофосфамид [41].

Частота госпитализаций по поводу инфекций в периоде наблюдения в исследованиях, посвященных изучению результатов терапии ритуксимабом, колеблется от 90,8 [16] до 126 на 1000 человеко-лет [43], что сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях популяции больных СКВ в целом, и не отличается от частоты инфекционных осложнений у пациентов, получающих лечение циклофосфамидом, мопетила микофенолатом и азатиоприном [44–46]. В нашем исследовании из-за разницы в подходах к госпитализации подобный подсчет неприменим.

Среди серьезных кардиоваскулярных нежелательных явлений следует отметить повышенный риск гипотензии (10%), периферических отеков (8%), требовавших неотложного применения кортикостероидов и уменьшения скорости инфузии препарата [23]. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило предупреждение о повышенном риске тяжелых кардиоваскулярных осложнений, таких как фатальный острый инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков и другие жизнеугрожающие аритмии, кардиогенный шок, связанные с инфузией ритуксимаба и развивающиеся в первые 24 ч от момента введения. В связи с этим ритуксимаб должен использоваться с особой осторожностью у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной системы; введение препарата должно проводиться при постоянном контроле показателей витальных функций и низкой скорости инфузии [47].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chiang LL, Lin YT, Chan HY, Chiang BL. Differential manifestations of prepubescent, pubescent and postpubescent pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 96 Chinese children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):12. doi: 10.1186/1546-0096-10-12.
- Medina-Quinones CV, Ramos-Merino L, Ruiz-Sada P, Isenberg D. Analysis of Complete Remission in Systemic Lupus Erythematosus Patients Over a 32-Year Period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):981–987. doi: 10.1002/acr.22774.
- Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(4):287–292. doi: 10.1191/096120399678847786.
- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 1995;34(9):866–872. doi: 10.1093/rheumatology/34.9.866.
- Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA,

Ограничения исследования

Ограничения нашего исследования связаны с ретроспективным дизайном, отсутствием контрольной группы, получающей небиологическую терапию для лечения СКВ, гетерогенностью изучаемой выборки. Для сопоставления эффективности с традиционными схемами в последующем может быть применен дизайн исследования «случай–контроль». В настоящее время вопрос о целесообразности применения ритуксимаба при лечении детей с СКВ требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ретроспективном исследовании показана эффективность терапии ритуксимабом у детей с СКВ: отмечено снижение клинико-лабораторных показателей активности болезни, а также уменьшение дозы кортикостероидов у детей с тяжелым течением СКВ, резистентным к предшествующей гормонально-цитостатической терапии. Лечение ритуксимабом следует расценивать как возможную альтернативу для пациентов со значимым органом поражением и высокой активностью заболевания, а также при недостаточной эффективности или непереносимости небиологической гормонально-цитостатической терапии, высоком риске развития на фоне терапии высокими дозами кортикостероидов серьезных метаболических расстройств. Терапия ритуксимабом является относительно безопасной: нежелательных явлений, потребовавших ее прекращения, не зафиксировано. Однако 2 случая летального исхода у пациентов с крайне тяжелым течением СКВ указывают на необходимость дальнейшего изучения безопасности ритуксимаба у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

- М.М. Костик** <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>
Е.М. Кучинская <http://orcid.org/0000-0002-1383-3373>
О.В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
В.Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314–322. doi: 10.1177/0961203307087875.

6. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):556–562. doi: 10.1002/art.23204.

7. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10(3):140–147. doi: 10.1191/096120301675075008.

8. Dan D, Fischer R, Adler S, et al. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14030. doi: 10.4414/smw.2014.14030.

9. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673–678. doi: 10.1191/0961203304lu20120a.

10. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(2):104–110. doi: 10.1111/nep.12006.

11. Grammer AC, Lipsky PE. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(Suppl 4):S22–27. doi: 10.1186/ar1009.
12. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1163–1172. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7.
13. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3107–3111. doi: 10.1002/art.22856.
14. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 free-standing children's hospitals across the United States. *J Pediatr.* 2013;162(6):1252–1258.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.038.
15. Clain JM, Specks U. S1. Rituximab for ANCA-associated vasculitis: the experience in the United States. *Presse Med.* 2013;42(4 Pt 2):530–532. doi: 10.1016/j.jpm.2013.01.048.
16. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and efficacy of rituximab in childhood-onset systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2015;42(3):541–546. doi: 10.3899/jrheum.140863.
17. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus.* 2015;24(1):10–17. doi: 10.1177/0961203314547793.
18. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:3. doi: 10.1186/1546-0096-12-3.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
21. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):120–132.
22. Van Blerk M, Bossuyt X, Humbel R, et al. Belgian recommendations on ANA, anti-dsDNA and anti-ENA antibody testing. *Acta Clin Belg.* 2014;69(2):83–86. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000010.
23. rlsnet.ru [интернет]. Ритуксимаб (Rituximab): инструкция, применение и формула. Регистр лекарственных средств России. 2007 [доступ от 19.05.2016]. Доступ по ссылке: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm.
24. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т.51. — №2. — С. 186–200. [Aseeva EA, Solov'yev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Science-practical rheumatology.* 2013;51(2):186–200. (In Russ).]
25. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–640. doi: 10.1002/art.1780350606.
26. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):902–906. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.
27. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32(9):1107–1118. doi: 10.1002/anr.1780320909.
28. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27(3):664–670.
29. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol.* 1992;19(1):53–59.
30. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response C. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3418–3426. doi: 10.1002/art.20628.
31. Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2854–2864. doi: 10.1002/art.21230.
32. Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, et al. Agreement between multi-dimensional and renal-specific response criteria in patients with juvenile systemic lupus erythematosus and renal disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):424–433.
33. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(6):445–450. doi: 10.1191/096120300678828640.
34. Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, Feldman BM. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):335–341. doi: 10.1002/art.11111.
35. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363–369. doi: 10.1002/art.1780390303.
36. Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2989–2996. doi: 10.1002/art.22048.
37. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):202–207. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.
38. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):413–419. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9.
39. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3168–3174. doi: 10.1002/art.21351.
40. Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int.* 2013;33(3):809–813. doi: 10.1007/s00296-011-2239-6.
41. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1570–1577. doi: 10.1093/rheumatology/ket462.
42. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
43. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, et al. Multi-center longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063–1076. doi: 10.1177/0961203312446627.
44. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2013;149(3):442–449. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009.
45. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(4):227–235. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e93d00.
46. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2083–2089. doi: 10.1136/ard.2010.131995.
47. fda.gov [Internet]. Rituxan® (rituximab). Highlights of prescribing information [cited 2016 May 19]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf.

Г.С. Васильев¹, Т.И. Мещерякова², Е.Н. Лукаш², С.С. Жилина^{1, 2}, И.В. Канивец³, А.Н. Петрин⁴¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Российская Федерация³ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Клинико-генетическое описание редкого случая хромосомной аномалии (частичная трисомия 14q11.2-q21.1 в сочетании с частичной моносомией 21q11.2-q21.3)

Контактная информация:

Мещерякова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-генетик НПЦ специализированной медицинской помощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, тел.: +7 (499) 730-98-67, e-mail: Ivanovna-76@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

301

Представлено подробное клиническое и молекулярно-цитогенетическое описание уникального случая редкой хромосомной аномалии — дупликация 14q11.2-q21.1 в сочетании с делецией 21q11.2-q21.3. Данное отклонение образовалось в результате сегрегации (2:2) сбалансированной хромосомной транслокации у отца-носителя. Клиническая картина у больного ребенка характеризуется задержкой физического, психомоторного и речевого развития, эпилепсией, скелетными аномалиями, расщелиной неба и множественными микроаномалиями развития. Для установления точного цитогенетического диагноза использован хромосомный микроматричный анализ.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, задержка развития, хромосомные аномалии, хромосомный микроматричный анализ.

(Для цитирования: Васильев Г.С., Мещерякова Т.И., Лукаш Е.Н., Жилина С.С., Канивец И.В., Петрин А.Н. Клинико-генетическое описание редкого случая хромосомной аномалии (частичная трисомия 14q11.2-q21.1 в сочетании с частичной моносомией 21q11.2-q21.3). Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 301–306. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1568)

Grigory S. Vasilyev¹, Tatiana I. Meshcheryakova², Elena N. Lukash², Svetlana S. Zhylina^{1, 2}, Ilya V. Kanivets³, Alexander N. Petrin⁴¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Scientific and Practical Centre of Specialized Medical Care for Children n.a. V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russian Federation³ Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

A Clinical and Molecular Description of a Rare Case of Chromosomal Abnormality (Partial Trisomy 14q11.2-q21.1 and Partial Monosomy 21q11.2-q21.3)

The article presents a detailed clinical and molecular and cytogenetic analysis of the unique case of a rare chromosomal abnormality (duplication of 14q11.2-q21.1 and deletion of 21q11.2-q21.3). This chromosomal abnormality is a result of segregation (2:2) of a balanced chromosomal translocation in the father being the carrier. Clinical manifestations in the sick child include delay in physical, psychomotor and speech development, epilepsy, skeletal abnormalities, cleft palate, and multiple development microanomalies. The chromosomal microarray analysis was applied for a precise cytogenetic diagnosis.

Key words: congenital malformations, developmental delay, chromosomal abnormalities, chromosomal microarray analysis.

(For citation: Grigory S. Vasilyev, Tatiana I. Meshcheryakova, Elena N. Lukash, Svetlana S. Zhylina, Ilya V. Kanivets, Alexander N. Petrin. A Clinical and Molecular Description of a Rare Case of Chromosomal Abnormality (Partial Trisomy 14q11.2-q21.1 and Partial Monosomy 21q11.2-q21.3). Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 301–306. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1568)

ВВЕДЕНИЕ

Хромосомные мутации (абберации) характеризуются аномалиями структуры или численности хромосом [1]. К структурным хромосомным аномалиям относятся делеции, инсерции, дупликации, инверсии и транслокации, т.е. процессы, при которых происходит утрата сегментов хромосом, вставка, дублирование, разворот на 180° или слияние с другими хромосомами. Численные абберации затрагивают целые хромосомы. Спектр болезней, обусловленных структурными и численными аномалиями хромосом, насчитывает около 1000 форм [1].

Большинство хромосомных аномалий — это основа тяжелых форм патологии, проявляющихся врожденными пороками развития, задержкой физического и умственного развития, трудностями в обучении. Однако клинические проявления в значительной степени зависят от специфики и размера участвующего в перестройке хромосомного сегмента. Кариотипирование с применением методов дифференциального окрашивания хромосом позволяет выявить хромосомный дисбаланс размером от 3–5 мегабаз (Мб) и более, но для обнаружения субмикроскопических нарушений используют современные высокоразрешающие молекулярно-цитогенетические методы исследования, такие как флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence *in situ* Hybridization, FISH), сравнительная геномная гибридизация на ДНК-биочипах (array Comparative Genomic Hybridization, array-CGH) и/или хромосомный микроматричный анализ [2, 3].

Хромосомный микроматричный анализ — достаточно надежный метод диагностики заболеваний у пациентов с множественными пороками развития, умственной отсталостью и другими дисморфическими особенностями [3]. Этот метод позволяет идентифицировать редкие микроделеционные и микродупликационные аномалии. Случаи одновременного наличия в кариотипе двух хромосомных перестроек единичны и имеют, как правило, уникальные клинические проявления [4, 5].

Предлагаем вниманию клинико-генетическое описание случая частичной трисомии 14q в сочетании с частичной моносомией 21q. Сведений о фенотипическом проявлении такого сочетания аббераций в кариотипе в литературе не обнаружено.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Анамнез. Пациентка К., ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, острой респираторной вирусной инфекции в III триместре, фетоплацентарной недостаточности, маловодия, с задержкой внутриутробного развития плода 3-й степени, от первых преждевременных оперативных родов на сроке гестации 35 нед. Девочка родилась с массой 970 г, ростом 35 см, окружностью головы 26 см, окружностью груди 24 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии с 20-й мин жизни с постоянной дотацией кислорода. Состояние ребенка с рождения расценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности на фоне врожденной пневмонии. В динамике отмечалось ухудшение состояния в связи с возникновением внутрижелудочкового кровоизлияния 3-й степени на 10-е сут жизни и клинической картины нарастающего угнетения центральной нервной системы. В связи с продолжительным апноэ девочка была переведена на искусственную вентиляцию легких в возрасте 15 сут жизни. Одновременно ей была проведена внутрижелудочковая пункция с выведением наружного вентрикулярного дренажа.

Ребенок поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям ДЗМ (Москва) на 27-е сут после рождения. В динамике наблюдалось нарастание окклюзионной гидроцефалии, в связи с чем было проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Результаты осмотра. Пациентка впервые осмотрена врачом-генетиком в возрасте 28 сут. При осмотре: пренатальная гипоплазия, круглое лицо, запавшие височные области, узкий лоб, гипотрихоз скальпа. Кроме того, отмечены клиновидный рост волос на лбу, низкая клиновидная линия роста волос на шее, короткая шея, короткие глазные щели, монголоидный разрез глаз, гипоплазия надбровий, узкие редкие удлиненные прямые брови, редкие ресницы, особенно на нижнем веке, гипотелоризм, а также короткая выступающая спинка носа с развернутыми наружу утолщенными крыльями носа, утолщенная носовая перегородка, широкий гладкий фильтр с узкой красной каймой верхней губы, аркообразная верхняя губа, опущенные книзу углы рта. Имели место микроретрогнатия, глубокая вертикальная складка подбородка, расщелина мягкого неба, ограничение подвижности в височно-нижнечелюстном суставе; ушная раковина маленькая с приподнятой мочкой, обращенной вперед, участок недоразвития завитка, чрезмерно выступающая ножка завитка и козелка. Зарегистрировано ограничение разгибания в локтевых суставах до 120°, в коленных — до 90°; подколенные птеригиумы, гипоплазия / аплазия коленной чашечки, дистрофия кожи в области коленного сустава, плосковальгусные стопы с ограничением тыльного сгибания в голеностопных суставах, косолапость. Клинодактилия 2-го пальца стопы, короткие широкие ногтевые пластинки, кисти короткие с аномальной дерматоглификой, ульнарная девиация и камптодактилия, аномальное сложение пальцев в кулачок, наложение пальцев, клинодактилия 3, 4, 5-го пальцев, пальцы короткие. Данные дополнительных исследований (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эхокардиография) не продемонстрировали пороков развития внутренних органов.

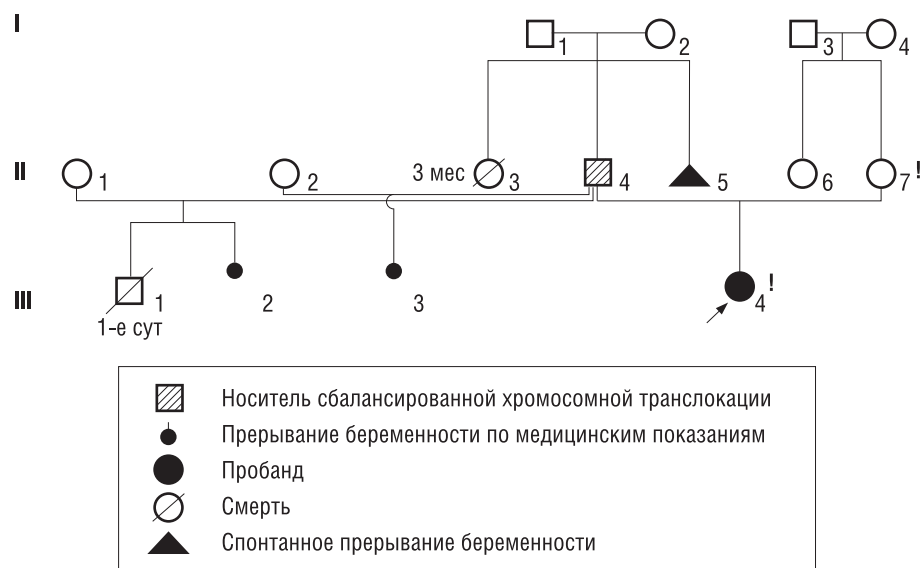
Клинико-генеалогический анализ. При проведении клинико-генеалогического анализа установлено, что брак является неродственным. Родители пробанда фенотипически здоровы. У отца (данный брак третий по счету) в первом браке умер мальчик в возрасте 1 сут жизни. Вторая беременность в этом же браке закончилась прерыванием по медицинским показаниям, во втором браке беременность также была прервана по медицинским показаниям в связи с наличием врожденных пороков развития у плода. Старший сибс отца пробанда погиб в возрасте 3 мес по неизвестной для нас причине. Родословная семьи К. представлена на рис. 1.

Дифференциальная диагностика. С учетом обнаруженных фенотипических особенностей пробанда проводили дифференциальную диагностику между хромосомной патологией и группой моногенных заболеваний, включающих орофациальную расщелину и артрогрипоз (синдром Пены–Шокейра, OMIM 214150; синдром Робинова, OMIM 268310; синдром подколенного птеригиума, OMIM 119500).

Результаты генетического исследования. Цитогенетическое исследование клеток периферической крови не выявило хромосомной патологии (46, XX, нормальный женский кариотип).

По результатам молекулярно-генетического исследования гена *IRF-6* (экзоны 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), ответствен-

Рис. 1. Родословная семьи пациентки К.



ного за развитие синдрома подколенного птериgiuma, мутаций не обнаружено.

Учитывая особенности фенотипа и отсутствие хромосомных аномалий при стандартном цитогенетическом исследовании (G-окрашивание), проведено молекулярное кариотипирование. Молекулярно-цитогенетическое исследование выполнено в лаборатории «Геномед» на оборудовании компании Affymetrix (США) с использованием SNP-олигонуклеотидных гибридизационных чипов (микроматриц) CytoScan™ HD (Affymetrix, США). В ходе исследования установлена микродупликация длинного плеча хромосомы 14 и микроделеция длинного плеча хромосомы 21. Молекулярный кариотип: arr 14q11.2q21.1(20,511,672-42,262,106)x3,21q11.2q21.3(15,006,457-29,428,098)x1.

При дополнительном сборе анамнеза в отсутствие матери пробанда стало известно, что ранее отец ребенка обследовался в Медико-генетическом научном центре (Москва). По результатам цитогенетического исследования препаратов, полученных из культуры лимфоцитов периферической крови, у мужчины диагностирована сбалансированная транслокация между хромосомами 14 и 21 [кариотип 46XY, t(14;21)(q21;q21)]. С учетом того, что данная информация не была известна матери и акушеру-гинекологу, инвазивная пренатальная диагностика во время беременности не проводилась.

При цитогенетическом исследовании матери пробанда хромосомная патология не выявлена (46, XX, нормальный женский кариотип).

Медицинское сопровождение больного ребенка осуществлялось с рождения. На момент написания статьи пробанду исполнилось 2 года. Девочка неоднократно лечилась в педиатрическом отделении и отделении психоневрологии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям (Москва) по поводу частых респираторных инфекций, в т.ч. пневмонии и симптоматической фокальной эпилепсии. Первые судорожные тонические приступы появились в возрасте 7 мес.

На момент осмотра в возрасте 2 лет имели место задержка физического развития (рост 72 см, вес 8180 кг — < 3 перцентилей, что соответствует уровню физического развития 11-месячного ребенка) и задерж-

ка психомоторного и речевого развития. Не сидит, не переворачивается. Зрачки округлой формы и с замедленной реакцией на свет, альтернирующее косоглазие, взгляд на предмете фиксирует кратковременно, проследживает с поворотом головы. Мимика бедная, улыбается на интонацию, псевдобульбарные симптомы, гиперсаливация, рефлексы орального автоматизма не редуцированы. Спонтанная двигательная активность — бедная, произвольных целенаправленных движений нет, вложенные в руки игрушки не удерживает и взгляд на них не фиксирует. Спастический тетрапарез. Звуков не издает. Кормление осуществляется через назогастральный зонд. Фенотипические особенности: гипотрихоз скальпа, короткие глазные щели, микроцефалия, запавшие височные области, узкий лоб, короткий нос, сглаженный широкий фильтр, крупные резцы и дистрофия эмали, задержка темпов прорезывания зубов, утолщенный альвеолярный отросток челюстей, расщелина неба, короткая шея, низкий рост волос на шее, бочкообразная грудная клетка, ограничение подвижности в локтевых и коленных суставах, камптодактилия, акромикрия, гипоплазия стоп, варусная установка стоп, брахидактилия, клинодактилия, гипоплазия ногтевых пластин (рис. 2).

В настоящее время по поводу эпилепсии ребенок получает препараты вальпроевой кислоты и находится в стадии медикаментозной ремиссии. Проведена коррекция врожденной косолапости с помощью гипсования по методу Понсети, а затем, в возрасте 8 мес, выполнена ахиллотомия справа. С целью улучшения качества кормления девочке выполнена гастростомия. Прогноз заболевания определяется в первую очередь тяжестью умственной отсталости. Дальнейшее медицинское сопровождение должно включать наблюдение таких специалистов, как педиатр, ортопед, невролог, челюстно-лицевой хирург и дефектолог.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная хромосомная аномалия у пациентки с расщелиной неба, артрогрипозом, эпилепсией, задержкой физического, психомоторного и речевого развития представляется уникальным случаем как с учетом точек разрыва, формирующих сегменты хромосом, так и семейной хромосомной перестройки. Мы предприняли попытки

Рис. 2. Внешний вид пациентки К. в возрасте 2 лет

Примечание. Фотографии публикуются с разрешения родителей ребенка. А — короткие глазные щели, микроцефалия, вдавленные височные части черепа, узкий лоб, сглаженный широкий филтр, крупные резцы; Б — гипотрихоз скальпа, короткий нос; В — короткая шея; Г — низкий рост волос на шее; Д, Е — камптодактилия, акромикрия; Ж, З — гипоплазия стоп, варусная установка стоп; И, К — ограничение подвижности в коленных суставах.

систематизации данной хромосомной аберрации и поиска корреляций фенотип–генотип.

Как правило, большинство выявленных клинических признаков наблюдается у пациентов с другими хромосомными аберрациями, и вычленить симптомокомплекс, соответствующий дупликации 14q11.2-q21.1 в сочетании с делецией 21q11.2-q21.3, исключительно на основе этих симптомов весьма затруднительно.

Хромосома 21 является наименьшей из соматических хромосом и содержит около 400 генов [6]. Короткое

плечо хромосомы 21 очень мало, и потеря генетического материала этой области клинически может не проявляться [7]. Делеция длинного плеча хромосомы 21 является клинически значимой, в частности, если она затрагивает сегмент 21q22 [8–10]. В литературе описано несколько случаев делеции 21q11.2-q22 (у пациентки К. — сегмент 21q11.2-q21.3), которые характеризовались минимальными клиническими проявлениями, включающими дисморфические особенности и задержку психического и речевого развития [10, 11]. Принимая это во внимание, можно утверждать, что фенотип пробанда К. в основном соответствует клиническому описанию пациентов с частичной трисомией 14q.

В диагностической программе «СинДиаг» (Минск, Белоруссия) клинические проявления частичной трисомии по длинному плечу хромосомы 14 систематизированы по сегментам — проксимальный (14cen-12) и дистальный сегмент (14q13-qter) [12]. В табл. приведена сравнительная характеристика фенотипа пациентки К. с клиническими признаками частичной трисомии 14q с учетом участвующих сегментов.

Сравнительный клинический анализ фенотипа девочки К. показал, что большинство симптомов являются общими и встречаются у пациентов с различными вариантами частичной трисомии 14q [12]. Однако такие признаки, как пренатальная гипоплазия, артрогрипоз, косолапость и гипотрихоз скальпа, характерны для дупликации 14q13-qter, а эпилепсия — для дупликации 14cen-q12 [12].

В базе данных о хромосомных аберрациях и болезнях человека (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Human using Ensemble Resources, DECIPHER [13]) собрана информация о 47 пациентах-носителях дупликации 14q, затрагивающей регион 14q11.2-q21.1. Все они отличаются вариативностью описываемых клинических признаков. К часто встречающимся фенотипи-

Таблица. Сравнительная характеристика фенотипа пациентки К. с клиническими признаками частичной трисомии 14q [13]

14q11.2-q21.1 (пациентка К.)	14cen-q12	14q13-qter
Пренатальная гипоплазия	–	+
Задержка интеллектуального развития	+	+
Микроцефалия	+	+
Микрогения	+	+
Нанизм	+	+
Запавшие височные области/ узкий лоб	–	+
Расщелина неба	+	+
Контрактуры суставов/ артрогрипоз	–	+
Камптодактилия кисти	+	+
Косолапость	–	+
Гипотония	+	+
Судороги	+	–
Гипотрихоз скальпа	–	+
Клинодактилия мизинцев	+	+
Короткая шея	+	+
Косоглазие	+	+

ческим проявлениям в данной группе пациентов можно отнести интеллектуальный дефект (34%) и расстройства аутистического спектра (19%). У 2 пациентов описаны врожденные пороки сердца и магистральных сосудов (тетрада Фалло, гипоплазия правых отделов сердца), у 2 — пороки развития конечностей (амелия верхних конечностей, аномалии стоп). Расщелина неба встречается в 1 случае (ID пациента: 250430), эпилептические судороги — в 2 (ID пациентов: 283651, 301516). Артрогрипоз не описан ни у одного пациента [13].

Дупликация 14q11.2 также была описана у пациента с умственной отсталостью, низкорослостью (< 3-го перцентиля), колобомой радужки, большим носом, коротким фильтром, тонкими губами, гипогенитализмом и синдактилией 2–3-го пальцев стоп [14].

В литературе описана наиболее близкая к нашему случаю дупликация 14q11.2-q21.1 с молекулярным кариотипом arr 14q11.2q21.1 (20,516,277-38,826,881)x3 [15]. В работе авторы приводят клиническое описание новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца (тетрада Фалло) и косопалостью. У пациентки К. мы не обнаружили порока сердца. Однако следует отметить, что специфическими особенностями нашего случая можно считать скелетные аномалии, включающие контрактуры коленных и локтевых суставов, косопалость и камптодактилию.

Хромосома 14 является одной из хромосом, подверженных явлению геномного импринтинга [16]. Область 14q11.2-q21.1 содержит 149 генов [17]. Ген *FOXG1* локализован на хромосоме 14 (14q12), относится к генам семейства транскрипционных факторов. Он регулирует работу генов, контролирующих эмбриональное развитие конечного мозга [18]. Ряд исследователей полагает, что дупликация 14q с вовлечением гена *FOXG1* является причиной умственной отсталости, задержки или отсутствия речи и тяжелой эпилепсии с ранним началом, в т.ч. инфантильных спазмов и гипсаритмии на электроэнцефалограмме [19, 20]. Другие исследователи сообщили о пациентке с синдромом Веста, у которой был выявлен мозаицизм материнской однородительской дисомии хромосомы 14q [21]. У нашей пациентки впервые судорожные приступы появились в возрасте 7 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. *Медицинская цитогенетика*. — М.: Медпрактика-М; 2006. 300 с. [Vorsanova SG, Yurov YuB, Chernyshov VN. *Meditsinskaya tsitogenetika*. Moscow: Medpraktika-M; 2006. 300 p. (In Russ).]
2. Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet*. 2000;34(1):297–329. doi: 10.1146/annurev.genet.34.1.297.
3. Гнетецкая В.А., Гузеев Г.Г., Канивец И.В., и др. Хромосомный микроматричный анализ как инструмент в практике современного генетического консультирования. *Детская больница*. — 2013. — №4(54). — С. 55–59. [Gnetetskaya VA, Guzeyev GG, Kanivets IV, et al. Chromosomal microarray analysis as a tool of modern genetic counselling. *Detskaya bol'nitsa*. 2013;(4(54)):55–59. (In Russ).]
4. Рытенкова О.И., Оленникова Р.В., Волков А.Н., и др. Клинико-генетическое описание и анализ случая частичной моносомии 7q в сочетании с абберацией хромосомы 16. *Медицина в Кузбассе*. — 2014. — №3. — С. 60–63. [Ritenkova OI, Olennikova RV, Volkov AN, et al. Clinical and genetic description and analysis of case partial monosomy 7q in combination with aberration of chromosome 16. *Meditsina v Kuzbasse*. 2014;(3):60–63. (In Russ).]
5. Vorsanova SG, Iourov IY, Voinova-Ulas VY, et al. Partial monosomy 7q34qter and 21pterq22.13 due to cryptic unbalanced translocation t(7;21) but not monosomy of the whole chromosome 21: a case report plus review of the literature. *Mol Cytogenetics*. 2008;1(1):13. doi: 10.1186/1755-8166-1-13.
6. National Center for Biotechnology Information (US). Genes and Disease [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998-. *Chromosome Map* [cited 2016 Jun 2]. Available from: NCBI database: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/>.
7. Korenberg JR, Kalousek DK, Anneren G, et al. Deletion of chromosome 21 and normal intelligence: molecular definition of the lesion. *Hum Genet*. 1991;87(2):112–118. doi: 10.1007/bf00204163.
8. Roland B, Cox DM, Hoar DI, et al. A familial interstitial deletion of the long arm of chromosome 21. *Clin Genet*. 1990;37(6):423–428. doi: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03525.x.
9. Tinkel-Vernon H, Finkemagel S, Desposito F, et al. Patient with a deletion of chromosome 21q and minimal phenotype. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(1):142–143. doi: 10.1002/ajmg.a.10210.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачу-генетику в своей практике нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда клиническая картина и фенотип пациента не оставляют сомнения в генетической этиологии заболевания. Многие наследственные синдромы с множественными пороками развития, умственной отсталостью, дисморфическими особенностями, а также расстройствами аутистического спектра остаются недифференцированными. Использование современных молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как хромосомный микроматричный анализ, позволяет получить важную дополнительную информацию, которую необходимо учитывать при подробном описании редких хромосомных аномалий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Г.С. Васильев <http://orcid.org/0000-0002-1364-8418>
Т.И. Мещерякова <http://orcid.org/0000-0002-5970-565X>
Е.Н. Лукаш <http://orcid.org/0000-0002-2308-0993>
С.С. Жилина <http://orcid.org/0000-0003-2806-5378>
И.В. Канивец <http://orcid.org/0000-0001-5821-9783>
А.Н. Петрин <http://orcid.org/0000-0003-2924-4490>

10. Wakui K, Toyoda A, Kubota T, et al. Familial 14-Mb deletion at 21q11.2-q21.3 with variable phenotypic expression. *J Hum Genet*. 2002;47:511–516. doi: 10.1007/s100380200076.
11. Su PH, Chen JY, Chen SJ, Lin LL. Clinical manifestations of chromosome 21 interstitial deletion: Report of four cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 2006;47(6):303–308.
12. *Диагностическая программа «СинДиаг», версия 4.2 [CD-ROM]*. Белоруссия, Минск; 2002.
13. Genome Research Limited [Internet]. DECIPHER v9.8 Released [cited 2016 Jun 2]. Available from: <https://decipher.sanger.ac.uk/>.
14. Monfort S, Blesa D, Roselló M, et al. Duplication of 14q11.2 associates with short stature and mild mental retardation: a putative relation with quantitative trait loci. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(4):382–384. doi: 10.1002/ajmg.a.31608.
15. Yoon JG, Shin S, Jung JW, et al. An 18.3-Mb duplication on chromosome 14q with multiple cardiac anomalies and clubfoot was identified by microarray analysis. *Ann Lab Med*. 2016;36(2):194–196. doi: 10.3343/alm.2016.36.2.194.
16. Kotzot D. Maternal uniparental disomy 14 dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessively inherited traits, trisomy mosaicism, and genomic imprinting. *Ann Genet*. 2004;47(3):251–260. doi: 10.1016/j.anngen.2004.03.006.
17. NCBI [Internet]. NCBI Map Viewer. Annotation Release 105 (Previous) [cited 2016 Jun 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=14&MAPS=ideogr%2Ccntg-r%2Cregions%2CugHs%2Cgenes&BUILD=previus&QUERY=14q11.2-q21.1&BEG=30%2C590K&END=48%2C730K&oview=default>.
18. omim.org [Internet]. OMIM. FORKHEAD BOX G1; FOXG1 [updated 2012 Sep 6; cited 2016 Jun 2]. Available from: <http://www.omim.org/entry/164874?search=foxg1%20gene&highlight=foxg1%20gene#10>.
19. Brunetti-Pierri N, Paciorkowski AR, Ciccone R, et al. Duplications of FOXG1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(1):102–107. doi: 10.1038/ejhg.2010.142.
20. Yeung A, Bruno D, Scheffer IE, et al. 4.45 Mb microduplication in chromosome band 14q12 including FOXG1 in a girl with refractory epilepsy and intellectual impairment. *Eur J Med Genet*. 2009;52(6):440–442. doi: 10.1016/j.jmg.2009.09.004.
21. Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, et al. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXG1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A*. 2011;155(10):2584–2588. doi: 10.1002/ajmg.a.34224.

Из истории медицины



Евгениуш Лазовский (1913–2006)

Кровопролитная и жестокая Вторая Мировая война принесла много жертв и показала поистине героический характер многих совершенно обычных, на первый взгляд, людей, самоотверженно совершавших настоящие подвиги, и помогавшим другим людям, несмотря на опасность для собственной жизни.

Одним из таких героев является талантливый польский врач Евгениуш Славомир Лазовский, сыгравший огромную роль в спасении своих соотечественников-поляков и евреев от депортаций в концлагеря. Для достижения этой цели он провернул действительно уникальную операцию, в течение многих месяцев успешно обманывая немецкие войска.

В самом начале войны молодой врач записался добровольцем и работал на медицинском поезде в течение нескольких месяцев. Затем поезд разбомбили, но Евгениушу удалось бежать, после чего он начал работать на польское подполье, однако довольно быстро угодил в плен, из которого по стечению обстоятельств ему удалось бежать. Все эти перипетии заставили понять молодого человека, что

его помощь как врача в данный момент гораздо более важна, нежели как солдата-подпольщика.

В 1942 г. он вместе с семьей переехал в небольшую городок Развадов, в округе которого находилось несколько крупных сел и еврейское гетто.

К этому моменту немецкие войска уже окончательно захватили Польшу и начали приводить в исполнение свои планы по истреблению еврейского народа. Огромные концентрационные лагеря регулярно пополнялись тысячами людей.

Оказание медицинской помощи жителям гетто строго запрещалось, но этот запрет доктор Лазовский сумел обойти. Он договорился с местными жителями о том, что при появлении у них болезни ночью на дверь они должны вывесить белую ткань. В кромешной тьме он прокрадывался к своим новым пациентам и старался всячески помочь им. Тем не менее репрессии становились все жестче, и вскоре стало понятно, что если не предпринять каких-то мер, всех евреев, а с ними заодно и многих поляков просто заберут в лагерь.

И тогда доктор Лазовский со своим другом доктором Матулевицем придумали, возможно, единственный надежный и действенный способ спасения евреев от отправки в концлагеря, одновременно с этим защитив и проживающих в городе поляков от принудительных работ на армию оккупантов.

Еще в мирное время, работая над излечением тифа, доктора заметили, что даже мертвая бактерия возбудителя тифа *Proteus OX19*, введенная человеку, дает положительную реакцию на болезнь при проведении анализов. Воспользовавшись этими знаниями, они решили устроить массовую фальшивую эпидемию.

Дело в том, что немецкая армия очень щепетильно относилась к состоянию здоровья солдат — важнейшего инструмента войны, а потому местности с различными эпидемиями они предпочитали обходить стороной, закрывая их на карантин. При

этом немцы тщательно проверяли реальность болезней, ведь трудовые ресурсы для них были крайне важны.

Именно для этого и была нужна мертвая бактерия, позволяющая без вреда для организма симитировать все симптомы и обмануть даже анализы. Некоторая проблема заключалась в том, что заражать евреев не было никакого смысла, так как их немцы сразу же расстреливали. И тогда, договорившись с местными населением, доктор Лазовский «заразил» множество поляков, создав видимость настоящей эпидемии. Немцы послали анализы на исследование в Германию, и когда положительные результаты подтвердились, закрыли на карантин весь Развадов, а также ближайшее села, не особенно разбираясь в том, кто в них живет.

На протяжении достаточно длительного времени такой план отлично работал, правда через какое-то время кому-то из местного немецкого командования показало странное, что за все время эпидемии так и не было массовых смертей. Он пригласил опытного доктора с помощниками из Германии, для того чтобы тот взял анализы еще раз. Однако, узнав о приезде незваного гостя, Лазовский и Матулевич устроили ему такой торжественный прием с обильным количеством алкоголя, что тот забыл обо всем, отправив брать анализы своих подчиненных — неопытных студентов, испугавшихся болезни и решивших ограничиться только заранее подготовленными зараженными людьми.

Таким образом, время было выиграно, и карантин на этой территории оставался вплоть до прихода советских войск. Только одной этой операцией Лазовский с коллегой спасли более 10 тыс. евреев и еще около 60 тыс. поляков от репрессий немецких оккупантов.

«Главная задача врача — спасать жизни, — сказал Е. Лазовский, — и это был наш способ их спасения».

[по материалам электронного песчупа: <http://grimnir74.livejournal.com/6858530.html>]

Л.А. Галстян¹, Е.С. Жолобова¹, А.В. Старикова², Е.В. Денисова²¹ Университетская детская клиническая больница Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация² Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, e-mail: zholobova@mma.ru

Статья поступила: 22.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Представлено клиническое наблюдение пациентки в возрасте 7 лет, страдающей тяжелым ювенильным идиопатическим артритом с увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии. Сложность случая определяли множественный характер поражения суставов, наличие двухстороннего увеита и гипериммуноглобулинемии в дебюте заболевания. Описано успешное применение абатацепта: достигнута ремиссия как со стороны суставного синдрома, так и увеита, 100% улучшение по критериям АCR_{педи}. Выбор биологического препарата был определен полиартикулярным характером поражения суставов, наличием активного рецидивирующего увеита, а также скомпрометированностью иммунного статуса по туберкулезной инфекции. Продемонстрировано постепенное нарастание эффективности абатацепта и поддержание ремиссии в течение длительного временного отрезка.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, абатацепт.

(Для цитирования: Галстян Л. А., Жолобова Е. С., Старикова А. В., Денисова Е. В. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 307–310. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1569)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое заболевание детей и подростков с преимущественным поражением суставов неизвестной этиологии [1–3]. Заболевание имеет сложный патогенез: характеризуется прогрессирующим течением, часто сопровождается деструктивными изменениями в суставах, нарушениями физического развития ребенка, существенным снижением качества жизни, инвалидизацией [4–6]. Одним из экстраартикулярных проявлений ЮИА является увеит — воспаление сосудистой оболочки

глаза, развитие которого можно объяснить эмбриональным родством тканей суставов и сосудистого тракта глаз, имеющих общее мезенхимальное происхождение [7, 8]. Поражение глаз у больных ЮИА, в т. ч. осложнения увеита в виде потери остроты зрения вплоть до слепоты, приводит к резкому снижению качества жизни, а также существенно увеличивает риск инвалидизации.

Метотрексат — «золотой стандарт» в лечении ЮИА — в зависимости от варианта заболевания обеспечивает ремиссию артрита и увеита не более чем у 40–70% пациентов [7–9]. В настоящее время в лечении ревматических

Lelia A. Galstian¹, Elena S. Zholobova¹, Alexandra V. Starikova², Ekaterina V. Denisova²¹ Children's Clinical University Hospital of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation² Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Efficacy of Abatacept Therapy in a Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis and Bilateral Uveitis

The article presents clinical observation of the patient at the age of 7 years suffering from severe juvenile idiopathic arthritis with uveitis refractory to standard antirheumatic therapy. The case complexity was determined by multiple joint damages, presence of bilateral uveitis, and hyperimmunoglobulinemia at the disease onset. The successful use of abatacept is described: remission from both the articular syndrome and uveitis, a 100% improvement by ACR_{pedi} criteria are reached. The selection of a biological preparation was determined by a polyarticular joint disease, by the presence of active recurrent uveitis, as well as by immune status compromise for TB infection. A gradual increase in abatacept efficacy and remission maintenance for a long time period are demonstrated.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, abatacept.

(For citation: Galstian Lelia A., Zholobova Elena S., Starikova Alexandra V., Denisova Ekaterina V. Efficacy of Abatacept Therapy in a Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis and Bilateral Uveitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 307–310. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1569)

патологий используются генно-инженерные биологические препараты, которые представляют собой моноклональные антитела или рецепторы к провоспалительным цитокинам, костимулирующим и CD-молекулам [10, 11].

В лечении больных ЮИА с увеитом преимущественно применяют инфликсимаб и адалимумаб. Опубликованы также данные об эффективности абатацепта — растворимого белка, состоящего из внеклеточного домена антигена четырех цитотоксических Т лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 человека. Абатацепт селективно блокирует костимулирующий сигнал, который передается с антигенпрезентирующей клетки на Т лимфоцит, обеспечивая его активацию. Для подобной активации необходимы два сигнала: один — для определения рецепторами Т клеток специфического антигена, другой — для связывания молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецептором молекулы CD28 на поверхности Т лимфоцитов. Абатацепт блокирует второй сигнал, предотвращая активацию Т лимфоцитов, то есть прерывает активацию иммунного ответа в самом начале каскада иммунологических реакций [12, 13].

В педиатрической практике абатацепт разрешен к применению с 6 лет. Детям в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела < 75 кг доза препарата составляет 10 мг/кг массы тела, при массе ребенка $\geq$ 75 кг назначается взрослая дозировка. Расчет дозы необходимо проводить индивидуально перед использованием препарата. Вводят абатацепт внутривенно, капельно в течение 30 мин через инфузионную систему со стерильным апиrogenным фильтром. Схема введения после инициации препарата — через 2 и 4 нед, далее каждые 4 нед [14].

Ниже представлено описание собственного опыта применения абатацепта у пациентки с ЮИА и двухсторонним увеитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Л., возраст 7 лет, поступила в детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с жалобами на артралгии, снижение остроты зрения.

Из **анамнеза жизни** известно, что девочка родилась от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, с эпизодом острой респираторной инфекции (ОРИ) на 3-м мес беременности, анемией. Роды срочные, самопроизвольные. Масса тела при рождении — 3400 г, рост — 53 см, оценка по шкале APGAR — 7–8 баллов.

Грудное вскармливание — с рождения до 1 мес, далее — искусственное. Прикорм введен с 3 мес. Раннее психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту. В период новорожденности отмечалась физиологическая желтуха, с 2 мес — реактивный лимфаденит подмышечного лимфатического узла (осложнение БЦЖ). Ребенок наблюдался у фтизиатра. В противотуберкулезном диспансере была проведена резекция лимфатического узла. При морфологическом исследовании выявлены очаги казеозного некроза. Ребенку было назначено лечение изониазидом.

С возраста 6 мес девочка часто стала болеть ОРИ, а со второго года жизни — каждые 2 мес. В возрасте 6 лет перенесла ветряную оспу.

Родители прививали ребенка по календарю до 2-летнего возраста. Нежелательных реакций на вакцинацию не было.

Наследственный анамнез: у матери и отца — миопия слабой степени. У бабушки по материнской линии — гастродуоденит (язвенная болезнь — под вопросом).

Аллергологический анамнез: у ребенка отмечалась аллергическая реакция (в виде сыпи, себорейного дерматита) на ибупрофен. Травм и оперативных вмешательств не было.

Анамнез болезни. Девочка больна с возраста 3 лет (май, 2010 г.), когда после эпизода ОРИ внезапно возникли боль и отек с гиперемией, ограничение подвижности в левом коленном суставе. В дальнейшем присоединилась утренняя скованность.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 40 мм/ч (норма до 12). Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где ей установили диагноз ювенильного артрита. Ребенку проводили пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 150 мг трижды в течение 3 последовательных дней. Были назначены преднизолон в дозе 10 мг/сут и метотрексат по 6,25 мг/нед. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, снизилась активность заболевания. В течение 3 мес девочке полностью отменили преднизолон, что привело к обострению болезни, нарастанию длительности утренней скованности (до 4 ч), вовлечению в процесс второго коленного сустава. Заболевание приняло непрерывный рецидивирующий характер.

В связи с ухудшением состояния в августе 2010 г. ребенок был вновь госпитализирован в стационар по месту жительства: проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 150 мг в течение 3 последовательных дней, доза метотрексата увеличена до 7,5 мг/нед, назначен циклоспорин в дозе 50 мг/сут.

На фоне лечения состояние ребенка несколько улучшилось, однако на протяжении последующих полутора лет заболевание носило непрерывный рецидивирующий характер, в процесс вовлекались новые суставы, ребенок неоднократно госпитализировался в стационар по месту жительства. Девочке проводились регулярные внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов, повторно был назначен преднизолон *per os* с отменой в течение 1 мес.

В августе 2011 г. пациентке отменен циклоспорин, доза метотрексата увеличена до 8,25 мг, назначен сульфасалазин. Состояние ребенка ухудшилось, развился генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов и мелких суставов кистей. По месту жительства девочке вновь был назначен преднизолон перорально (отменен через 2 нед), затем был отменен сульфасалазин и повторно назначен циклоспорин (по 75 мг/сут) в комбинации с метотрексатом (по 8,25 мг).

В марте 2012 г. ребенок впервые был госпитализирован в Университетскую детскую клиническую больницу (УДКБ) Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

При поступлении у ребенка отмечался генерализованный суставной синдром с поражением практически всех групп суставов, выраженной функциональной недостаточностью (табл.). При обследовании обнаружено значительное повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (см. табл.).

Девочка была консультирована в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где впервые ей установили диагноз двухстороннего увеита в стадии обострения.

Ребенку проведены пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 375 мг и инфузии внутривенного иммуноглобулина человека нормального. На фоне терапии состояние ребенка несколько улучшилось, однако целый ряд причин, таких как непрерывно рециди-

Таблица. Динамика показателей активности болезни у пациентки Л. на фоне терапии абатацептом

Показатель	До терапии	Через 12 мес	Через 3 года
	2012 г.	2013 г.	2015 г.
Число активных суставов, абс.	21	9	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	21	7	0
СОЭ, мм/ч	62	12	10
С-реактивный белок, мг/дл	12,3	0	0
Активность заболевания по ВАШ, баллы:			
• оценка врачом	97	50	10
• оценка пациентом	90	40	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	3	1,756	0,5
Улучшение по критериям АКР _{педи} , %	-	50	100
Увеит	Обострение	Вялотекущий процесс	Ремиссия

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ — педиатрический вопросник оценки здоровья, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

вирующее течение заболевания с генерализованным поражением суставов и выраженной функциональной недостаточностью, развитие двухстороннего увеита, неэффективность лечения иммунодепрессантами и глюкокортикостероидными гормонами, стал основанием для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

В соответствии с клиническими рекомендациями препаратом выбора при полиартрите с увеитом является адалимумаб — моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α . Однако в связи с наличием данных о туберкулезной инфекции у ребенка в анамнезе и повышенным риском ее развития при применении ингибиторов TNF α от назначения адалимумаба решено было воздержаться. Учитывая сложность клинического случая, выбор был сделан в пользу абатацепта, который продемонстрировал свою эффективность в лечении полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, осложненного увеитом [14, 15]. В апреле 2012 г. ребенку был назначен абатацепт внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю и преднизолоном в дозе 4 мг/сут. Эффективность терапии абатацептом оценивали с помощью критериев улучшения 30/50/70/100 Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}): под 50% улучшением понимается улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей; под 70% и 100% улучшением — соответствующее улучшение не менее чем 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более чем 1 показателя.

Эффект терапии абатацептом в комбинации с иммунодепрессантами нарастал медленно. В течение первых 5 мес состояние несколько улучшилось: уменьшились воспалительные изменения, вырос объем движений в пораженных суставах, купировалась утренняя скованность. Показатель СОЭ снизился до 19 мм/ч. Однако в связи с сохраняющейся припухлостью коленных суставов девочке периодически проводили внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. При контрольном обследовании офтальмологом было установлено, что увеит перешел в субактивную стадию.

В течение следующего года состояние ребенка оставалось относительно стабильным. Девочка продолжала

получать комбинацию абатацепта с метотрексатом. В апреле 2013 г. в связи с сохраняющимися воспалительными изменениями в коленных суставах вновь были проведены внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. Через 1 год от начала терапии абатацептом у ребенка было зарегистрировано 50% улучшение по АКР_{педи}. Число суставов с активным артритом и ограничением функции уменьшилось более чем в 2 раза, нормализовались показатели СОЭ и сывороточного уровня С-реактивного белка, улучшилась функциональная активность по индексу качества жизни (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ; см. табл.). В октябре 2013 г. была зарегистрирована ремиссия увеита, которая сохранялась в течение 6 мес.

В апреле 2014 г. в связи с обострением увеита ребенок снова был консультирован в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, на фоне местной терапии обострение купировалось.

Суставной синдром с апреля 2013 г. не обострялся, внутрисуставные инъекции не проводились. Преднизолон для перорального приема был отменен.

В апреле 2015 г. с целью проведения контрольного обследования ребенок был госпитализирован в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Состояние пациентки при поступлении расценено как удовлетворительное. Артралгии и утренняя скованность девочку не беспокоили. Походка не нарушена. Островоспалительные изменения в суставах не выявлялись. Сохранялись пролиферативные изменения в коленных, лучезапястных, голеностопных суставах. Активных артритов, ограничения движений в суставах и скованности не отмечено (см. табл.). Значительно снизилась активность заболевания по Визуальной аналоговой шкале как по мнению пациентки, так и врача, повысился индекс CHAQ, нормализовались лабораторные показатели (СОЭ и сывороточный уровень С-реактивного белка). Зарегистрированы 100% улучшение по критериям АКР_{педи} и ремиссия увеита по данным офтальмологического обследования.

Нежелательных явлений на введение абатацепта во время всего периода наблюдения не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует положительный эффект терапии блокатором костимуляции Т лимфоцитов абатацептом пациентки с рефрак-

терным течением ЮИА и увеитом. Абатацепт показан для снижения степени выраженности симптомов заболевания у детей в возрасте от 6 лет и старше с умеренно выраженным или тяжелым течением активного ЮИА с множественным поражением суставов. Препарат может применяться в виде монотерапии или в сочетании с базисными противоревматическими средствами (например, с метотрексатом). Эффективность абатацепта при лечении ЮИА с увеитом, в т.ч. при неэффективности моноклональных антител, показана в ряде исследований [14, 15].

Особенность представленного случая заключалась во множественном характере поражения суставов, наличии двухстороннего увеита, неэффективности длительного лечения глюкокортикостероидами для внутрисуставного введения и моно- и комбинированной терапии иммунодепрессантами. У ребенка наблюдалось достаточно постепенное улучшение состояния на фоне применения абатацепта, 50% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто лишь через 12 мес от начала терапии, а 100% — через 2 года.

Высокая эффективность терапии абатацептом обеспечила ремиссию не только суставного синдрома, но и двухстороннего увеита, что позволило отменить пред-

низолон для перорального приема, внутривенного и внутрисуставного введения. Лечение абатацептом характеризовалось также безопасностью: за весь период наблюдения ребенок хорошо переносил препарат, нежелательные явления не отмечались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует не только долгосрочную ремиссию заболевания при использовании абатацепта без риска активации туберкулезной инфекции, но и эффективность препарата в лечении тяжелого полиартрита, осложненного увеитом, рефрактерного к стандартной противоревматической терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы читают лекции для компаний «Бристол-Майерс Сквибб», «Эббви».

ORCID

Л.А. Галстян <http://orcid.org/0000-0002-5616-3998>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. — М.: Мед. практика; 2004. — С. 499–601. [Alexeeva EI, Shakhbazyan IE. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit*. In: G.A. Samsygina, M.Yu. Shcherbakova, editors. *Kardiologiya revmatologiya detskogo vozrasta*. Moscow: Med. praktika; 2004. p. 499–601. (In Russ).]
2. Детская ревматология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина; 2002. — С. 271–310. [Detskaya revmatologiya. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Baranov A.A., Bazhenova L.K. Moscow: Meditsina; 2002. p. 271–310. (In Russ).]
3. Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — С. 162–245. [Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii*. Ed by Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 162–245. (In Russ).]
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya*. *Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
5. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 720 с. [Revmatologiya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Nasonov E.L., Nasonova V.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ).]
6. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы / Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. — Сб. науч. тр. — М.: 2003. — С. 2–10. [Alexeeva EI, Baranov AA, Shuvalova MP, et al. *Revmaticheskie zabolevaniya u detei v Rossijskoi Federatsii: masshtab problemy*. Proceedings of the 8th Congress of the Paediatricians of Russia. *Aktual'nye voprosy detskoj kardio-*

7. revmatologii na VIII Kongresse pediatrov Rossii. Moscow; 2003. p. 2–10. (In Russ).]
7. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. — Тверь; 2004. — 99 с. [Katargina LA, Arkhipova LT. *Uveity: patogeneticheskaya immunosuppressivnaya terapiya*. Tver; 2004. 99 p. (In Russ).]
8. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. — М.: Медицина; 2000. — 320 с. [Katargina LA, Khvatova AV. *Endogennye uveity u detei i podrostkov*. Moscow: Meditsina; 2000. 320 p. (In Russ).]
9. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011;170(2):157–167. doi: 10.1007/s00431-010-1238-z.
10. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–79. doi: 10.3899/jrheum.120583.
11. Жолобова Е.С. Конопелько О.Ю., Дагбаева Д.В. Инфликсимаб в практике лечения больных с активным ювенильным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 120–125. [Zholobova ES, Konopel'ko OY, Dagbaeva DV, et al. Infliximab in treatment of active juvenile arthritis. *Current pediatrics*. 2012;11(3):120–125. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v11i3.311.
12. Marrani E, Paganelli V, de Libero C, et al. Long-term efficacy of abatacept in pediatric patients with idiopathic uveitis: a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(10):1813–1816. doi: 10.1007/s00417-015-3140-x.
13. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):297–300. doi: 10.1007/s00417-010-1523-6.
14. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):821–825. doi: 10.1002/acr.20115
15. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2759–2770. doi: 10.1002/art.39234.

В.А. Щербак¹, С.Г. Гаймоленко¹, В.Г. Черданцева²¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация² Читинский детский клинический медицинский центр, Чита, Российская Федерация

Два случая трихобезоаров у девочек

Контактная информация:

Щербак Владимир Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии ЧГМА

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: +7 (3022) 35-43-24, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Статья поступила: 21.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

В статье описано два случая трихобезоаров у девочек в возрасте 2,5 и 12 лет. Причиной достаточно редкой патологии могли быть трихотилломания (навязчивое желание вырывать свои волосы) и трихотиллофагия (навязчивое или импульсивное стремление выдергивать, а затем проглатывать свои или чужие волосы), характерные для синдрома Рапунцель. Первоначально дети поступили в онкологический диспансер в связи с подозрением на опухоль брюшной полости. После выявления инородных тел в желудке были переведены в отделение чистой хирургии. Выполнены операции: срединная лапаротомия, гастротомия по передней стенке желудка, удаление безоара. Трихобезоары представляли собой плотные войлокоподобные конгломераты с резким неприятным запахом. Размеры безоара у младшей девочки составляли 8×5×5, у старшей — 20×10×8 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. В удовлетворительном состоянии дети выписаны под наблюдение хирурга, педиатра и психиатра по месту жительства.

Ключевые слова: дети, желудок, трихобезоар, трихотилломания, синдром Рапунцель.

(Для цитирования: Щербак В.А., Гаймоленко С.Г., Черданцева В.Г. Два случая трихобезоаров у девочек. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 311–314. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1570)

ВВЕДЕНИЕ

Безоары (от франц. bezoard) — это редко встречаемые в практике врача инородные тела желудочно-кишечного тракта, образующиеся из различных неперевариваемых компонентов, которые имеют особенность постепенно увеличиваться в размерах [1]. В базе данных PubMed имеются 454 публикации с описанием случаев данного заболевания [2], в РИНЦ этой проблеме посвящена 31 статья [3]. Трихобезоары образуются при попадании в желудок волос и шерсти. Они чаще всего встречаются у лиц с неуравновешенной психикой, страдающих трихотилломанией (вырывание волосающего покрова на голове или других частях собственного тела) [4]. В отечественной литературе случай трихобезоара впервые описал В.М. Мыш в 1912 г. (цит. по [5]).

Согласно классификации Ш.А. Гулордавы и А.С. Кофкина (1969), у людей безоары желудка и кишечника делятся на следующие группы [6].

1. Трихобезоары. Образуются вследствие заглатывания волос. Встречаются у девочек и женщин, имею-

щих привычку жевать волосы. При этом необходимо учитывать, что данную потребность они нередко скрывают.

2. Фитобезоары — это инородные тела в желудке, которые образованы из различных волокон растительного происхождения (семечки, косточки различных фруктов или ягод) и являются основой для образования камня. Они обрастают слоями слизи, жира, волос и постепенно минерализуются. Наиболее часто фитобезоары образуются у любителей хурмы, поскольку ягода содержит большое количество вяжущих и смолистых веществ.
3. Стибо(себо)безоары формируются при уплотнении животных жиров: высокая по сравнению с температурой в полости желудка точка плавления животных жиров (говяжьего, бараньего и козьего) приводит к кристаллизации триглицеридов с формированием жировых камней.
4. Безоары органического происхождения (шеллакобезоары) являются следствием злоупотребления

Vladimir A. Shcherbak¹, Sergey G. Gaymolenko¹, Valentina G. Cherdantseva²¹ Chita State Academy of Medicine, Chita, Russian Federation² Chita Children Clinical Medical Centre, Chita, Russian Federation

Two Cases of Hair Balls in Girls

This article describes two cases of hair balls in girls between aged 2.5 and 12 years. The reason for this quite rare disease may be trichotillomania (compulsive desire to pull out own hair) and trichophagia (compulsive or impulsive desire to pull out, and then to swallow own or someone's hair) typical for Rapunzel syndrome. Initially, the children were enrolled in the Oncology Centre in view of suspected abdominal tumour. After detection of foreign bodies in the stomach, they were transferred to the Department of Clean Surgery. The following surgeries were performed: median laparotomy, gastrotomy on the front wall of the stomach, bezoar removal. Hair balls were dense felt-like conglomerates with a strong offensive odour. Bezoar dimensions of the younger girl were 8×5×5, the elder one — 20×10×8 cm. Postoperative period was uneventful. The children were discharged in a satisfactory condition to be followed up by a surgeon, paediatrician, and psychiatrist in their community.

Key words: children, stomach, hair ball, trichotillomania, Rapunzel syndrome.

(For citation: Shcherbak Vladimir A., Gaymolenko Sergey G., Cherdantseva Valentina G. Two Cases of Hair Balls in Girls. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 311–314. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1570)

алкоголя и его суррогатов (таких как лак, нитролак, политура), а пиксобезоары характерны для любителей жевать смолу.

5. Безоары эмбрионального происхождения формируются из дермоидной кисты желудка.
6. Полибезоары — инородные тела смешанного происхождения.

Другие авторы, кроме того, выделяют лактобезоары, которые образуются у недоношенных младенцев, находящихся на искусственном вскармливании высокообогатненными смесями, в составе которых присутствуют лактоза и казеин. Их формирование происходит в течение первого месяца жизни ребенка. Данное состояние не требует специального лечения, ибо такие инородные тела распадаются самостоятельно после промывания желудка, коррекции диеты и назначения естественного (грудного) вскармливания [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТРИХОБЕЗОАРА

Безоары малых размеров чаще всего не имеют клинических проявлений. Иногда отмечается постпрандиальная тяжесть в эпигастральной области. По мере роста инородное тело начинает вести себя как опухоль: перекрывает вход в двенадцатиперстную кишку и нарушает моторику. В результате появляются диспепсические жалобы, а также ноющая неинтенсивная боль в животе [8]. Волосная опухоль (в англоязычной литературе *hairball*) не может выйти обратно путем рвоты, поскольку ей препятствует нижний пищеводный сфинктер.

Данные симптомы чаще всего расценивают как признаки хронического гастродуоденита. Родители начинают беспокоиться только тогда, когда у ребенка начинает снижаться масса тела [9]. Результаты клинических анализов крови и мочи при этом находятся в пределах нормы. Основными методами диагностики служат ультразвуковое исследование (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и рентгеноскопия желудка.

Ниже представлено описание двух клинических случаев трихобезоара у детей разного возраста, поступивших в нашу клинику со сходной клинической симптоматикой в течение 1 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка 3., возраст 12 лет, поступила 01.03.2016 г. в детское отделение Забайкальского краевого онкологического диспансера г. Читы с жалобами на боль в животе, плохой аппетит, образование в животе, потерю веса около 7–8 кг.

Анамнез болезни: заболела в ноябре 2015 г., когда стала терять в весе, снизился аппетит, отмечалась боль в животе, которая купировалась самостоятельно, стул был периодически разжижен. При обращении к педиатру (22.02.2016 г.), а затем к гастроэнтерологу при пальпации эпигастральной области обнаружено образование, при УЗИ органов брюшной полости подтверждено образование тканевой плотности. Направлена на консультацию к онкологу.

Семейный анамнез: девочка родилась от первой беременности, роды в срок. Масса тела при рождении 3500 г, длина 53 см. Находилась на естественном вскармливании до 12 мес. Аллергологический анам-

нез без особенностей. Наследственность неотягощена. Вредные привычки родители отрицают. Материально-бытовые условия семьи удовлетворительные.

При объективном обследовании обращала на себя внимание субтотальная алопеция, бледность, сухость кожного покрова. Живот округлой формы, деформирован в эпигастральной области, глубокой пальпации недоступен из-за выраженного беспокойства ребенка. В эпигастрии пальпировалось плотное образование округлой формы, малоподвижное, размером 20×10 см. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту.

В клиническом анализе крови: анемия легкой степени (концентрация гемоглобина 106 г/л при норме выше 120), результаты общего анализа мочи и биохимического анализа крови — в пределах нормы.

УЗИ органов брюшной полости: в эпигастрии визуализируется гиперэхогенная линейная структура до 20 см, предположительно в желудке. Заключение: «Инородное тело желудка (безоар)».

ЭГДС: в желудке на всем протяжении виден гигантский безоар, состоящий из волос.

Поставлен диагноз: «Трихобезоар желудка. Трихотилломания. Алопеция».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка Л., возраст 2 года 6 мес, 30.03.2016 г. поступила в детское отделение Забайкальского краевого онкологического диспансера г. Читы с жалобами на потеву веса, выдергивание и поедание волос.

Анамнез болезни: вышеизложенные жалобы появились с ноября 2015 г., родители обратились к психиатру в районном центре, была назначена седативная терапия (подробности выяснить не удалось). В марте появилась боль в животе, обратились к педиатру, обнаружено образование в эпигастральной области, пациентка была направлена к онкологу.

Семейный анамнез: отягощен по линии отца (психическое заболевание).

При объективном обследовании: состояние средней тяжести за счет анемии средней степени (гемоглобин 72 г/л при норме выше 110), абдоминального синдрома, образования в брюшной полости. Аппетит сохранен, имеется склонность к поеданию волос, ниток, поролоновых губок. Физическое развитие среднее, гармоничное. Тотальная алопеция. Живот деформирован в эпигастральной области, глубокой пальпации недоступен из-за резкого беспокойства ребенка. В эпигастрии пальпируется плотное образование, продолговатой формы, малоподвижное, болезненное, размером 5×8 см. Стул кашицеобразный, до 2 раз/сут, с примесью инородных тел (волосы, нитки).

УЗИ органов брюшной полости: в эпигастрии визуализируется гиперэхогенная линейная структура до 8 см, предположительно в желудке. Заключение: «Инородное тело желудка (безоар)».

ЭГДС: в желудке находится инородное тело в виде слепка желудка, протяженностью от кардиального отдела до пилорического.

Поставлен диагноз: «Трихотилломания. Алопеция. Трихобезоар».

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Оба ребенка были переведены в отделение чистой хирургии Краевой детской клинической больницы г. Читы. Проведены полостные операции: срединная лапаротомия, гастротомия по передней стенке желудка, удаление безоара (рис.). Трихобезоары представляли собой плотные войлокоподобные предметы с резким неприятным запахом. Размеры безоара у старшей девочки составляли 20×10×8, у младшей — 8×5×5 см.

Послеоперационный период без осложнений, дети выписаны в удовлетворительном состоянии по месту жительства под наблюдение хирурга, педиатра и психиатра.

ОБСУЖДЕНИЕ

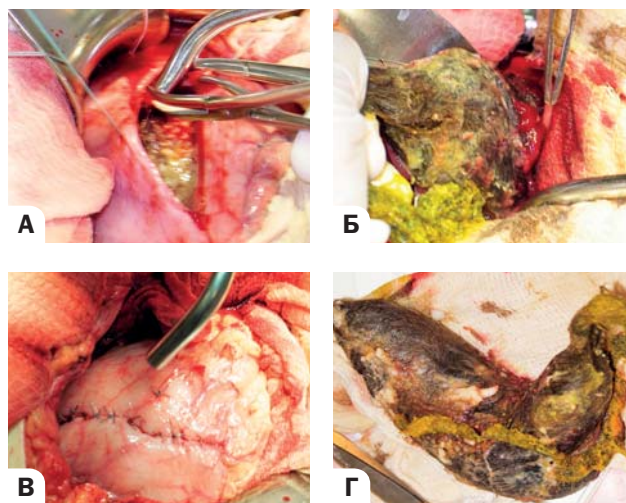
Наиболее часто безоары встречаются в бывших южных республиках Советского Союза и у народов Севера. В данных этнических группах девочки носят длинные волосы. Обычно это дети старше 8 лет, имеющие вредную привычку жевать кончик своей косички или прядь распущенных волос. Психиатры называют данную привычку синдромом Рапунцель (нем. Rapunzel) — по имени девушки с очень длинными волосами из сказки братьев Гримм [10–12]. При этом совсем не обязательно, чтобы ребенок имел склонность к истерикам, нарушение интеллекта либо психическое заболевание, сопровождающееся самоагрессией с методичным вырыванием своих волос. Даже здоровые дети могут в задумчивости покусывать или сосать косичку, так же как, например, другие грызут карандаш или ногти [13].

Диагностика трихобезоаров представляет большую трудность ввиду отсутствия специфических клинических симптомов. Данные проявления чаще всего встречаются при хроническом гастродуодените или функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, что затрудняет своевременную диагностику патологии.

Из инструментальных методов диагностики в детской гастроэнтерологии чаще других используют УЗИ органов брюшной полости, рентгеноскопию желудка и ЭГДС. Лучевые методы позволяют лишь увидеть объемное образование в проекции желудка, но не детализируют его структуру. Более информативным является эндоскопическое исследование, позволяющее идентифицировать характер инородного тела, а при малых его размерах — сразу удалить его. При распространении трихобезоара в тонкую кишку определить размеры с помощью эндоскопии бывает сложно, в таких случаях целесообразно использовать лучевые методы диагностики [14].

Тактика ведения данной группы пациентов diskutabelна. При своевременной диагностике возможно эндоскопическое удаление небольших трихобезоаров [15]. Однако такие случаи в практике детских эндоскопистов встречаются нечасто, потому что волосяные опухоли малых размеров чаще всего оказываются случайной находкой при обследовании по другим причинам [16]. Ю.Ю. Соколовым и соавт. трихобезоары были удалены в ходе ЭГДС у 4, лапароскопически — у 3, в ходе лапаротомии — у 3 пациентов. При этом в одном случае при выполнении лапароскопии возникло серьезное осложнение — разлитой гнойный перитонит. Авторы рекомендуют

Рис. Этапы хирургического вмешательства: А) гастротомия; Б) извлечение безоара; В) ушивание раны желудка; Г) извлеченный безоар (препарат)



при рыхлых трихобезоарах проводить эндоскопическое удаление, при твердых инородных телах, не распространяющихся за пределы желудка, — лапароскопическое, а при гигантских — лапаротомическое извлечение [14]. S. E. Castle и соавт. описали сложный случай эндоскопического удаления трихобезоара под эндотрахеальным наркозом, во время которого из-за большого размера инородного тела они вынуждены были проводить извлечение интубационной трубки и реинтубацию [17]. Самый ранний возраст, в котором проведено удаление трихобезоара, — 2 года [18].

В обоих описанных нами случаях было принято решение о проведении лапаротомии, поскольку размер безоара у старшей девочки составлял 20×10 см, что было расценено как гигантский, а у двухлетней девочки — 8×5 см, что также является значительным для столь раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические случаи представляют интерес в связи с редкостью патологии и необходимостью определенной терапевтической настороженности у врачей первичного звена. Обнаружение и удаление трихобезоара у ребенка 2,5 лет является одним из наиболее ранних и редких случаев. Размер инородного тела желудка 20×10×8 см — один из самых больших, описанных в научной литературе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

В.А. Щербак <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

С.Г. Гаймоленко <http://orcid.org/0000-0003-0567-9625>

В.Г. Черданцева <http://orcid.org/0000-0002-6810-8494>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Еловой М.М., Борозна В.Г., Кухтарев А.А., Разумова Т.Е. Трихобезоары желудка и тонкой кишки у детей // *Новости хирургии*. — 2012. — Т. 20. — № 2 — С. 96–100. [Yelovoy MM, Borozna VG, Kukhtarev AA, Razumova TE. Stomach and small intestine trichobezoars in children. *Novosti khirurgii*. 2012;20(2): 96–100. (In Russ).]
2. PubMed.gov [Internet]. Trichobezoars in children. National Library of Medicine (US) [cited 2016 Jul 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=trichobezoars+in+children>.
3. elibrary.ru [интернет]. Трихобезоары у детей [Trichobezoars in children (In Russ).] Доступ по ссылке: http://elibrary.ru/query_results.asp. Доступ от 14.07.2016.
4. Питкевич А.Э., Шмаков А.П., Зуев Н.Н., Зуев Н.И. Гигантский трихобезоар желудка и тонкой кишки у ребенка 8 лет // *Новости хирургии*. — 2009. — Т. 17. — №2 — С. 174–176. [Pitkevich AE, Shmakov AP, Zuev NN, Zuev NI. Gigantskii trikhobezoar zheludka i tonkoi kishki u rebenka 8 let. *Novosti khirurgii*. 2009;17(2): 174–176. (In Russ).]
5. Соботович Д.В., Колмаков С.А., Лиханов А.А. Гигантский трихобезоар желудка // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2010. — Т. 94. — №3 — С. 119–121. [Sobotovitch DV, Kolmakov SA, Lihanov AA. A gigantic trichobezoar of stomach. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2010;94(3):119–121. (In Russ).]
6. Гулордава Ш.А., Кокфин А.С. *Иородные тела желудочно-кишечного тракта: монография*. Tallinn: Valgus; 1969. 168 с. [Gulordava ShA, Kofkin AS. *Inorodnye tela zheludochno-kishechnogo trakta: monografiya*. Tallinn: Valgus; 1969. 168 p. (In Russ).]
7. Heinz-Erian P, Gassner I, Klein-Franke A, et al. Gastric lactobezoar — a rare disorder? *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):3. doi: 10.1186/1750-1172-7-3.
8. Middleton E, Macksey LF, Phillips JD. Rapunzel syndrome in a pediatric patient: a case report. *AANA J*. 2012;80(2):115–119.
9. Vepakomma D, Alladi A. Complete laparoscopic removal of a gastric trichobezoar. *J Minim Access Surg*. 2014;10(3):154–156. doi: 10.4103/0972-9941.134880.
10. Meier CM, Furtwaengler R. Trichophagia: Rapunzel syndrome in a 7-year-old girl. *J Pediatr*. 2015;166(2):497. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.040.
11. Czerwinska K, Bekiesinska-Figatowska M, Brzewski M, et al. Trichobezoar, rapunzel syndrome, tricho-plaster bezoar — a report of three cases. *Pol J Radiol*. 2015;80:241–246. doi: 10.12659/pjr.893478.
12. Сидоров П.И., Михеева В.В. Трихобезоар желудочно-кишечного тракта в клинике детского невроза // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. — 2000. — Т. 100. — № 2 — С. 59–60. [Sidorov PI, Mikheeva VV. Trikhobezoar zheludochno-kishechnogo trakta v klinike detskogo nevroza. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2000;100(2):59–60. (In Russ).]
13. Petrovic G, Nagorni A, Bjelakovic G, et al. Rapunzel syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(8):717–720. doi: 10.2298/vsp1208717p.
14. Соколов Ю.Ю., Ионов Д.В., Туманян Г.Т., и др. Минимално инвазивные методы удаления трихобезоаров желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2012. — Т. 2. — № 1 — С. 56–59. [Sokolov JJ, Ionov DV, Tumanyan GT, et al. Minimally invasive techniques of removal the hair ball from stomach and duodenum in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012;2(1):56–59. (In Russ).]
15. Kao EY, Scalzitti NJ, Dion GR, Bowe SN. Trichobezoar causing airway compromise during esophagogastroduodenoscopy. *Case Rep Med*. 2015;2015:806857. doi: 10.1155/2015/806857.
16. Veloso N, Silva JD, Goncalves L, et al. Trichotillomania and trichophagia: the causes of Rapunzel syndrome. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(2):103–104. doi: 10.4321/s1130-01082013000200007.
17. Castle SL, Zmora O, Papillon S, et al. Management of complicated gastric bezoars in children and adolescents. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(9):541–544.
18. Sethi P, Ujawal S. Hair-cotton threads bezoar in two years child. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(Suppl 3):265–266.

Из истории медицины

**Бенджамин Спок — педиатр, педагог, психолог-гуманист**

70 лет назад вышла книга доктора Спока «Ребенок и уход за ним», вызвав яростные споры среди врачей и родителей. Что же уникального было в этой книге?

Будущий врач родился 2 мая 1903 г. в семье юриста. После школы поступил в Йельский университет на факультет английской филологии и литературы, но позже перешел на медицинский факультет Йеля, а потом перевелся в Колумбийский университет, откуда в 1929 г. вышел дипломированным педиатром. Работал детским врачом в поликлинике, после чего открыл частную педиатрическую практику, которой занимался 11 лет.

Б. Спок был первым педиатром, который использовал психоанализ, чтобы

понять нужды детей и описать правильный подход к их воспитанию. Он просто и ясно излагал сложные и деликатные вопросы пищевой избалованности малыша, приучения его к горшку (это и сейчас крайне важно в связи с одноразовыми подгузниками). Учил, как правильно укладывать спать малыша, как прививать ему чувство ответственности, как дать понять, что у него есть не только права, но и обязанности. Объяснял, как справляться в семье с такими чувствами, как ревность и соперничество, в том числе между детьми и родителями.

Спок затронул и профессионально изложил даже проблему приемных детей и их адаптацию в семье, что было чрезвычайно важно в первом послевоенном году (когда вышла книга, сирот было очень много). Увы, как показывает жизнь, это актуально и сейчас.

В результате работы ученый пришел к выводу, что большинство родительских жалоб на здоровье ребенка связано не с медицинскими проблемами, а, скорее, с психологическими — сосанием пальца, беспокойным сном, истериками, отказом от еды, трудностями с приучением к горшку.

Знание психоанализа, психологии, неврологии и психиатрии помогло Спoku перевернуть устоявшиеся представления родителей о первичности дисциплины в воспитании. Он показал, что крайне важно учитывать еще и личность ребенка. Воспитанный в семье, где мать за любую провинность могла отправить в угол и никогда не жалела, свои идеи базировал на том, что решение детских проблем сле-

дует начинать с родительских трудностей. В своей книге Спок утверждал, что самое главное для ребенка — это не строгий режим, тщательный «почасовой» уход и воспитание по канонам, а родительская любовь. Педиатр считал, что если оберегать ребенка от разочарований, создавать вокруг него положительный микроклимат, то он вырастет свободным, спокойным и уверенным.

Довольно скоро Спок обнаружил, что из-за его книги родители впали в крайность, поняв постулаты слишком буквально, в результате чего детям предоставлялась полная свобода. До 40 млн детей, рожденных в 1950–1960-е гг, воспитывались «по Спoku». Позже врачи обвиняли в том, что именно он причастен к «созданию» поколения длинноволосых хиппи, выросших в атмосфере вседозволенности.

Во втором, переработанном издании своей книги (1957) Спок сделал упор на родительский авторитет в воспитании, а в третьем — акцентировал внимание на дисциплине и разумных рамках поведения, которые для ребенка должны устанавливать родители.

В СССР книга Спока была впервые опубликована в 1956 г. и произвела настоящую революцию, ведь советская медицина и педиатрия того времени стояли на трех китах — дисциплине, стерильности и режиме.

Призыв Б. Спока уважать детей — «они ведь люди и тоже достойны уважения» — был подхвачен миллионами людей во всем мире.

(по материалам интернет-ресурсов)

М.М. Костик

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

Применение блокаторов фактора некроза опухоли α в терапии ревматоидного артрита. Комментарии к результатам метаанализа рандомизированных испытаний N. Graudal и соавт.: окончательные выводы или почва для размышлений?

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Статья поступила: 13.12.2015 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

315

Метаанализ — это понятие научной методологии, означающее объединение результатов нескольких исследований методами статистики для проверки одной или нескольких взаимосвязанных научных гипотез [1]. Считается, что метаанализ обладает рядом преимуществ перед другими методами получения информации, такими как литературный обзор и отдельные рандомизированные исследования, в частности:

- позволяет обобщать результаты нескольких исследований;
- контролирует неоднородность результатов исследований;
- может помочь объяснить разнообразие между данными;
- увеличивает статистическую мощность;
- необходим в условиях избытка информации — большого числа статей с результатами оригинальных исследований, публикуемых ежегодно;
- результат метаанализа в меньшей степени зависит от отдельных находок, чем результаты индивидуальных исследований;
- может помочь обнаружить систематические ошибки [2].

Однако, как и любой метод исследования, метаанализ не лишен недостатков, в частности:

- 1) в нем должен рассматриваться ясный клинический вопрос («да» или «нет»), соответственно, в анализ включают только те исследования, которые отвечают на поставленный вопрос;
- 2) необходим исчерпывающий источник информации (в библиографических базах содержатся не все источники, часть исследований остается неопубликованной), таким образом, нужны не статьи, а базы данных самих исследований;
- 3) в метаанализ включаются преимущественно рандомизированные контролируемые испытания;
- 4) существует необходимость тщательного отбора статей;
- 5) не должно происходить повторения результатов;
- 6) метаанализ не позволяет работать с подгруппами пациентов, таким образом, сравниваются не конкретные препараты, а скорее классы и способы терапии, т.е. не происходит учета влияния доз и режима дозирования;
- 7) на качество метаанализа влияет неоднородность выборки [3].

Mikhail M. Kostik

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Administration of TNF- α Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Therapy. Comments to the Results of a Meta-Analysis of Randomized Trials by N. Graudal et al.: Final or Thought Provoking Conclusions?

Исследование N. Graudal и соавт. «Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials», опубликованное в *Arthritis Care & Research* в ноябре 2015 г., указывает на отсутствие разницы между комбинированной небиологической терапией и применением блокаторов фактора некроза опухоли (TNF) α в комбинации с метотрексатом, несмотря на огромную разницу в стоимости этих видов терапии. За конечные точки приняты степень прогрессирования заболевания по данным рентгенологического исследования и ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР). Показано, что различия в степени рентгенологического прогрессирования в течение 2-го года терапии, а также по окончании 2 лет лечения отсутствуют. Получены различия в степени рентгенологического прогрессирования у пациентов, ответивших на терапию согласно критериям эффективности АКР₅₀ и АКР₇₀ к 6-му мес лечения (лучшие результаты у тех, кто получал ингибиторы TNF α). Однако не обнаружено разницы, если пациенты перед началом комбинированной терапии небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПП) лечились глюкокортикостероидами, а также отсутствовали различия к 24-му мес между исследуемыми группами вне зависимости от лечения кортикостероидами. Ввиду высокой стоимости терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) авторы рекомендуют начинать лечение пациентов с ревматоидным артритом после применения комбинированной терапии небиологическими БМПП.

Результаты данного метаанализа, по сути, пытаются вновь перевернуть «терапевтическую пирамиду» и видоизменить показания к применению ГИБП. Практикующим ревматологам хорошо известны результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых доказана эффективность ГИБП в случаях неэффективности/непереносимости стандартной терапии БМПП [4–6], в связи с чем результаты данного метаанализа вызывают некоторое удивление. Также в соответствии с рекомендациями EULAR (2013) по лечению ревматоидного артрита терапия ГИБП может применяться уже через 6 мес при неэффективности или непереносимости метотрексата или других небиологических БМПП при наличии неблагоприятных факторов риска [7]. Практически во всех рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности и безопасности ГИБП в лечении ювенильного идиопатического артрита комбинированная терапия является критерием исключения из соображений безопасности [8, 9], и потому имеется не так много данных, позволяющих проводить сопоставительный анализ. Тем не менее, в реальной клинической практике, особенно в «добиологическую эру», детские ревматологи часто прибегали к комбинированной терапии, и первые пациенты, получавшие ГИБП, были именно дети, которые лечились небиологическими БМПП [10]. Сказать, что эта терапия так же эффективна, как лечение ГИБП, исходя из личного опыта [11, 12], не представляется возможным.

Я попытался понять, действительно ли результаты данного метаанализа можно рассматривать как «истину в последней инстанции».

В связи с имеющимися недостатками самой методологии следует обратить внимание читателей на следующие факты.

- 1) Пациенты, включенные в метаанализ, были весьма гетерогенны: так, 5 исследований включали пациентов с ранним ревматоидным артритом, а другие 3 — пациентов с длительностью ревматоидного артрита не менее 5 лет. В 3 исследованиях пациенты не имели предшествующего опыта лечения небиологическими БМПП, тогда как 5 других исследований включали пациентов, ранее получавших небиологические БМПП. Доля РФ-позитивных пациентов в разных исследованиях разнилась от 50 до 90%, при этом известно, что РФ-позитивность является значимым фактором, ассоциированным с рентгенологической прогрессией. Также у пациентов, лечившихся глюкокортикостероидами, имелся большой разброс в дозировках и длительности терапии. В подгруппах указан разный коэффициент гетерогенности.
- 2) По результатам анализа каждого из 8 исследований, включенных в метаанализ, не могу согласиться, что все они имели одинаковую цель. Так, например, в исследовании Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [13] основной целью была оценка радиографической прогрессии, тогда как в исследованиях L.W. Moreland и соавт. [14] и S.C. Bae и соавт. [15] — оценка динамики клинических индикаторов активности болезни.
- 3) Пациенты получали разные ГИБП: инфликсимаб, при применении которого важно решить вопрос доз и длительности терапии, и этанерцепт, доза и режим введения которого неизменны. Не учитывались дозы небиологических БМПП [16, 17].
- 4) Проводился анализ в подгруппах, что не приветствуется в метаанализах.

Интересно, что при анализе каждого из исследований по отдельности выяснилось, что не все они были двухгодичными, не во всех оценивалась степень рентгенологической прогрессии, во всех исследованиях была показана эффективность ГИБП по сравнению с небиологическими БМПП, за исключением исследований, выполненных Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [18], J.R. O'Dell и соавт. [19] и J.L. Nam и соавт. [20], в которых не продемонстрировано этих преимуществ. Вероятнее всего, именно эти 3 исследования и повлияли на результаты всего метаанализа, при том что, повторюсь, только 4 исследования велись в течение двух лет, тогда как остальные были короче (16–78 нед).

Складывается ощущение, что результаты данного метаанализа напоминают «среднюю температуру по больнице» у больных с разными заболеваниями.

Попытка экономии средств в системе здравоохранения не нова [21]. В обсуждаемой статье стоимость терапии является, по сути дела, побуждающим мотивом к проведению исследования, но при этом не был произведен фармакоэкономический анализ, тогда как статей, указывающих на экономическую целесообразность терапии ГИБП, в мировой литературе имеется немало [22–24].

Несмотря на всю очевидную пользу метаанализов, считаю, что отношение к ним должно быть критическим,

необходимо уметь правильно интерпретировать результаты и не пренебрегать исходными данными для формирования собственного мнения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: State-of-the-science. *Epidemiol Rev.* 1992;14(1):154–176.
2. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res.* 1976;5(10):3–8. doi: 10.3102/0013189X005010003.
3. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis: Potentials and promise. *BMJ.* 1997;315(7119):1371–1374. doi: 10.1136/bmj.315.7119.1371.
4. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–466. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
5. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247.
6. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675–681. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15640-7.
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
8. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
9. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/nejmoa0706290.
10. Ravelli A, Moretti C, Temporini F, et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):569–572.
11. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Применение тоцилизумаба у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом // *Фарматека*. — 2015. — №1(294) — С. 66–75. [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. Primenenie tosilizumaba u detei s poliartikulyarnym variantom yuvenil'nogo idiopatcheskogo artrita, rezistentnykh k terapii metotreksatom. *Farmateka*. 2015;(1(294)):66–75. (In Russ).]
12. Kostik MM, Dubko M, Isupova E, et al. Achievement remission in different juvenile idiopathic arthritis categories during adalimumab therapy: data of retrospective analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 17];75(Suppl 2):1201. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5654. Available from: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR16L_AB0876&terms=.
13. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2005;52(11):3381–3390. doi: 10.1002/art.21405.
14. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64(9):2824–2835. doi: 10.1002/art.34498.
15. Bae SC, Gun SC, Mok CC, et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):13. doi: 10.1186/1471-2474-14-13.
16. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–1720. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0.
17. Kim HY, Hsu PN, Barba M, et al. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(2):188–196. doi: 10.1111/j.1756-185x.2011.01680.x.
18. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406–415. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005.
19. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307–318. doi: 10.1056/nejmoa1303006.
20. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):75–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440.
21. Стародубов В.И., Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: сценарии развития // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение*. — 2015. — №2(2) — С. 34–47. [Starodubov VI, Ulumbekova GE. Healthcare in Russia: development scenarios. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015;(2(2)):34–47. (In Russ).]
22. Hopkins AM, Proudman SM, Vitry AI, et al. Ten years of publicly funded biological disease-modifying antirheumatic drugs in Australia. *Med J Aust.* 2016;204(2):64–68. doi: 10.5694/mja15.00716.
23. Barnabe C, Thanh NX, Ohinmaa A, et al. Effect of remission definition on healthcare cost savings estimates for patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapies. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1600–1606. doi: 10.3899/jrheum.131449.
24. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(7):555–569. doi: 10.18553/jmcp.2006.12.7.555.

Александр Александрович Баранов



318

15 июля 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения академика РАН, профессора Александра Александровича Баранова. Это юбилей не только выдающегося ученого, но и признанного лидера отечественной педиатрии конца XX – начала XXI столетия.

Кратко напомним основные вехи жизни юбиляра, его профессиональной, научной и общественной деятельности.

Александр Александрович родился в сельской глубинке Кировской области (дер. Арзаматово). Отец, участник Великой Отечественной войны, трудился фельдшером, возглавлял партийную организацию совхоза; мать была учителем русского языка и литературы и долгие годы — директором средней школы. Убеждения своих родителей, истинных русских сельских интеллигентов, — быть верным долгу и отдавать всего себя служению людям — Александр Александрович, как говорится, впитал с молоком матери.

Получив в Казанском медицинском институте диплом врача-педиатра (1964), молодой специалист два года проработал районным педиатром и заместителем главного врача ЦРБ Верхне-Услонского района Татарской Республики, а затем досрочно окончил аспирантуру в альма-матер, защитив кандидатскую диссертацию «Детская смертность в сельской местности Татарской АССР». Дальнейшая научная деятельность юбиляра связана с Горьковским педиатрическим НИИ (с 1969 г.), в котором он сделал блестящую карьеру от старшего научного сотрудника до директора, выполнил докторскую диссертацию на тему «Эпидемиология и организационные прин-

ципы лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей» (1977).

В 1987 г. А.А. Баранов назначается на должность заместителя Министра здравоохранения СССР, а в 1991 г. становится первым заместителем Министра. Здесь особенно проявились его яркий талант администратора и огромная работоспособность: в течение всех этих лет он многократно выезжал в служебные командировки в регионы страны, и прежде всего в самые «горячие» ее точки.

С 1992 по 2015 г. А.А. Баранов возглавлял ряд педиатрических кафедр в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. В 1996 г. был назначен директором НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а с 1998 г. возглавил Научный центр здоровья детей.

За успехи в создании новых направлений в отечественной педиатрии и подготовке медицинских кадров выдающийся ученый и организатор науки А.А. Баранов был избран членом-корреспондентом (1991), действительным членом РАМН (1995), действительным членом РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины (2011).

В крайне важной для народа, общества и государства сфере охраны здоровья детей проявился яркий талант академика А.А. Баранова как выдающегося организатора науки.

Правомерность такого заявления заключается в следующем. Еще в начале своей научной карьеры молодой администратор из рядового НИИ педиатрии создал в Горьком (ныне Нижний Новгород) российский центр детской гастроэнтерологии, на базе которого стали функционировать проблемная комиссия и республиканская гастроэнтерологическая клиника; впервые в стране были организованы детское хирургическое гастроэнтерологическое и отделение лечебного питания. Александр Александрович стал инициатором создания уникального (подобных педиатрических учреждений нет нигде в мире!) Научного центра здоровья детей, включающего в себя все основные составляющие современной педиатрии — научную, клиническую, профилактическую, социальную, интегрирующую высокоэффективные лечебно-диагностические, профилактические, реабилитационные технологии и совместный труд ученых разных специальностей. Логично, что это учреждение в своем развитии приобрело сущность национального центра и справедливо официально стало таковым в системе охраны здоровья детей России. Александр Александрович является инициатором разработки подпрограммы «Здоровый ребенок» федеральной целевой программы «Дети России», основателем научной платформы «Педиатрия».

А.А. Баранов — блестящий организатор здравоохранения, внесший заметный вклад в развитие российской системы охраны здоровья детей. Им были инициированы «медицинские десанты» специалистов в неблагополучные по материнской и детской смертно-

сти республики СССР. Ему принадлежит идея создания и широкого внедрения таких инновационных систем в сфере детского здравоохранения, как оздоровление часто болеющих детей, непрерывное наблюдение за детьми от рождения до 18 лет, медико-социальное сопровождение детского населения, организация перинатальных центров и др.

Курируя в Министерстве здравоохранения СССР охрану здоровья матери и ребенка, Александр Александрович обосновал принципы и направления стратегии борьбы с материнской и младенческой смертностью, приложил весь свой выдающийся талант организатора к ее реализации. В результате, несмотря на тяжелейший социально-экономический кризис, разразившийся в стране в конце прошлого века, уровень младенческой смертности не повысился, как это случилось с другими показателями здоровья населения России. И в том, что ныне коэффициент смертности детей первого года жизни составляет 6,5 на 1000 родившихся живыми и сопоставим с таковым в большинстве стран Европы, во многом заслуга юбиляра, отмеченная присуждением ему Премии Правительства Российской Федерации.

Авторитет талантливого администратора и выдающегося ученого-педиатра послужил основанием для назначения Александра Александровича на должность главного специалиста-педиатра Министерства здравоохранения Российской Федерации.

А.А. Баранов — выдающийся ученый, внесший весомый вклад в развитие научной педиатрии. Еще 40 лет назад своей докторской диссертацией он заложил начала неинфекционной эпидемиологии в отечественной педиатрии. Неоспоримой заслугой ученого является создание современной профилактической педиатрии, одним из приоритетных постулатов которой стала концепция выявления и оздоровления детей из групп риска по определенной патологии. Александра Александровича заслуженно считают одним из основоположников современной детской гастроэнтерологии: под его руководством и непосредственном участии были изучены эпидемиология и патогенез, диагностика и лечение болезней пищеварения у детей. Работы юбиляра стали также основой для формирования отечественной детской экопатологии. По публикациям ученого будущие историки будут изучать состояние здоровья, тенденции и особенности физического развития, заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения России, а также организационные проблемы, направления и опыт деятельности по сохранению и укреплению здоровья детей и подростков в конце прошлого и первые десятилетия настоящего столетия.

А.А. Баранов вот уже более 20 лет возглавляет Союз педиатров России. Созданная в 1994 г. по его инициативе общественная профессиональная организация стала правопреемником Обществ детских врачей СССР и РСФСР. Этот факт и то, что с 2007 г. отсчет (номера)

съездов и конгрессов Союза начали вести от первого и единственного съезда детских врачей в Российской империи (1912 г.), ярко свидетельствует об историческом мышлении и истинном патриотизме Председателя Исполкома Союза. Он глубоко убежден, что традиции и преемственность в истории Имперской, Советской и современной России является обязательной нравственной составляющей любой сферы жизни и деятельности российского государства и общества. Несомненной заслугой Александра Александровича является и то, что Союз педиатров России получил международное признание: IV Европейский педиатрический конгресс был проведен в Москве (в 2009 г.), а сам академик избран на должность вице-президента Европейской педиатрической ассоциации (2007–2013 гг.).

Широко известен в России общественный статус академика А.А. Баранова. Являясь членом многих авторитетных общественных организаций, Александр Александрович настойчиво, с принципиальных позиций защищает права детей на сохранение жизни и здоровья. При его непосредственном участии разработана Концепция закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации», одобренная Правительством России. Может быть, наиболее ярко гражданская и общественная позиция А.А. Баранова проявилась в 2004 г., когда в стране задумали внедрять западную модель врача общей практики, передав ему функции участкового педиатра. Против этого нововведения, бездумного подражания западным образцам, Александр Александрович организовал мощную общественную кампанию, которая убедительно доказала, что отечественная система оказания медицинской помощи детям наиболее эффективна в российских условиях.

Академиком А.А. Барановым созданы ведущие научные школы в области педиатрии и организации детского здравоохранения (социальной педиатрии). Он является автором более 500 научных публикаций, в числе которых более 70 монографий и руководств, а также атласов, клинических рекомендаций, учебников и учебных пособий. Им подготовлены 39 докторов и 44 кандидата наук.

Заслуги академика А.А. Баранова получили широкое признание. Он награжден государственными наградами СССР и Российской Федерации: орденом Трудового Красного Знамени (1986), орденом Почета (2001), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2006), орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (2010) и целым рядом общественных наград и поощрений.

И хотя за спиной три четверти века, пусть опыт, знания, талант и энергия, неукротимое понимание долга перед народом и Отечеством еще долгие годы будут служить Александру Александровичу во имя им же сформулированной высокой цели: «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию»!

Ученики академика РАН А.А. Баранова



Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

Научный центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НЬЮБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекен-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.



Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мусковской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.



* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.