

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

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

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научный редактор

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН;
Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.;

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Болигузова А.Н., 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), к.м.н., доцент

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.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.,
академик РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), 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.

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

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., член-корр. РАН

445

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2017 / ТОМ 16 / № 6

Издатель

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



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

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11. 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 / 2017 / ТОМ 16 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Т.Е. Тюлькова, А.В. Мезенцева

- 452 **ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ОСТАТОЧНЫЕ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева, О.В. Глоба, Н.В. Журкова, Е.А. Вишнёва, Е.Ю. Захарова, Н.Г. Звонкова, Л.М. Кузенкова, С.И. Куцев, С.В. Михайлова, Е.А. Николаева, П.В. Новиков, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов, Е.Ю. Воскобоева, Л.Р. Селимзянова, А.Н. Семячкина

- 457 **ГОМОЦИСТИНУРИЯ У ДЕТЕЙ**

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева

- 468 **РАССТРОЙСТВА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян

- 481 **ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

А.С. Якушин, С.Е. Украинцев, М.Ю. Денисов

- 487 **КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: ФОРМИРОВАНИЕ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, М.А. Солошенко, А.В. Мамутова, Н.А. Маянский, Н.Е. Ткаченко, И.В. Зубкова, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтактинская, А.Г. Гайворонская, М.И. Броева, М.В. Федосеенко

- 493 **ИММУНИЗАЦИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

М.А. Давыдова, Г.В. Санталова, Е.Р. Стадлер, Е.С. Гасилина

- 502 **ДИНАМИКА ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СУСТАВОВ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ МЕТОТРЕКСАТ ИЛИ КОМБИНАЦИЮ МЕТОТРЕКСАТА И ТОЦИЛИЗУМАБА: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Л.В. Рычкова, Ж.Г. Аюрова, А.В. Погодина, А.С. Косовцева

- 509 **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, А.В. Суржик

- 516 **НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПОНЯТИЕ «ПРЕБИОТИКИ» И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ РЕБЕНКА**

С.Г. Макарова

- 522 **ДВЕНАДЦАТЬ МИФОВ О ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Ю. Петракова, М.Ф. Губкина, Ю.С. Березовский, М.А. Багиров, Н.В. Юхименко

- 529 **СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОМПЛЕКСА У РЕБЕНКА ПРИ ПОЗДНЕМ ВЫЯВЛЕНИИ**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 535 **ЛАДОДО КАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА**



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 полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **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. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; 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
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

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

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, PhD, professor,
RAS cor. member;

Erikh Y., prof.;

Van Den Anker D., PhD, prof.

Research editor

Litvitsky P.F., MD, PhD,
RAS corresponding member;
Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD, PhD;

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Boliguzova A.N., 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), MD

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

Botvin'eva V.V. (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.,

academician of RAS

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

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

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., RAS cor. member

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

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

448

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

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

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

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

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



Цена без учета доставки 500 руб.

НУТРИГЕН[®] ГОМОЦИСТИНУРИЯ

Специализированные продукты лечебного питания на основе аминокислотной смеси без метионина для больных гомоцистинурией

НОВИНКА

- сбалансированный аминокислотный состав*
- содержит заменимые и незаменимые аминокислоты без метионина
- содержат витамины, минералы и микроэлементы, соответствующие возрастным потребностям

Для детей первого года жизни, больных гомоцистинурией



НУТРИГЕН 14-met

- содержит жиры и углеводы, являющиеся источником энергии
- содержит арахидоновую и докозагексаеновую кислоты
- содержит пребиотики для правильного пищеварения и формирования иммунитета

Для больных гомоцистинурией старше 1 года



НУТРИГЕН 20-met, НУТРИГЕН 40-met

Содержит жиры и углеводы, являющиеся источником энергии



НУТРИГЕН 70-met

Предназначен для диетического (лечебного) питания детей старше 1 года, беременных женщин и взрослых

* Аминокислотный состав смесей Нутриген 14-met, Нутриген 20-met, Нутриген 40-met, Нутриген 70-met полностью соответствует действующим рекомендациям, представленным в методическом письме ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена».

Телефон «горячей линии» 8 800 100-22-34

Официальный дистрибьютор:
ООО «Сайлент 2000» +7 (495) 947-98-09

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2017 / V. 16 / № 6

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

Tatyana Y. Tyulkova, Alesya V. Mezentseva

- 452 **LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND RESIDUAL POST-TUBERCULOUS CHANGES IN CHILDREN**

CLINICAL RECOMMENDATIONS

Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Tatyana E. Borovik, Tatyana V. Bushueva, Oksana V. Globa, Natalya V. Zhurkova, Elena A. Vishneva, Ekaterina Yu. Zakharova, Natalya G. Zvonkova, Ljudmila M. Kuzenkova, Sergey I. Kutsev, Svetlana V. Mikhaylova, Ekaterina A. Nikolaeva, Petr V. Novikov, Alexandr A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Elena Yu. Voskoboeva, Liliia R. Selimzianova, Alla N. Semyachkina

- 457 **HOMOCYSTINURIA IN CHILDREN**

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

Peter F. Litvitskiy, Larisa D. Maltseva

- 468 **DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN: DIABETES MELLITUS**

LITERATURE REVIEW

Olga P. Kovtun, Pavel B. Tsyvian

- 481 **KIDNEY DISEASE AND PERINATAL PROGRAMMING OF ARTERIAL HYPERTENSION: THE RESULTS OF EXPERIMENTAL RESEARCHES**

Andrey S. Yakushin, Sergey E. Ukraintsev, Mikhail Yu. Denisov

- 487 **INTESTINAL MICROBIOTA: EARLY FORMATION, HEALTH EFFECTS, AND CORRECTION WAYS**

ORIGINAL ARTICLES

Ekaterina I. Alexeeva, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Rina V. Denisova, Ksenia B. Isaeva, Margarita A. Soloshenko, Anna V. Mamutova, Nikolay A. Mayansky, Natalia E. Tkachenko, Irina V. Zubkova, Tatiana A. Kaluzhnaya, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Anna G. Gayvoronskaya, Mariika I. Broeva, Marina V. Fedoseenko

- 493 **IMMUNIZATION WITH A PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS: A PROSPECTIVE STUDY**

Maria A. Davydova, Galina V. Santalova, Elena R. Stadler, Elena S. Gasilina

- 502 **DYNAMICS OF DESTRUCTIVE JOINT CHANGES IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN WHO RECEIVED METHOTREXATE OR METHOTREXATE-TOCILIZUMAB COMBINATION: A COHORT STUDY**

Ljubov V. Rychkova, Zhanna G. Ajurova, Anna V. Pogodina, Arjuna S. Kosovtseva

- 509 **RISK FACTORS FOR OBESITY IN ADOLESCENTS OF ETHNIC GROUPS IN RURAL AREAS OF THE REPUBLIC OF BURYATIA: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

A DOCTOR'S AID

Olga L. Lukoyanova, Tatyana E. Borovik, Aleksandra V. Surzhik

- 516 **RECONSIDERED CONCEPT OF «PREBIOTICS» AND THEIR IMPACT ON THE CHILD'S ORGANISM**

Svetlana G. Makarova

- 522 **TWELVE MYTHS ABOUT FOOD ALLERGIES IN CHILDREN**

CLINICAL OBSERVATIONS

Irina Yu. Petrakova, Marina F. Gubkina, Yury S. Berezovsky, Mamed A. Bagirov, Natalya V. Yukhimenko

- 529 **THE CASE OF A PRIMARY TUBERCULOSIS COMPLEX IN A CHILD WITH LATE DETECTION**

IN MEMORY OF

- 535 **LADODO KALERIYA SERGEEVNA**

Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери, но когда грудное вскармливание невозможно, смесь Nestogen® может стать подходящей альтернативой.



SWISS QUALITY
ШВЕЙЦАРСКОЕ КАЧЕСТВО

NESTOGEN® –

ЗДОРОВОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ ДОСТУПНО ВСЕМ

lock-замки внутри

SWISS QUALITY ШВЕЙЦАРСКОЕ КАЧЕСТВО

Nestle®

NESTOGEN®

С ПРЕБИОТИКАМИ И ЛАКТОБАКТЕРИЯМИ

1 С РОЖДЕНИЯ

2 С 6 МЕСЯЦЕВ

3 С 12 МЕСЯЦЕВ

4 С 18 МЕСЯЦЕВ

КОМФОРТНОЕ **Lreuteri + Prebio¹** ПИЩЕВАРЕНИЕ

- ✓ способствует предотвращению колик
- ✓ регулярный мягкий стул
- ✓ здоровая микрофлора
- ✓ БЕЗ пальмового масла

350 г Молочный напиток

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

*См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года. Смесь Nestogen® 1 — для детей с рождения, смесь Nestogen® 2 — для детей с 6 месяцев. Детское молочко Nestogen® 3 — для детей с 12 месяцев, детское молочко Nestogen® 4 — для детей с 18 месяцев, не являются заменителями грудного молока. Товар зарегистрирован. Необходима консультация специалиста. *Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария).

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Т.Е. Тюлькова^{1, 2}, А.В. Мезенцева^{1, 2}¹ Уральский НИИ фтизиопульмонологии, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей

Контактная информация:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии УГМУ

Адрес: Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50, **тел.:** +7 (343) 333-44-67, **e-mail:** tulkova@urniif.ru

Статья поступила: 09.08.2017 г., **принята к печати:** 26.12.2017 г.

В обзоре современной литературы приведены результаты исследований, характеризующие механизмы развития латентной туберкулезной инфекции и остаточных посттуберкулезных изменений у детей. Отмечено, что с внедрением в практику врача-фтизиопедиатра новых технологий (компьютерных программ, иммунологических тестов) чаще стали выявляться мелкие кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и легких, невидимые ранее при проведении традиционных лучевых методов обследования (обзорная рентгенография, флюорография). Авторы пришли к выводу о первостепенной роли особого состояния микобактерий, формирующегося у лиц с особым типом иммунной системы. Это определяет состояние латентного микробизма, лежащего в основе развития латентной туберкулезной инфекции и остаточных посттуберкулезных изменений у детей.

Ключевые слова: дети, туберкулез, диагностика, латентная туберкулезная инфекция, остаточные посттуберкулезные изменения, латентный микробизм.

(Для цитирования: Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1817)

ВВЕДЕНИЕ

При появлении в арсенале врача любой специальности высокоточных методов обследования увеличивается число «находок», которые необходимо интерпретировать с позиций современных знаний. Например, внедрение в практику врача-фтизиатра компьютерной томографии позволило визуализировать структуры, которые ранее при рентгенологических методах не определялись из-за их малых размеров [1]. Вследствие технической ограниченности методов диагностики, используемых предыдущими поколениями фтизиатров, в отечественной клинической классификации туберкулеза существовала такая нозологическая единица, как туберкулезная

интоксикация у детей и подростков. Ее расценивали как доклиническую форму туберкулезной инфекции, поскольку не было возможности выявить морфологический субстрат, представленный лимфаденитом и/или очагом специфического воспаления с наличием микобактерий туберкулеза. Появившаяся возможность заглянуть внутрь человеческого организма и обнаружить туберкулезные изменения небольших размеров привела к инволюции этого термина. В то же время стали чаще оперировать понятием «латентная туберкулезная инфекция». Зарубежные авторы выделили эту форму туберкулеза в 90-х гг. XX в., когда появились лица, живущие с вирусом иммунодефицита человека [2, 3].

Tatyana Y. Tyulkova^{1, 2}, Alesya V. Mezentseva^{1, 2}¹ Ural Research Institute for Phthisiopulmonology, Yekaterinburg, Russian Federation² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children

The review of modern literature presents the results of studies characterizing the development mechanisms of latent tuberculosis infection and residual post-tuberculous changes in children. It was noted that with the introduction of new technologies (computer programs, immunological tests) into the practice of a phthisiopaediatrician, small calcified foci in the intrathoracic lymph nodes and lungs, previously invisible with traditional radiation methods of examination (plan radiography, fluorography), began to be detected more often. The authors concluded that the special state of mycobacteria, which form in individuals with a special type of immune system, is essential. This determines the state of latent microbism underlying the development of latent tuberculosis infection and residual post-tuberculous changes in children.

Key words: children, tuberculosis, diagnosis, latent tuberculosis infection, residual post-tuberculous changes, latent microbism.

(For citation: Tyulkova Tatyana Y., Mezentseva Alesya V. Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1817)

Своеобразный ренессанс для термина «латентная туберкулезная инфекция» наступил после обнаружения белков ESAT-6 и CFP-10, кодируемых в регионе RD1 генома микобактерий туберкулеза. Это открытие позволило обнаруживать у пациентов поствакцинальную аллергию, ассоциированную с развитием активных форм туберкулеза у инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ) [4, 5]. Еще одно достижение связано с внедрением в практику иммунологических тестов с рекомбинантным туберкулезным аллергеном, определяющих концентрацию интерферона γ после стимулирования Т лимфоцитов крови белками ESAT-6 и CFP-10. Результаты этих тестов позволяют косвенно судить о наличии антигенов МБТ в организме человека и на этом основании определять морфологический субстрат, поддерживающий стойкий иммунный ответ.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПОНЯТИЯ «ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ»

Развитие учения о любом заболевании претерпевает эволюцию по мере появления новых методов диагностики. Одним из примеров постепенного понимания существа туберкулеза является учение о латентной инфекции, определяемой как состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ в отсутствии клинических (без упоминания о рентгенологических) проявлений активной формы туберкулеза [6, 7].

Первое упоминание о состоянии, сходном с латентной туберкулезной инфекцией, нам удалось найти в статье С.А. Воскресенского «О признаках предбугорчатки и ее отношение к нервной системе», датированной началом XX в. Автор писал: «Бугорчатковая зараза с самого начала захватывает главное боевое место организма — его нервную систему...», «Мы не знаем ни одной заразной хронической воспалительной болезни, кроме бугорчатки, где бы более ясно выступало отравление нервной системы» [8]. По мнению автора, изменения в нервной системе, предшествовавшие развитию бугорчатки (так до середины XIX в. называли туберкулез), рассматривались как начало заболевания или его долокальная форма, которая в современной классификации определяется как туберкулезная интоксикация детей и подростков или латентная инфекция. Иными словами, состояние, предшествовавшее развитию локального процесса, носило название «предбугорчатка», но характеризовалось, по-видимому, изменением вегетативного статуса человека. Вегетативные дисфункции внутренних органов, описанные отечественными авторами, характеризовали доклиническую форму туберкулеза — туберкулезную интоксикацию у детей и подростков [9, 10]. При этой клинической форме не находили локальных изменений органов во время обследования методами и способами, доступными на более ранних этапах развития медицины. В современной фтизиатрии эта форма туберкулезной инфекции практически не упоминается, потому что при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (брюшной полости) или ультразвуковых исследованиях органов брюшной полости у пациента регистрируются малые туберкулезные изменения, зачастую уже включающие отложения солей кальция. Это позволило называть их кальцинатами, или остаточными посттуберкулезными изменениями. Компьютерная томография позволяет увидеть незначительные (в прямом и переносном смысле) изменения: кроме малых размеров, у части пациентов они не имеют существенного клинического значения [1].

Следует отметить, что эти «находки» являются субстратом для стойкого иммунного ответа на антигены МБТ и не приносят вреда здоровью ребенка, если не существует факторов, угнетающих иммунную систему. В прошлом столетии

при отсутствии локальных изменений в органах на момент обследования по поводу измененной кожной чувствительности с туберкулином диагноз трактовался как ранний период первичной туберкулезной инфекции (вираж туберкулиновых проб, гиперэргическая реакция на туберкулин, тубинфицирование), а в настоящее время формулируется как латентная туберкулезная инфекция. Спустя некоторое время после регистрации этого периода болезни у части детей появляются малые остаточные посттуберкулезные изменения (кальцинаты). Согласно действующим нормативным актам, в случаях их обнаружения предписано наблюдение детей в IIIA-группе диспансерного учета [11]. К остаточным посттуберкулезным изменениям кроме кальцинатов может быть отнесен ограниченный фиброз легких в пределах 2 сегментов, который эксперты Всемирной организации здравоохранения расценивают как проявление латентной туберкулезной инфекции после исключения туберкулеза [6, 12]. F. Calamari подчеркивает, что при малых размерах выявленных изменений в стадии кальцинации и/или фиброза возможна диагностика латентной туберкулезной инфекции, подтверждаемая кожными тестами [13]. С. Oliver и F. de Paillerets описывают признаки этой формы инфекции в отсутствии рентгенологических симптомов, но при наличии повышенной туберкулиновой чувствительности [14].

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОСТАТОЧНЫХ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В XX в. отсутствовали «тонкие» технологии, способные доказать наличие морфологического субстрата, без которого туберкулез не может быть диагностирован. Ранее при установлении диагноза этого заболевания опытные клиницисты опирались на совокупность клинических признаков. В XIX — начале XX в. туберкулез изучали на модели взрослых пациентов, рассматривая ребенка как маленькую модель взрослого. Педиатр А.А. Кисель впервые обратил внимание на анатомо-функциональные особенности детского организма. Он описал проявления туберкулеза у маленьких пациентов с этих позиций. А.А. Кисель ставил вопрос о самой ранней диагностике туберкулеза, предлагая изучать малосимптомные формы детского туберкулеза, объединив их термином «хроническая туберкулезная интоксикация» с расшифровкой ее симптоматики. Среди прочих симптомов А.А. Кисель обращал внимание на лимфаденопатию. Во всех своих научных трудах он настаивал на первостепенном и преимущественном значении лимфатической системы в распространении и течении туберкулеза у детей [15]. Об этом же писала его ученица М.П. Похитонова: «...значительная реакция всего лимфатического аппарата в целом, склонность процесса к казеозу в лимфатических узлах и генерализации на фоне особой реактивности (!), свойственной именно первичной инфекции» [16]. Она подтверждала мнение своего учителя, что туберкулезная инфекция, являясь лимфотропной, особенно часто поражала всю лимфатическую систему ребенка, что становилось отличительной чертой «детского» туберкулеза по сравнению с туберкулезом у взрослых [17].

Перу А.А. Киселя принадлежат клинические наблюдения больных туберкулезом детей. Среди клинических форм туберкулеза, по его мнению, «...наиболее частой формой является так называемая хроническая туберкулезная интоксикация, а среди форм последней наиболее частой является легкая, когда дети не жалуются, чувствуют себя хорошо и имеют вид довольно удовлетворительный» [15]. В этот период организм реагирует на инфицирование не локальными реакциями, а общими. Эти общие проявления могут быть очень слабыми, но инфекция, по выра-

жению педиатра, «постоянно угрожает жизни ребенка» [15]. Период раннего инфицирования, как правило, остается незамеченным ни опытным клиницистом, ни при массовом флюорографическом обследовании здорового населения [15]. М. П. Похитонова в ходе выполнения диссертационной работы пришла к выводу, что инфекция в организме ребенка проходит скрытый антеаллергический период до появления положительных туберкулиновых проб, характеризующийся появлением функциональных расстройств в виде симптомов ранней интоксикации [18, 19]. «Ранняя интоксикация должна быть выделена в отдельную форму первичного туберкулеза», — настаивала М. П. Похитонова [16, 17]. Другими словами, еще до появления кожной чувствительности на туберкулин в организме происходят изменения в ответ на персистирующий в нем возбудитель. Вероятно, М. П. Похитонова имела в виду, что временной промежуток от момента инфицирования МБТ до появления первых гранул длится 3–4 нед, что позже подтвердили современные авторы [20], а кожные реакции с туберкулином становятся положительными несколько позже. Ученая расширила границы этого периода. В своих трудах она привела разграничение терминов «диссеминация» и «генерализация», предложенных крупным патологом И. В. Давыдовским. М. П. Похитонова писала: «Генерализация неосуществима без диссеминации, но эта последняя отнюдь не равноценна генерализации... Диссеминация бациллами Коха может вообще не давать анатомического аффекта. В этих случаях можно говорить о частых или переходящих формах туберкулезной бактериемии, имеющих место в антеаллергическом периоде» [16, 17]. Иными словами, кожная чувствительность появляется не через 3–4 нед от момента внедрения МБТ, а несколько позднее. Это может объяснить современную ситуацию, при которой в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, регистрируемой по данным виража туберкулиновых проб, на рентгенограмме уже обнаруживаются кальцинаты.

В современной медицине для уточняющей диагностики гиперплазированных внутригрудных лимфатических узлов (до середины XX в. их называли бронхиальными железами) используется трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонаграфии, но чаще у взрослых [22]. Повысить точность исследований позволяет конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (Confocal laser scanning microscopy), с помощью которой доступно изучение причин и особенностей течения заболеваний на молекулярном уровне. Этот метод относительно часто используют в хирургической практике, но не в диагностике туберкулеза, где его применение пока ограничено (применяется в научных исследованиях) [23]. Зарубежные авторы [24] предлагают для диагностики туберкулеза в различных его ипостасях (активный, латентный, инфицирование МБТ) и при различной сопутствующей патологии (вирус иммунодефицита человека, иммунокомпрометированные заболевания и т.д.) использовать в качестве биомаркера наночастицы.

В прошлые века увидеть морфологический субстрат туберкулезной инфекции, выделить этиологический фактор можно было только на аутопсии. В подтверждение вышеизложенному, патологоанатомы прошлых поколений [25–27] находили в легких трупов детей, погибших не от туберкулезной инфекции, единичные туберкулезные бугорки в легочной ткани. В ряде случаев, когда исследователь осматривал костный мозг, он зачастую также обнаруживал там специфические гранулемы, которые, скорее всего, имели ту же природу, что и бугорки в легких. А. И. Струков не считал их ни отсевами при прогрессировании локального туберкулеза, ни проявлениями милиарного процесса. По времени появления ученый связывал

их с периодом первичного инфицирования. В то же время, по результатам аутопсий, проводимых в середине прошлого столетия у туберкулинположительных детей, погибших от неинфекционной патологии (пороков развития) легких и сердца, не находили морфологических признаков туберкулеза. В 1946–1947 гг. А. И. Каграманов проводил исследование трупов детей, причиной смерти которых стали несчастные случаи (к примеру, отравление угарным газом при печном отоплении) или заболевания нетуберкулезной этиологии (инфекционные и неинфекционные). У каждого десятого он выделял микобактерии туберкулеза [21]. Учитывая, что при жизни у этих детей не было признаков туберкулеза, то обнаруженные изменения, даже при выделении МБТ, расценивались как малые посттуберкулезные. По мнению автора, попадание МБТ в человеческий организм не означало наличия заболевания туберкулезом. Его поддерживали В. И. Пузик и ее ученики. При встрече МБТ, слабовирулентных в малом количестве, с макроорганизмом, имеющим высокую резистентность, может возникнуть состояние «латентного микробизма» [28], когда возбудитель выявлен, а организм человека не отвечает реакциями иммунитета. Это явление ученые-иммунологи позже назвали толерантностью. Так родилось учение о «малой болезни» при туберкулезе, протекающей скрытно и отражающей развитие тканевых реакций иммунитета, о чем изложено в публикации З. С. Земсковой и И. Р. Дорожковой [28]. Высказано также предположение, что при туберкулезе может существовать иммунологическая толерантность к антигенам МБТ, что выражается инфицированностью ребенка без развития клинических проявлений. Это состояние сходно с современным понятием латентной инфекции. В обоих случаях клинические симптомы отсутствуют [29, 30].

Находки, описанные выше, патологоанатомы и микробиологи объясняли с позиций патогенеза первичной туберкулезной инфекции, когда в близкое к моменту заражения время наблюдается бактериемия, т.е. гематогенное рассевание МБТ по организму, получившее название облигатной бактериемии [21, 26]. Об этом писала М. П. Похитонова, а А. И. Струков предложил указанные выше единичные структуры называть метастазированием, происходящим во время гематогенного рассевания МБТ [25, 26]. Такую же природу имели петрификаты — «очаги Симона», обнаруживаемые в верхних долях легких детей раннего возраста, которые спустя годы могут привести к развитию клинически выраженного туберкулеза у взрослых, имеющего в основе эндогенный «сценарий». Более поздние морфологические исследования подтвердили высокую частоту остаточных туберкулезных изменений и их значимость в развитии постпервичного туберкулеза [31].

З. С. Земскова и И. Р. Дорожкова [28] высказывали предположение о скрытом прогрессировании, когда МБТ распространялись лимфогенным путем, образуя преимущественно очаги с продуктивными тканевыми реакциями. На их основе формировались малые посттуберкулезные изменения, где персистировали МБТ с обычными и измененными свойствами (например, L-формы) [28, 32].

В начале прошлого столетия Е. Behring (1904) и К. Ranke (1916) переход одной формы в другую в процессе эволюции туберкулеза связывали с закономерно меняющимися свойствами и взаимоотношениями микро- и макроорганизма, в особенности с изменениями сопротивляемости последнего, что описано в работе В. Д. Маркузон [33].

В. И. Пузик в 1958 г. писала, что в лимфатических сосудах и адвентиции вен могут локализоваться МБТ с ослабленной вирулентностью и другими биосвойствами. Она доказывала, что незначительные морфологические

реакции, происходящие в лимфатических узлах в ответ на внедрение МБТ, связаны с особым состоянием возбудителя, способным к изменчивости. В монографии [28] приведены результаты исследований В.И. Пузик и соавт., где они доказывали, что биологическая суть «латентного микробизма» заключается в вегетировании МБТ, что находит отражение в ответной реакции макроорганизма. Другие авторы также говорили о том, что биологическая активность МБТ в период «латентного микробизма» как проявление вегетирования МБТ является причиной ответных реакций макроорганизма [21, 25]. Для периода раннего инфицирования, рассматриваемого с позиций «латентного микробизма», характерны незначительные патоморфологические реакции в иммунокомпетентных органах и микрополиадения с незначительной гиперплазией лимфатических узлов [28], а также параспецифические реакции, о чем говорил А.И. Струков [25, 26], и изменение туберкулиновой чувствительности.

На четверть века раньше австрийский педиатр Ф. Гамбургер писал: «Но при туберкулезе, вероятно, лишь сравнительно редко дело доходит до настоящего умерщвления бактерий, но довольно часто они ослабевают настолько, что, будучи окруженными валом из привлеченных сюда клеток, теряют свою способность к размножению и дальнейшему распространению» [34]. Другое мнение высказывал И.В. Давыдовский: «Выживание возбудителя в организме человека достигается благодаря широкой изменчивости, и не исключена возможность, что все известные в микробиологии варианты микобактерий туберкулеза могут формироваться в инфицированном организме [35]. Микобактерии могут длительно, иногда на протяжении всей жизни, персистировать в нем» [35, 36].

Туберкулез можно обозначить как симбиоз между МБТ и макрофагами [37]. Только это не симбиоз в обычном смысле, потому что обе реагирующие между собой стороны живут не совместной жизнью, а одна против другой, т.е. формируется парадокс «антагонистического симбиоза», когда под влиянием резистентности макроорганизма происходит изменение свойств микроорганизма [35, 38]. Симбиоз — это любое сожительство организмов, он может иметь разный характер: взаимовыгодный, паразитический и т.д.

И.Р. Дорожкова изучала участки кожи детей, погибших от других заболеваний, кроме туберкулеза, в разные сроки (2 нед – 11 лет) после вакцинации БЦЖ и, среди прочих вариантов существования МБТ, обнаружила их L-формы. Согласно данным исследования, при наличии поствакцинальных лимфаденитов число L-форм было меньше при большем числе бактериальных форм БЦЖ, что послужило поводом сделать заключение о низкой общей резистентности организма [28, 32]. Проводя аналогию с остаточными посттуберкулезными изменениями, при отсутствии L-форм существует высокий риск активации инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пучков К.Г., Климов Г.В., Севостьянова Т.А. Использование компьютерной томографии в диагностике туберкулеза у детей // *Медицинский альянс*. — 2015. — № 1 — С. 137. [Puchkov KG, Klimov GV, Sevost'yanova TA. Ispol'zovanie komp'yuternoi tomografii v diagnostike tuberkuleza u detei. *Medit'sinskii al'yans*. 2015;(1):137. (In Russ).]
2. Broekmans JF. Tuberculosis and HIV-infection in developing countries. *Trop Geogr Med*. 1991;43(3):13–21.
3. Di Perri G, Micciolo R, Vento S, et al. Risk of reactivation of tuberculosis in the course of human immunodeficiency virus infection. *Eur J Med*. 1993;2(5):264–268.

W. McDermot обнаружил в посттуберкулезных изменениях МБТ с особыми свойствами, с сохраненными патогенностью и способностью к размножению. Микробное персистирование означает, что микробы «переживают (пережидают)» неблагоприятные условия [39, 40] за счет активации большого комплекса генетических и, как следствие, биохимических изменений, происходящих в клетке. МБТ изменяет свою клеточную стенку, уплотняя ее, что является особенностью L-форм МБТ [28, 41].

Состояние персистенции МБТ и специфических по отношению к определенным их компонентам Т клеток (секретирующих интерферон) в отсутствии клинических проявлений туберкулеза В.И. Литвинов предлагал называть латентной туберкулезной инфекцией. По его мнению, реактивация возникала тогда, когда dormantные (лат. *dormant* — спать, дремать), но живые МБТ вновь начинали реплицироваться, активируя клеточный иммунный ответ [41]. На способность переходить в dormantное состояние оказывает влияние лизин-ε-амино-нотрансфераза (lysine-ε-aminotransferase, LAT) МБТ. Этот фермент изменяет метаболизм МБТ, вследствие чего они испытывают дефицит субстрата обмена веществ и переходят в спящее состояние [42, 43].

Таким образом, клинические проявления, морфологический субстрат и состояние возбудителя при латентной туберкулезной инфекции сходны с таковыми при остаточных посттуберкулезных изменениях, что требует единого подхода в наблюдении за такими детьми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных данных сделан вывод, что при латентной инфекции и остаточных посттуберкулезных изменениях, обнаруживаемых в органах, микобактерии туберкулеза имеют схожее состояние. Это определяет необходимость дальнейшего поиска критериев, определяющих клинические ситуации, при которых прием противотуберкулезных препаратов либо не нужен, либо абсолютно необходим.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.Е. Тюлькова <https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

А.В. Мезенцева <https://orcid.org/0000-0001-7846-8437>

4. Baelden MC, Vanderelst B, Dieng M, et al. Serological analysis of human tuberculosis by an ELISA with mycobacterial antigen 60. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(1):63–73.
5. Lavlani A, Nagvenkar P, Udawade Z, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis*. 2001;183(3):469–477. doi: 10.1086/318081.
6. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. — Женева: ВОЗ; 2015. — 40 с. [Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2015. 40 p. (In Russ).]

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.: Здоровье человека; 2015. — 36 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 36 p. (In Russ).]
8. Воскресенский С.А. О признаках предбугорчатки и ее отношение к нервной системе // *Русский врач*. — 1908. [Voskresenskii SA. O priznakakh prebbugorchatki i ee otnoshenie k nervnoi sisteme. *Russkii vrach*. 1908. (In Russ).]
9. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. — М.: Гиппократ; 1999. — С. 58–70. [Yanchenko EN, Greimer MS. *Tuberkulez u detei i podrostkov*. Moscow: Gipprokat; 1999. pp. 58–70. (In Russ).]
10. Греймер М.С., Фейгин М.И. Раннее выявление туберкулеза легких. — Л.: Медицина; 1986. — 285 с. [Greimer MS, Feigin MI. *Rannee vyavlenie tuberkuleza legkikh*. Leningrad: Meditsina; 1986. 285 p. (In Russ).]
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №109 dated 21 March 2003 «O sovershenstvovaniy protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).]
12. Ferguson JS, Hornick DB, Dayton CS. Patients with an abnormal chest radiograph and latent tuberculosis. *Am Fam Physician*. 1996; 54(8):2495–2500.
13. Calamari F. Aspects of latent tuberculosis revealed by photofluorographic surveys. *Minerva Med*. 1956;47(84):1238–1244.
14. Oliver C, de Paillerets F. Pulmonary tuberculosis and primary infection in children. Retrospective study of 53 children. *Press Med*. 1987;16(18):889–893.
15. Кисель А.А. Туберкулез у детей. Выпуск I. Т. II. — М.: Наркомздрав; 1941. — 416 с. [Kisel' AA. *Tuberkulez u detei*. Vypusk I. T. II. Moscow: Narkomzdrav; 1941. 416 p. (In Russ).]
16. Похитонова М.П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей. — М.: Медицина; 1965. — 302 с. [Pokhitonova MP. *Klinika, lechenie i profilaktika tuberkuleza u detei*. Moscow: Meditsina; 1965. 302 p. (In Russ).]
17. Азин А., Елфимова В., Земскова З. Основатель отечественной фтизиопедиатрии — М.П. Похитонова (очерк жизни и научной деятельности). — М.; 2009. — 81 с. [Azin A, Elufimova V, Zemskova Z. *Osnovatel' otechestvennoi ftiziopediatrii — M.P. Pokhitonova (ocherk zhizni i nauchnoi deyatel'nosti)*. Moscow; 2009. 81 p. (In Russ).]
18. Сорокина Э.З. Первичная туберкулезная инфекция у детей. — М.: Медгиз; 1960. [Sorokina EZ. *Pervichnaya tuberkuleznaya infektsiya u detei*. Moscow: Medgiz; 1960. (In Russ).]
19. Яхнис Б.Л. Начальные формы туберкулеза у детей (к вопросу о клинике anteаллергического периода) // *Проблемы туберкулеза*. — 1947. — № 4 — С. 40. [Yakhnis BL. *Nachal'nye formy tuberkuleza u detei (k voprosu o klinike anteallergicheskogo perioda)*. *Problemy tuberkuleza*. 1947;(4):40. (In Russ).]
20. Иммунология и аллергология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. — М.: Практическая медицина; 2006. — 288 с. [Immunologiya i allergologiya. *Uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov*. Ed by A.A. Vorob'ev, A.S. Bykov, A.V. Karaulov. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. 288 p. (In Russ).]
21. Каграманов А.И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 1952. — 52 с. [Kagramanov AI. *Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya i ee znachenie v patogeneze i immunitete*. [dissertation abstract] Moscow; 1952. 52 p. (In Russ).]
22. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Зайцев И.А., и др. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения // *Медицинский альянс*. — 2017. — № 2 — С. 35–42. [Kudryashov GG, Vasil'ev IV, Zaitsev IA, et al. *EBUS-TBNA in the differential diagnosis of tuberculous lymphadenitis in patients with mediastinal lymphadenopathy*. *Meditsinskii al'yans*. 2017;(2):35–42. (In Russ).]
23. Волков И.А., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине // *Вестник дерматологии и онкологии*. — 2014. — № 1 — С. 17–24. [Volkov IA, Frigo NV, Znamenskaya LF, Katunina OR. *Primenenie konfokal'noi lazernoi skaniruyushchei* mikroskopii v biologii i meditsine. *Vestnik dermatologii i onkologii*. 2014;(1):17–24. (In Russ).]
24. El-Samadony H, Althani A, Tageldin MA, Azzazy HM. Nanodiagnosics for tuberculosis detection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(5): 427–443. doi: 10.1080/14737159.2017.1308825.
25. Струков А.И. Патологическая анатомия туберкулеза. Том 1. — М.; 1959. — С. 225–363. [Strukov AI. *Patologicheskaya anatomiya tuberkuleza*. Vol 1. Moscow; 1959. pp. 225–363. (In Russ).]
26. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. — М.: Медицина; 1979. — 528 с. [Strukov AI, Serov VV. *Patologicheskaya anatomiya*. Moscow: Meditsina; 1979. 528 p. (In Russ).]
27. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. — Л.; 1973. — 175 с. [Chistovich AN. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez tuberkuleza*. Leningrad; 1973. 175 p. (In Russ).]
28. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. — М.: Медицина; 1984. [Zemskova ZS, Dorozhkova IR. *Skryto protekayushchaya tuberkuleznaya infektsiya*. Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ).]
29. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей / Под ред. Е.Н. Янченко и М.С. Греймер. — Ленинград: Медицина; 1987. [Tuberkulez u detei i podrostkov. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by E.N. Yanchenko, M.S. Greimer. Leningrad: Meditsina; 1987. (In Russ).]
30. Калужная Р.А. Хроническая интоксикация детского возраста (патогенез, клиника, лечение). — М.: Медицина; 1965. [Kalyuzhnaya RA. *Khronicheskaya intoksikatsiya detskogo vozrasta (patogeneze, klinika, lechenie)*. Moscow: Meditsina; 1965. (In Russ).]
31. Хоменко А.Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России // *Русский медицинский журнал*. Регулярные выпуски «РМЖ». № 17 от 03.09.1998, с. 5. [Khomenko AG. *Sovremennye tendentsii rasprostraneniya tuberkuleza v Rossii*. *Russkii meditsinskii zhurnal*. (In Russ).] Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/ftiziatrya/sovremennye_tendencii_rasprostraneniya_tuberkuleza_v_rossii/ Ссылка активна на 01.11.2017.
32. Дорожкова И.Р. Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция — закономерная фаза персистенции возбудителя в инфицированном организме // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. — 2014. — № 4 — С. 66–78. [Dorozhkova IR. *Latentnaya (skrytaya) tuberkuleznaya infektsiya — zakonomernaya faza persistirovaniya vobuditel'ya v infitsirovannom organizme*. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya*. 2014;(4):66–78. (In Russ).]
33. Маркузон В.Д. Туберкулез у детей и подростков: Практическое руководство для врачей. — М.: Медгиз; 1958. [Markuzon VD. *Tuberkulez u detei i podrostkov: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Medgiz; 1958. (In Russ).]
34. Гамбургер Ф. Туберкулез у детей. Пер. с нем. / Под ред. А.А. Киселя. — М.; 1923. [Gamburger F. *Tuberkulez u detei*. Ed by A.A. Kisel'. Moscow; 1923. (In Russ).]
35. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. 3-е изд. — М.: Медгиз; 1956. [Davydovskii IV. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez boleznei cheloveka*. 3rd ed. Moscow: Medgiz; 1956. (In Russ).]
36. O'Regan A, Joyce-Brady M. Latent tuberculosis may persist for over 40 years. *BMJ*. 2001;323(7313):635. doi: 10.1136/bmj.323.7313.635b.
37. Блум Б.Р. Туберкулез: патогенез, защита, контроль. — М.: Медицина; 2002. — 696 с. [Blum BR. *Tuberkulez: patogenez, zashchita, kontrol'*. Moscow: Meditsina; 2002. 696 p. (In Russ).]
38. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiology*. 1998;6(3):107–112.
39. McDermot W. Microbial persistence. *Yale J Biol Med*. 1958; 30(4):257–291.
40. McDermot W. Microbial persistence. *Harvey Lect*. 1969;63:1–31.
41. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, дормантные локусы, латентная туберкулезная инфекция // *Туберкулез и социальные заболевания*. — 2016. — № 2 — С. 5. [Litvinov VI. «Dremlyushchie» mikobakterii, dormantnye lokusy, latentnaya tuberkuleznaya infektsiya. *Tuberkulez i sotsial'nye zabolevaniya*. 2016;(2):5. (In Russ).]
42. Reshma RS, Jeankumar VU, Kapoor N, et al. Mycobacterium tuberculosis lysine-ε-aminotransferase a potential target in Cadormancy: benzothiazole based inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2017;25(10): 2761–2771. doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.053.
43. Cano-Muniz S, Anthony R, Niemann S, Alffenaar JC. New approaches and therapeutic options for Mycobacterium tuberculosis in a Dormant State. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31(1):e00060-17. doi: 10.1128/CMR.00060-17.

А.А. Баранов^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Т.Э. Боровик^{1, 3}, Т.В. Бушуева¹, О.В. Глоба^{1, 3}, Н.В. Журкова¹, Е.А. Вишнёва¹, Е.Ю. Захарова², Н.Г. Звонкова^{1, 3}, Л.М. Кузенкова¹, С.И. Куцев^{2, 4}, С.В. Михайлова⁵, Е.А. Николаева², **П.В. Новиков²**, А.А. Пушкин¹, К.В. Савостьянов¹, Е.Ю. Воскобоева⁴, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, А.Н. Семьякина³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

⁵ Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Гомоцистинурия у детей*

Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 11.12.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Гомоцистинурия — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы аминокислородопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. В статье представлены этиопатогенетические, диагностические и терапевтические аспекты данного заболевания, освещены современные возможности биохимической и молекулярной диагностики. Подробно описана тактика диетической и медикаментозной коррекции метаболических нарушений при гомоцистинурии и общая стратегия ведения больных. Дана важная информация для врачей различных специальностей и родителей пациентов.

Ключевые слова: гемостаз, гомоцистин, гомоцистеин, гомоцистинурия, магнитно-резонансная томография, метионин, марфаноподобный синдром, пиридоксин, подвывих хрусталика, смеси аминокислот без метионина, цистатионин, β-синтаза, цистеин.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Глоба О.В., Журкова Н.В., Вишнёва Е.А., Захарова Е.Ю., Звонкова Н.Г., Кузенкова Л.М., Куцев С.И., Михайлова С.В., Николаева Е.А., **Новиков П.В.**, Пушкин А.А., Савостьянов К.В., Воскобоева Е.Ю., Селимзянова Л.Р., Семьякина А.Н. Гомоцистинурия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 457–467. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1818)

* Национальные клинические рекомендации Союза педиатров России размещены на сайтах: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=331#/text> и <http://www.pediatr-russia.ru/news/recommend>

Alexander A. Baranov^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Tatyana E. Borovik^{1, 3}, Tatyana V. Bushueva¹, Oksana V. Globa^{1, 3}, Natalya V. Zhurkova¹, Elena A. Vishneva¹, Ekaterina Yu. Zakharova², Natalya G. Zvonkova^{1, 3}, Ljudmila M. Kuzenkova¹, Sergey I. Kutsev^{2, 4}, Svetlana V. Mikhaylova⁵, Ekaterina A. Nikolaeva², **Petr V. Novikov²**, Alexandr A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹, Elena Yu. Voskoboeva⁴, Lillia R. Selimzianova^{1, 3}, Alla N. Semyachkina³

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

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

Homocystinuria in Children*

Homocystinuria is a genetically heterogeneous hereditary disease from the group of aminoacidopathies caused by a metabolic disorder of sulphur-containing amino acids, primarily methionine. The article presents the etiopathogenetic, diagnostic and therapeutic aspects of this disease and covers modern opportunities of biochemical and molecular diagnostics. The approach to dietary and pharmacological correction of metabolic disorders in homocystinuria and the general strategy of patients' management are described in detail. Important information is given for physicians of various disciplines and parents of patients.

Key words: hemostasis, homocystin, homocysteine, homocystinuria, magnetic resonance imaging, methionine, Marfan-like syndrome, pyridoxine, lens subluxation, amino acid mixtures without methionine, cystathionine β-synthase, cysteine.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Borovik Tatyana E., Bushueva Tatyana V., Globa Oksana V., Zhurkova Natalya V., Vishneva Elena A., Zakharova Ekaterina Yu., Zvonkova Natalya G., Kuzenkova Ljudmila M., Kutsev Sergey I., Mikhaylova Svetlana V., Nikolaeva Ekaterina A., **Novikov Petr V.**, Pushkov Alexandr A., Savostyanov Kirill V., Voskoboeva Elena Yu., Selimzianova Lillia R., Semyachkina Alla N. Homocystinuria in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 457–467. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1818)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Гомоцистинурия — наследственное заболевание из группы аминокислотопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. Относится к классу редких (орфанных) заболеваний.

Этиология и патогенез

Заболевание вызвано дефицитом фермента цистатион β-синтазы (CbS), участвующего в преобразовании метионина в цистеин, проявляется при наличии гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене CBS, кодирующем синтез цистатион β-синтазы, локализованном на длинном плече хромосомы 21 (21q22). Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

При классической гомоцистинурии вследствие недостаточности цистатион β-синтазы нарушается цикл преобразования (метилования и деметилирования) серосодержащей аминокислоты метионина.

Эти изменения выражаются повышением уровня метионина и гомоцистеина в сыворотке крови, появлением гомоцистина (не содержащегося в норме в тканях и биологических жидкостях человека) и уменьшением содержания цистина в крови. Характерны также высокие показатели почечной экскреции метионина, гомоцистеина, гомоцистина и низкие — цистина.

Изучение влияния высоких концентраций метионина и особенно гомоцистина выявило их патологическое воздействие на органы и ткани больных, что особенно ярко продемонстрировано при исследовании аутопсийного материала и в экспериментах на животных. Установлено, что появление и увеличение концентрации гомоцистина в сыворотке крови способствует образованию некроти-

чески-дегенеративных участков в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка и кровеносных сосудах с последующей агрегацией на них тромбоцитов.

Известно, что гомоцистин активирует фактор Хагемана, способствуя процессу тромбообразования, обладает низкой растворимостью и может оседать в патологически измененной интима сосуда, предрасполагая к образованию тромбов.

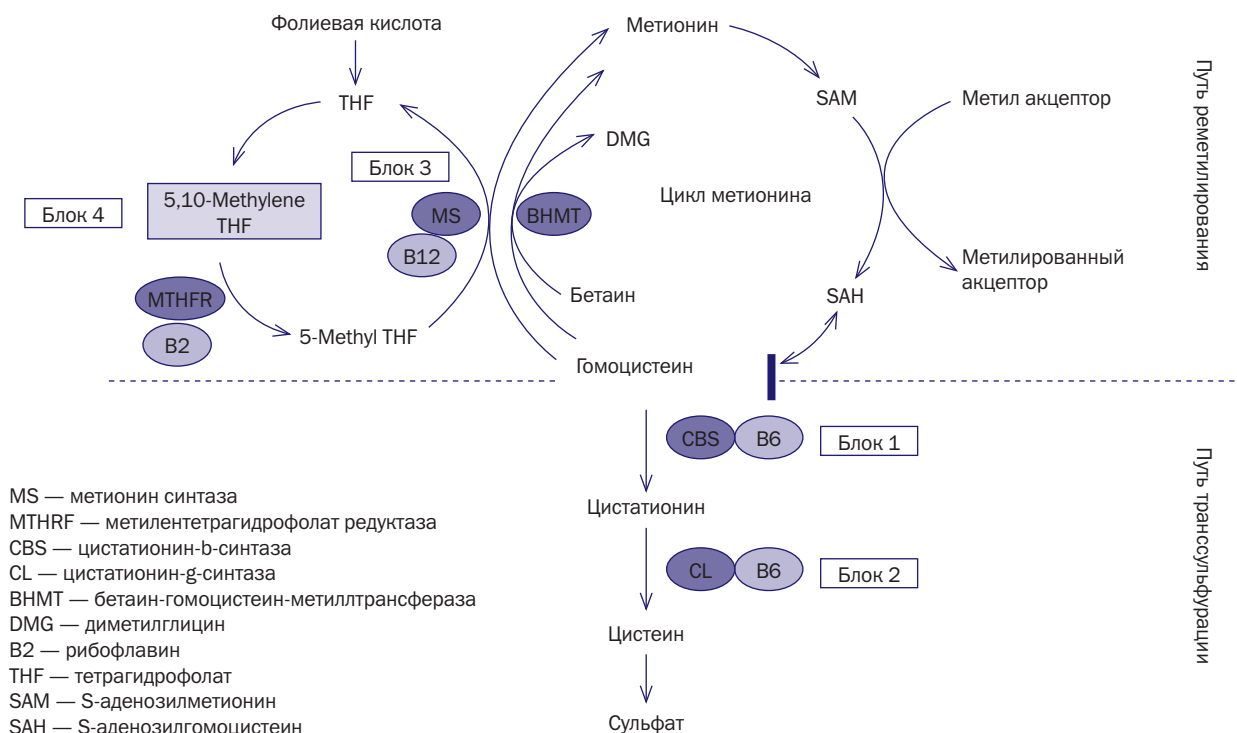
Имеются также данные, свидетельствующие об изменении обмена соединительной ткани у больных гомоцистинурией. Высказывается предположение, что фенотипическое сходство заболевания с синдромом Марфана объясняется вторичным вовлечением соединительной ткани в патологический процесс при гомоцистинурии. В конце XX в. появились сообщения о снижении репарационной способности ДНК лимфоцитов периферической крови у больных гомоцистинурией и гетерозиготных носителей гена CBS.

Энзим цистатион β-синтаза (CbS) является пиридоксинзависимым (витамин B₆) ферментом, поэтому в классической гомоцистинурии выделяют B₆-зависимую и B₆-резистентную формы заболевания (рис. 1) (см. метаболический блок 1 на рис. 1: B₆-зависимая форма). В этой метаболической цепи возможно также нарушение активности фермента цистатионазы, обуславливающего B₆-резистентную форму заболевания (см. метаболический блок 2 на рис. 1).

Две следующие формы гомоцистинурии связаны с генетически детерминированными дефектами реметилирования метионина, возникающими вследствие нарушения активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (3-я форма; см. метаболический блок 3 на рис. 1), и блоком фермента N(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы (4-я форма; см. метаболиче-

Рис. 1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гомоцистинурии

Fig. 1. Diagram of metabolic processes leading to the development of homocystinuria



Примечание. Адаптировано из [1].

Note. Adapted from [1].

ский блок 4 на рис. 1). Обе указанные формы сопровождаются не повышением, а снижением концентрации метионина в крови. В педиатрической практике чаще встречаются первые две формы болезни, именуемые классической гомоцистинурией [1–4].

Эпидемиология

Средняя частота в общей популяции не определена из-за отсутствия повсеместного неонатального скрининга: есть данные, что она составляет от 1:58 000 до 1:335 000, в странах Ближнего Востока (Катар) — от 1:1800 до 1:8000. Ген локализован на длинном плече хромосомы 21 в локусе 21q22.1.

Кодирование по МКБ-10

E72.1 Нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клиничко-генетические формы классической гомоцистинурии:

- В₆-зависимая и В₆-резистентная (см. метаболические блоки 1 и 2 на рис. 1);
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (см. метаболический блок 3 на рис. 1);
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы (см. метаболический блок 4 на рис. 1).

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

1. Гомоцистинурия.
2. Классическая гомоцистинурия (В₆-зависимая форма).
3. Классическая гомоцистинурия (В₆-резистентная форма).
4. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Задержка психомоторного развития, умственная отсталость, снижение зрения, скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки), кардиоваскулярная патология, частые перемены у детей старшего возраста.

В анамнезе возможны указания на родственный брак, наличие сибсов с аналогичными клиническими признаками, наличие у близких родственников ранних инфарктов/инсультов.

Физикальное обследование

Фенотипические черты больных: мягкие, слегка выходящие светло-русые волосы, нежный румянец на щеках, голубой цвет радужной оболочки, высокий рост, астеническое телосложение, длинные тонкие конечности, арахнодактилия кистей и стоп. Часто обнаруживаются вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки. Наряду с этим встречаются формы болезни, при которых изменения опорно-двигательного аппарата минимальны или полностью отсутствуют.

Характерна патология глазного аппарата: подвывих/вывих (сублюксация, или люксация) хрусталиков, часто осложняющийся вторичной глаукомой, нередко имеющей злокачественное течение; миопия, атрофия зрительных нервов, катаракта и отслойка сетчатки.

Сердечно-сосудистые нарушения обусловлены развитием тромбозов в артериальных сосудах среднего и мелкого калибра.

Тромбозы возникают преимущественно у пациентов подросткового и молодого возраста, являются главной причиной инфаркта миокарда или инсульта с формированием очаговой неврологической симптоматики. Интеллектуальное развитие (Intelligence Quotient, IQ) больных гомоцистинурией чаще снижено: коэффициент IQ колеблется от 32 до 85 ед. (норма 85–115). У детей с В₆-зависимой формой гомоцистинурии умственное развитие может быть нормальным.

Имеются сообщения о тяжелой форме эпилепсии (синдром Веста) у пациентов с гомоцистинурией. Описаны также гемиплегия, психозы.

Тяжесть клинических проявлений болезни при В₆-резистентной форме более выражена, чем при В₆-зависимой.

Лабораторная диагностика

- Для диагностики заболевания в качестве скринингового теста рекомендовано использовать пробу на серосодержащие аминокислоты — качественная реакция с цианиднитропруссидом: при окрашивании мочи в интенсивный свекольный цвет проба считается положительной [3] (*сила рекомендации С, уровень доказательств II**).
- Для диагностики классической гомоцистинурии рекомендовано количественное определение метионина, гомоцистина и цистина в сыворотке (плазме) крови и мочи методом tandemной масс-спектрометрии [5–7] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Для классической гомоцистинурии характерны повышение уровня метионина и появление гомоцистина в сыворотке крови, снижение цистина в сыворотке крови и моче (табл. 3). Важно, что концентрация гомоцистеина и гомоцистина в плазме должна быть определена у пациента, не получающего пиридоксин (в т. ч. в составе поливитаминов) в течение 2 нед.

- Рекомендовано использование молекулярно-генетических методов для идентификации гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций гена CBS с целью обоснования диагноза [3, 4, 8, 9] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Ген CBS содержит 17 экзонов, разделенных 16 интронами. Размер гена составляет 22,74 тыс. пар нуклеотидов. Два первых экзона гена не транскрибируются.

К настоящему времени в гене CBS описано более 170 различных мутаций, из них 67% — это миссенс-мутации, большинство из которых являются уникальными; нонсенс-мутаций насчитывается только 9; остальные представлены мелкими делециями, вставками и мутациями сайта сплайсинга. Недавно описана единственная протяженная делеция в гене. Остальные делеции не превышают более 100 пар нуклеотидов.

В Российской Федерации ДНК-диагностика проводится методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Таким методом был проведен скрининг на наиболее частые мутации гена CBS — p.Ile278Thr и p.Gly307Ser. С помощью прямого нерадиоактивного секвенирования осуществлен анализ открытой рамки считывания гена CBS.

Определение мутаций в гене CBS важно для окончательного подтверждения диагноза, эффективного медицинского генетического консультирования и прогнозирования

* Здесь и далее: сила рекомендаций (A–D) и уровни доказательств (I–IV) представлены в табл. 1 (Уровни убедительности рекомендаций) и табл. 2 (Уровни достоверности доказательств).

Таблица 1. Уровни убедительности рекомендаций
Table 1. Grades of recommendation

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском), или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском; либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств
Table 2. Levels of evidence

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с/без рандомизации исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрепрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с одной значительной или как минимум тремя незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица 3. Основные биохимические показатели для диагностики гомоцистинурии
Table 3. The main biochemical values for homocystinuria diagnosis

Метаболит	Биологический образец	Ожидаемые результаты у больных гомоцистинурией		Контроль
		Новорожденные	Нелеченые старше 1 года	
Гомоцистин	Плазма	10–45 мкмоль/л (0–1,2 мг%)	> 100 мкмоль/л (> 3 мг/дл)	Отсутствует
Общий гомоцистеин	Плазма	50–100 мкмоль/л	> 100 мкмоль/л	< 15 мкмоль/л
Метионин	Плазма	200–1500 мкмоль/л (3–23 мг/дл)	> 50 мкмоль/л (> 0,7 мг/дл)	10–40 мкмоль/л (0,2–0,6 мг%)
Гомоцистеин	Кровь Моча	Определяется	Определяется	Отсутствует
Цистин	Плазма	-	-	-

тяжести течения болезни. Необходимо учитывать, что большинство пациентов во всем мире являются компаунд-гетерозиготами, в т.ч. по новым патогенным вариантам.

Так, известно, что мутация *p.Ile278Thr* обуславливает развитие легкой формы заболевания: она является наиболее частой (25%) среди различных популяций мира, но в России выявлена только у одного больного. Мутация *p.Gly307Ser*, ответственная за формирование тяжелой клинической симптоматики болезни (V_6 -резистентная форма), выявляется в основном у пациентов кельтского происхождения (из Шотландии, Ирландии, Франции, Португалии), а у российских пациентов не обнаружена ни разу. Установлено, что в Чехии, Словакии и Польше наиболее часто встречаются мутации *p.Ile278Thr* и *IVS11-2A->C*, приводящие к развитию более легкого V_6 -зависимого фенотипа. Мутация сайта сплайсинга *IVS11-2A->C* характерна и для российских пациентов (зарегистрирована у 6 из 9 обследованных).

У двух sibсов была обнаружена мутация *c.1560-1569del CACCGGAAG*, сведения о которой в литературе отсутствуют. По всей вероятности, данная мутация ответственна за формирование тяжелой V_6 -резистентной формы гомоцистинурии и ассоциирована с развитием у больных выраженных психоневрологических расстройств (периодическое развитие психозов, плохо купируемых медикаментозно). В табл. 4 представлен спектр мутаций у 11 российских больных классической гомоцистинурией.

- Существуют данные, что для подтверждения диагноза возможно проводить определение активности фермента CbS в культуре фибробластов. Активность фермента у пациентов с гомоцистинурией варьирует в диапазоне от 0 до 1,8 Ед/мг белка, в то время как у здоровых лиц она составляет 3,7–60 Ед/мг. Ферментативная активность CbS может быть выше у лиц, положительно реагирующих на прием пиридоксина (в Российской Федерации в настоящее время метод не применяется).

Инструментальная диагностика

(сила рекомендации В, уровень доказательств II)

- Рекомендуется проведение рентгенографии для выявления скелетных аномалий.
- Магнитно-резонансную томографию рекомендовано проводить в сосудистом режиме для диагностики васкулярных аномалий, тромбозов, инсультов.
- С целью определения сердечно-сосудистых нарушений рекомендовано проведение электро- и эхокардиографических исследований.

- Для диагностики эктопии, сублюксации (или люксации) хрусталика, изменений внутриглазного давления и других нарушений функции зрения рекомендованы офтальмоскопия, измерение внутриглазного давления, осмотр окулистом [10–12].

Иная диагностика (тест с пиридоксином)

- Тест с пиридоксином (витамин V_6) рекомендовано проводить после подтверждения диагноза гомоцистинурии вследствие недостаточности фермента цистатиона β -синтазы. Задача теста — дифференцировать два фенотипических варианта классической гомоцистинурии: V_6 -зависимого и V_6 -резистентного [13, 14] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Перед началом теста на фоне обычной диеты без ограничения белка определяют содержание гомоцистеина, гомоцистина и метионина в крови, затем пациенту дают 100 мг пиридоксина перорально и через 24 ч повторяют измерение концентрации указанных метаболитов. Ответ считается положительным, если отмечается снижение уровня исследуемых маркеров на 30% и более. Если ответ отрицательный, дозу пиридоксина увеличивают до 200 мг и через 24 ч определяют концентрации гомоцистеина, гомоцистина и метионина. В случае получения отрицательного ответа дозу увеличивают до 500 мг (для детей первого года жизни — не более 300 мг пиридоксина в сутки) и снова определяют уровень патогенетически значимых веществ. Если в этом случае концентрация маркеров в снижается менее чем на 30% от их исходных уровней в крови, то пациент считается нечувствительным к терапии пиридоксином, а форма классической гомоцистинурии — V_6 -резистентной.

Важно! Младенцы и дети дошкольного возраста не должны длительно получать более 300 мг пиридоксина в сутки во избежание побочных эффектов, например дыхательных расстройств, которые исчезают после прекращения приема пиридоксина.

Консультации специалистов

- Рекомендовано проведение консультаций офтальмологом, невропатологом, ортопедом, кардиологом, гематологом, генетиком, психологом.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями, имеющими сходные фенотипические проявления, в первую очередь с синдромом Марфана, для которого характерны астеническое

Таблица 4. Спектр мутаций у больных ($n = 11$) классической формой гомоцистинурии

Table 4. Mutation spectrum in patients ($n = 11$) with classical form of homocystinuria

Пробанды	Мутация	
	Аллель 1	Аллель 2
1	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	Не установлена
2 и 3 (сибсы)	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	Не установлена
4 и 5 (сибсы)	<i>p.Lys384Asn</i> описанная мутация	<i>c.1560-1569del CACCGGAAG</i> новая мутация
6	<i>p.Ile278Thr</i> частая мутация	<i>p.Cys109Arg</i> ранее описанная мутация
7	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация
8	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	<i>c.216-217delAT</i> новая мутация
9	<i>p.Thr353Met</i> описанная мутация	<i>p.Gln368Term</i> новая мутация
10	<i>p.Gly305Arg</i> описанная мутация	<i>p.Gly305Arg</i> ранее описанная мутация
11	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	Не установлена

телосложение, арахнодактилия, предрасположенность к близорукости и вывиху хрусталика. Гомоцистинурию от синдрома Марфана отличают следующие признаки: аутосомно-рецессивный тип наследования, снижение интеллекта, более тяжелое поражение глаз с частым формированием вторичной быстро прогрессирующей глаукомы, отсутствие аневризмы аорты и разболтанности суставов, высокий свод стопы (по типу стопы Фридрейха), наличие остеопороза, изменение аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи, снижение активности фермента цистатионинсинтазы и наличие мутаций в гене *CBS*.

Гомоцистинурию, обусловленную блоком фермента цистатионинсинтазы, следует дифференцировать от двух других форм заболевания, возникающих вследствие наследственных нарушений реметилирования метионина (патологический метаболизм кобаламина и недостаточность фермента N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы). Обе указанные формы болезни характеризуются низким уровнем метионина в сыворотке крови и моче и нормальной активностью фермента цистатионинсинтазы.

Вывих хрусталика может наблюдаться также при недостаточности сульфитооксидазы. Однако лица с синдромом Марфана или с дефицитом сульфитооксидазы имеют нормальные концентрации гомоцистеина и метионина в плазме.

Повышение концентрации гомоцистеина и/или метионина могут быть вторичными и развиваться вследствие других генетических аномалий или выраженных пищевых нарушений. В табл. 5 представлены дифференциально-диагностические аспекты нарушений, влияющие на метаболизм метионина.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Стратегия лечения гомоцистинурии зависит от природы метаболического блока, вызвавшего заболевание.

- Если нарушен механизм синтеза метилкобаламина, то рекомендовано введение этого метаболита, а также холина альфосцерат^{Ж, ВК}, фолиевой кислоты^{Ж, ВК} (Код АТХ: В03ВВ01) и бетаина (Цистадан; в настоящее время в Российской Федерации препарат не зарегистрирован) [1, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Согласно зарубежным данным, существует рекомендация по применению метилкобаламина,

но поскольку в России данный лекарственный препарат не зарегистрирован, поэтому используется цианокобаламин.

- Рекомендовано диетическое лечение всем больным классической гомоцистинурией, связанной с дефектом *CbS*, а также большинству пациентов, реагирующих на прием *В₆*. Диета должна продолжаться пожизненно [2, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).
- Детям с *В₆*-резистентной формой гомоцистинурии рекомендована строгая ограничительная диета с более частым контролем биохимических маркеров заболевания [2, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Диетическое лечение заключается в снижении потребления метионина за счет ограничения потребления белка натуральных продуктов. Для того чтобы предотвратить белково-энергетическую недостаточность, назначаются специализированные продукты питания на основе синтетических аминокислот без метионина, но обогащенные цистеином, который для больных гомоцистинурией в условиях недостаточности фермента *CbS* становится эссенциальной аминокислотой.

Количество пищевого метионина рассчитывается диетологом и обеспечивается за счет натуральных растительных и специальных низкобелковых продуктов, контролируется путем определения концентрации гомоцистеина и метионина в плазме.

При назначении диетотерапии больным гомоцистинурией следует ориентироваться на поддержание нормальных уровней метионина и цистеина и обеспечение минимального уровня гомоцистеина в плазме крови. Соответствующие референсные уровни содержания указанных аминокислот приведены в табл. 6.

Источником метионина в диете больных детей первого года жизни являются женское молоко и/или адаптированная молочная смесь. С 6 мес жизни в дополнение к этому поступают продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой (безмолочной) основе, у больных старше 1 года — продукты обычного рациона (овощи, фрукты, в ограниченных количествах злаковые). Источником дополнительного количества цистеина в рационе больных является специализированный продукт на основе смеси кристаллических L-аминокислот, не содержащий метионина. Этот же продукт представляет собой дополнитель-

Таблица 5. Дифференциально-диагностические показатели нарушений метаболизма метионина

Table 5. Differential-diagnostic indices of metabolic disorders of methionine

Тип дефекта	Патология	Концентрация в плазме	
		Гомоцистин	Метионин
Метионин трансметилирование	MAT I/III дефицит	Отсутствует	Повышен
	GNMT дефицит		
	S-аденозилгомоцистеин гидролазы дефицит		
Транссульфурация	Гомоцистинурия	Повышен	Повышен
Реметилирование	MTHFR дефицит	Повышен	Снижен (реже в норме)
	Дефекты кобаламина		

Примечание. MAT — метионин аденозилтрансфераза, GNMT — глицин-N-метилтрансфераза, MTHFR — метилтетрагидрофолат редуктаза.

Note. MAT — methionine adenosyltransferase, GNMT — glycine-N-methyltransferase, MTHFR — methyl-tetrahydrofolate reductase.

^Ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г. (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

^{ВК} Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

Таблица 6. Референсные уровни свободных форм метионина, цистеина и гомоцистеина в плазме крови
Table 6. Reference levels of free forms of methionine, cysteine and homocysteine in blood plasma

Аминокислота	Уровень в плазме крови	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Метионин	18–45	0,27–0,67
Цистеин	25–50	0,30–0,76
Гомоцистеин	< 12	< 0,16

Таблица 7. Ориентировочная потребность в метионине и цистеине у пациентов с гомоцистинурией в зависимости от возраста
Table 7. Estimated need for methionine and cysteine in patients with homocystinuria, depending on age

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах, мг/кг массы тела	
	Метионин	Цистеин
От 0 до < 3 мес	15–30	300
От 3 до < 6 мес	10–25	250
От 6 до < 9 мес	10–25	200
От 9 до < 12 мес	10–20	200
От 1 до < 4 лет	10–20	100–200
От 4 до < 7 лет	8–16	100–200
От 7 до < 11 лет	6–12	100–200
Девушки от 11 до < 15 лет	6–14	50–150
Девушки от 15 до < 19 лет	6–12	25–125
Девушки от 19 лет и старше	4–10	25–100
Юноши от 11 до < 15 лет	6–14	50–150
Юноши от 15 до < 19 лет	6–16	25–125
Юноши от 19 лет и старше	6–15	25–100

Таблица 8. Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина
Table 8. Special products based on amino acids without methionine

Наименование продукта	Содержание основных пищевых веществ и энергии на 100 г сухого продукта				Возраст применения
	Белок, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал	
Нутриген 14-met	14	23	50,4	471	С рождения до 1 года
Нутриген 20-met	20	18	50,3	443	Старше 1 года
Нутриген 40-met	40	13	31,2	402	Старше 1 года
Нутриген 70-met	70	0	4,1	296	Старше 1 года
HCU Анамикс Инфант	13,1	23	49,6	457	С рождения до 1 года
ХМЕТ Хомидон	77	0	4,5	326	Старше 1 года

ный источник общего белкового азота и незаменимых аминокислот. Дефицит энергетической ценности рациона у больных старше 1 года может покрываться за счет использования специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала, жиров и добавленного сахара. При расчете состава рациона следует учитывать ориентировочные потребности в цистеине и метионине у больных гомоцистинурией разных возрастов (табл. 7).

Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, зарегистрированные в Российской Федерации, и их химический состав представлены в табл. 8.

- Терапия пиридоксином (витамин В₆) (Код АТХ: A11HA02) рекомендована всем пациентам с нарушением обмена серосодержащих аминокислот [2, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Для пациентов с В₆-зависимыми формами гомоцистинурии доза витамина составляет более 200 мг/сут или равна тому минимальному количеству пиридоксина, которое производит максимальный биохимический эффект, т.е. способствует значительному снижению концентраций гомоцистеина и метионина в плазме крови.

- Пациентам с В₆-резистентными формами болезни прием витамина В₆ рекомендован в фармакологических дозах (25–100 мг в день курсами по 4 нед у детей первого года жизни и до 200–500 г в день у более старших больных) [2–4, 7] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Следует иметь в виду, что прием повышенных доз витамина В₆ может иметь побочное действие в виде периферической нейропатии и рабдомиолиза,

поэтому пиридоксин следует применять только под контролем врача.

- Рекомендовано лечение препаратами бетаина как дополнение к диетотерапии, что обеспечивает альтернативный путь реметилирования и способствует преобразованию избытка гомоцистеина в метионин, что в свою очередь может предотвратить развитие осложнений, особенно тромбоз [2–4, 7] (*сила рекомендации С, уровень доказательств II*).

Комментарий. Бетаин снижает концентрацию плазменного гомоцистеина за счет его преобразования в метионин, но повышает концентрацию метионина в плазме. Бетаин, как правило, назначают перорально в дозе 6–9 г/сут в два приема. У пациентов с B_6 -резистентными формами гомоцистинурии отмечено снижение содержания гомоцистеина в плазме крови на фоне дополнительного назначения бетаина.

- Если концентрации фолатов в эритроцитах и витамина B_{12} в сыворотке крови снижены, то фолиевую кислоту рекомендовано назначать перорально в дозе 5 мг/сут, а витамин B_{12} — внутримышечно в дозе 1 мг в месяц [2, 3, 7, 14] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Фолиевая кислота и цианокобаламин (витамин B_{12})^{Ж, ВК} (Код АТХ: В03ВА01) способны также оптимизировать превращение гомоцистеина в метионин, помогая таким образом уменьшить концентрацию гомоцистеина в плазме.

Особенности хирургического лечения

Необходимость хирургического лечения (экстракция хрусталика одно- или двусторонняя) определяется окулистом.

- Особенности анестезиологического пособия обусловлены риском тромбоэмболических осложнений при общем наркозе, поэтому рекомендовано отдавать предпочтение местной анестезии, однако следует помнить, что при эпидуральной анестезии также сохраняется риск повреждения сосудов и, соответственно, тромботических осложнений [3, 12] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Целями анестезиологического пособия должны быть:

- поддержание высокого сердечного выброса и адекватного времени циркуляции крови;
- предотвращение тромбоэмболии;
- снижение периферического сосудистого сопротивления и улучшение периферической перфузии;
- предотвращение дегидратации и гипогликемии;
- быстрое восстановление пациента и его ранняя вертикализация.
- В предоперационном периоде рекомендовано проводить:
 - 1) адекватное лечение и диетотерапию для поддержания низкого уровня метионина;
 - 2) при планировании хирургических вмешательств — обязательно измерение уровней гомоцистеина/гомоцистеина в сыворотке крови: эти значения должны быть < 45–50 мкмоль/л, т.к. при повышенных указанных показателях наркоз и оперативные вмешательства противопоказаны;
 - 3) адекватную предоперационную гидратацию;
 - 4) фармакологическую терапию: возможно использование низких доз ацетилсалициловой кислоты^{Ж, ВК} (100 мг/сут), дипиридамола (по 100 мг 4 раза/сут) и низкомолекулярного гепарина интраоперационно. Однако в настоящее время окончательных рекомендаций по применению данных лекарственных препаратов у пациентов с гомоци-

стинурией перед операцией нет. Необходимость в их применении следует определять индивидуально. Лекарственные средства, способствующие гиперкоагуляции (например, оральные контрацептивы), следует отменить [1, 3, 4] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

- В интраоперационном периоде рекомендовано проводить следующие мероприятия:

- 1) поддержание сердечной функции с высоким сердечным выбросом;
- 2) применять эластичные бинты или чулки для предупреждения периферического застоя крови;
- 3) использовать плазмозамещающий раствор декстрана 40^Ж для уменьшения адгезии тромбоцитов;
- 4) применять растворы декстрозы^Ж с целью предупреждения гипогликемии;
- 5) следует избегать применения закиси азота, т.к. при его использовании возможно повышение уровня гомоцистеина в крови за счет ингибирования фермента метионин синтазы;
- 6) противопоказано применение наркотических препаратов и анестетиков, вызывающих угнетение дыхания [1, 4, 7] (*сила рекомендаций С, уровень доказательств II*).

- В послеоперационном периоде рекомендовано проводить:

- 1) мониторинг состояния пациента в течение 48–72 ч на предмет возможного развития тромбоэмболических осложнений;
- 2) возможно подкожное введение низкомолекулярного гепарина до того времени, когда пациент сможет встать;
- 3) мониторинг уровня глюкозы в периферической крови с целью предупреждения гипогликемии;
- 4) при возможности раннюю вертикализацию;
- 5) решение о необходимости продолжения применения антикоагулянтов и антиагрегантов следует принимать совместно с хирургом и анестезиологом-реаниматологом на основании оценки риска развития кровотечения [4, 14, 15] (*сила рекомендаций В, уровень доказательств II*).

Возможные осложнения при хирургических вмешательствах

- Спонтанная тромбоэмболия: клинические проявления в зависимости от пораженного органа. Серьезными осложнениями могут быть атрофия зрительного нерва, гемипарез, артериальная гипертензия вследствие инфаркта почки, парциальные эпилептические припадки и тромбоэмболия легочной артерии.
- Гипогликемия может развиваться вследствие нарушения секреции инсулина у пациентов с высоким уровнем метионина в сыворотке крови. Данное осложнение может быть предотвращено дополнительным введением глюкозы в период, когда пациент не получает пищу.

Мероприятия при возникновении неотложных состояний

Причины неотложных ситуаций при гомоцистинурии, требующие экстренной медицинской помощи, обусловлены тромбозом вен или артерий, а также острыми психическими расстройствами.

Неотложная помощь в условиях стационара требуется в случаях развития острой тромбоэмболии, риск которой чрезвычайно высок при различных хирургических вмешательствах и при уровне гомоцистеина в плазме > 50 мкмоль/л. При развитии тромбоэмболиче-

ских осложнений (инфаркт, инсульт и т.п.) медицинская помощь оказывается по соответствующим протоколам.

- В качестве предварительной медицинской помощи до госпитализации в стационар рекомендовано симптоматическое лечение и назначение витамина В₆ (100 мг/кг в сутки), независимо от чувствительности пациента к пиридоксину или если она неизвестна [1, 4, 12] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано проводить полное клиническое обследование, включающее обследование состояния сосудов (доплерокардиография и др.), определение концентрации гомоцистеина в крови и моче, метионина в плазме, анализ показателей гемостаза (коагулограмма) и в первую очередь фактора VII, оценку неврологического статуса и состояния сознания больного [2, 4] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).

Комментарий. Дифференциальный диагноз проводится с метаболическими кризами при органических ацидуриях (метилмалоновой/пропионовой): с этой целью проводится тандемная масс-спектрометрия или хроматографическое исследование аминокислот плазмы крови.

- Лечение рекомендовано начинать с определения чувствительности к пиридоксину (если она неизвестна): с этой целью вводят витамин В₆ 100 мг/кг в сутки, но не более 1 г (1000 мг) в сутки [3, 13] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано обеспечить низкобелковую диету с достаточной калорийностью, с использованием специализированных продуктов без метионина [2, 4] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано внутривенное введение растворов 10% декстрозы (глюкозы)^Ж, жировых эмульсий для обогащения питания энергией [2, 4] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).
- Рекомендовано обеспечивать белковый компонент питания только за счет специализированных смесей без метионина, если пациент их принимает [2, 4] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано назначение бетаина, если это возможно (в Российской Федерации не зарегистрирован) в дозе 100 мг/кг в день, фолиевой кислоты — по 10 мг/сут перорально [3, 4, 13] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).

- Целесообразно введение антикоагулянтов: дозировки обсуждаются коллегиально [3, 4, 13] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).
 - Рекомендовано проведение симптоматических мероприятий по купированию неврологических и психических расстройств [2, 4, 12, 13] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).
 - Рекомендованы контроль гомеостаза и уровня патогенетически значимых метаболитов в крови, а также мониторинг состояния сосудистого русла [13] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Критерии качества оценки медицинской помощи представлены в табл. 9 [16–18].

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитационные мероприятия направлены на коррекцию нарушений зрения, костных деформаций, сердечно-сосудистых нарушений, нервно-психического развития.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование и проведение пренатальной диагностики в информативных семьях.

Медико-генетический риск повторения заболевания в семье составляет 25%. В связи с установлением генного дефекта профилактика заболевания достигается путем пренатальной диагностики и молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена или определения органических кислот в амниотической жидкости.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

Ведение и мониторинг пациента

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической, диетической и фармакотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов. Пребывание в стационаре с учетом курса реабилитации в среднем составляет 21 день.

Таблица 9. Критерии качества оценки медицинской помощи

Table 9. Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Сила рекомендаций	Уровень убедительности доказательств
1	Выполнено определение уровня метионина, гомоцистеина, цистина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии	В	II
2	Выполнено определение уровня гомоцистеина в крови и моче	С	II
3	Выполнена офтальмоскопия (при подозрении на эктопию хрусталика)	В	II
4	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при подозрении на инсульт)	В	II
5	Выполнены электрокардиография и эхокардиография (при подозрении на сердечно-сосудистую патологию)	В	II
6	Выполнена рентгенография костей скелета (при подозрении на остеопороз или деформации костей)	В	II
7	Выполнен тест на чувствительность к терапии витамином В ₆	С	II
8	Назначена диетотерапия (при установленном диагнозе гомоцистинурии)	В	II
9	Назначен витамин В ₆ (при пиридоксинчувствительной форме гомоцистинурии)	В	II

После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у невропатолога, окулиста, педиатра, диетолога, генетика. Консультации эндокринолога и других специалистов назначаются по показаниям.

После установления диагноза для всех пациентов необходимо проводить мониторинг антропометрических показателей (1 раз/мес — в возрасте до 1 года; 1 раз/3 мес — от 1 до 3 лет; 1 раз/6 мес — от 3 до 7 лет; далее — 1 раз/год), с такой же частотой проводятся мониторинг и коррекция диетического лечения.

Контролировать лабораторные показатели (гомоцистеин, метионин, цистеин в плазме крови) рекомендуется не реже 1 раза/год, при В₆-резистентных формах — не реже 1 раза/6 мес; содержание витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты в плазме крови определяют по показаниям.

Для профилактики остеопороза пациентам с гомоцистинурией систематически определяют концентрацию кальция, фосфора и витамина D в плазме крови, а также электролитов, мочевины, креатинина (не реже 1 раза/год), при необходимости — уровень тиреотроп-

Таблица 10. Информация для пациента
Table 10. Information for a patient

Гомоцистинурия — наследственное заболевание из группы аминокислородопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина.

Первыми неспецифическими симптомами могут быть задержка психомоторного развития, умственная отсталость, скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки), сердечно-сосудистая патология, частые переломы (у детей старшего возраста).

Характерна патология глазного аппарата: сублюксация (люксация) хрусталиков, часто осложняющаяся вторичной глаукомой, нередко имеющей злокачественное течение; миопия, атрофия зрительных нервов, катаракта и отслойка сетчатки.

У пациентов подросткового и молодого возраста могут возникнуть тромбозы, которые являются главной причиной инфаркта миокарда или инсульта с формированием очаговой неврологической симптоматики (возникают преимущественно у больных подросткового возраста).

Диагностика осуществляется путем селективного скрининга (неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится). Возможна пренатальная диагностика в семьях, где есть больные с установленным диагнозом гомоцистинурии.

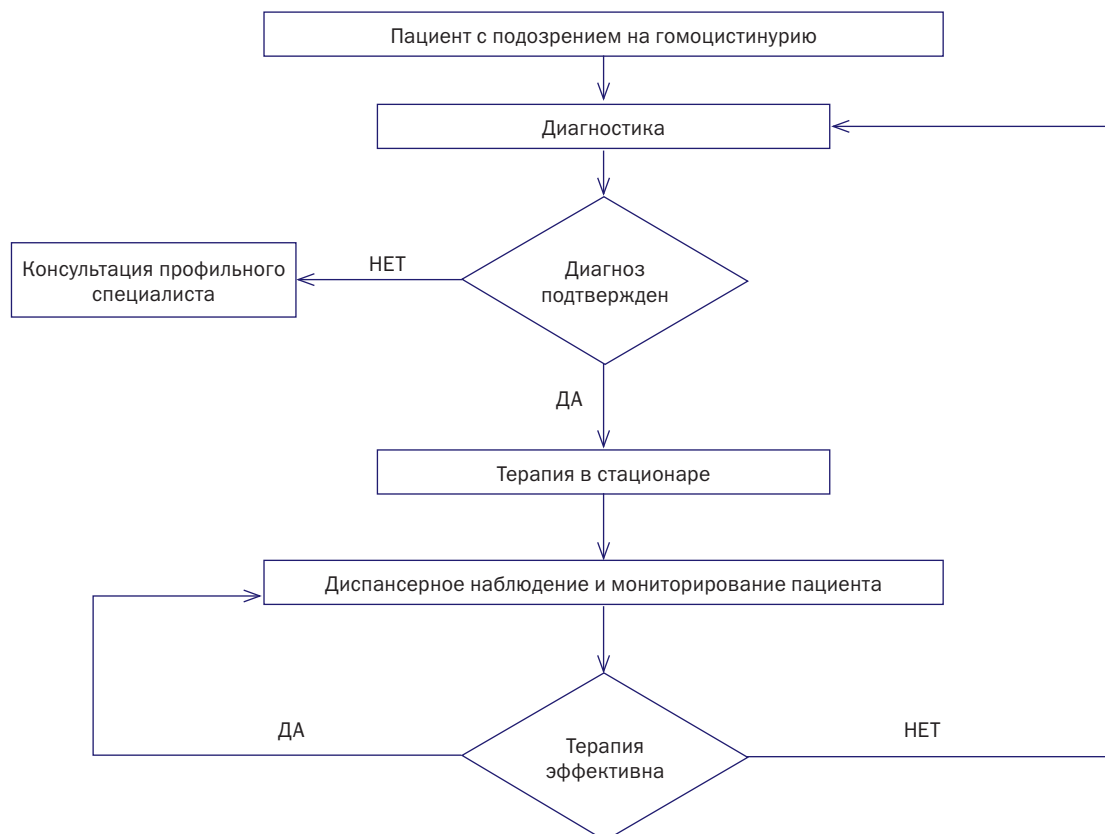
Лечение: диетотерапия и медикаментозная терапия, включая терапию витамином В₆.

Важно: младенцы и дети дошкольного возраста не должны длительно получать более 300 мг пиридоксина в сутки во избежание побочных эффектов, например дыхательных расстройств, которые исчезают после прекращения приема пиридоксина.

Важно своевременно заметить неблагополучие в состоянии ребенка и обратиться к врачу.

При необходимости проведения хирургического вмешательства обязательно проконсультироваться с лечащим врачом, провести исследование на гомоцистеин крови, предпринять меры профилактики тромбозов, указанные в данных рекомендациях

Рис. 2. Алгоритм ведения пациента
Fig. 2. Patient management algorithm



ного гормона, гормонов щитовидной и паращитовидной желез, детям старше 5 лет проводят денситометрию.

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации — не менее 10 сут), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.

Родители должны быть обучены правилам организации диетотерапии и витаминотерапии, действиям при подготовке к оперативным вмешательствам и в период угрозы тромбоэмболических осложнений (табл. 10).

У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием мероприятий в неотложных ситуациях и при экстренных хирургических манипуляциях.

Алгоритм ведения пациента с симптомами гемоцитинурии представлен на рис. 2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от многих факторов: формы заболевания (B_6 -чувствительная или B_6 -резистентная) и связанной с ней тяжести энзимного дефекта; сроков начала и адекватности специализированного лечения;

эффективности профилактики тромбоэмболии. Прогноз заболевания относительно благоприятный для жизни при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, который необходимо обозначать.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. uptodate.com [Internet]. UpToDate — decision support resource [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/home>.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо. — М.; 2013. — 97 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. Dietoterapiya pri nasledstvennykh boleznyakh aminokislotnogo obmena. Metodicheskoe pis'mo. Moscow; 2013. 97 p. (In Russ).]
3. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гемоцитинурии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58. — № 3 — С. 30–37. [Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Voinova VYu, et al. The clinical and genetic aspects and pathogenic mechanisms of classical homocystinuria in children. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian bulletin of perinatology and pediatrics). 2013;58(3): 30–37. (In Russ).]
4. Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2017 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/?term=Pagon%5Bed%5D>.
5. Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G, editors. Inborn metabolic diseases. 3rd ed. Berlin, NY: Springer-Verlag; 2006.
6. Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. NY: McGraw-Hill; 2001. 7012 p.
7. Yuan L, Sharer JD. Quantitative analysis of total plasma homocysteine by LC-MS/MS. Curr Protoc Hum Genet. 2016;89:17.21.1–17.21.10. doi: 10.1002/0471142905.hg1721s89.
8. Froese DS, Huemer M, Suormala T, et al. Mutation update and review of severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Hum Mutat. 2016;37(5):427–438. doi: 10.1002/humu.22970.
9. Sorensen JT, Gaustadnes M, Stabler SP, et al. Molecular and biochemical investigations of patients with intermediate or severe hyperhomocysteinemia. Mol Genet Metab. 2016;117(3):344–350. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.010.
10. Weber DR, Coughlin C, Brodsky JL, et al. Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria. Mol Genet Metab. 2016;117(3):351–354. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.003.
11. Gurkas E, Kartal A, Aydin K, et al. Reversible clinical and magnetic resonance imaging findings in late-onset cobalamin C defect. Genet Couns. 2015;26(4):425–430.

12. McCully KS. Homocysteine metabolism, atherosclerosis, and diseases of aging. Compr Physiol. 2015;6(1):471–505. doi: 10.1002/cphy.c150021.
13. Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: therapeutic approach. Clin Chim Acta. 2016;458:55–62. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.002.
14. Majtan T, Pey AL, Ereno-Orbea J, et al. Targeting cystathionine beta-synthase misfolding in homocystinuria by small ligands: state of the art and future directions. Curr Drug Targets. 2016;17(13): 1455–1470. doi: 10.2174/1389450117666160302094910.
15. Kozich V, Krijt J, Sokolova J, et al. Thioethers as markers of hydrogen sulfide production in homocystinurias. Biochimie. 2016;126:14–20. doi: 10.1016/j.biochi.2016.01.001.
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ N 366н от 16 апреля 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 366n dated 16 April 2012 «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pediatricheskoi pomoshchi». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9168-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-i-sotsialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-ot-16-aprelya-2012-g-366n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-pediatricheskoy-pomoschi>. Ссылка активна на 12.11.2017.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ N 917н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 917n dated 15 November 2012 «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolovaniyami». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9135-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-917n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-vrozhdennymi-i-ili-nasledstvennymi-zabolovaniyami>. Ссылка активна на 12.11.2017.
18. Постановление Правительства Российской Федерации №333 от 9 апреля 2015 г. «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов». [Decree of the Government of the Russian Federation №333 dated 9 April 2015 «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnya spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya dlya detei-invalidov». (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70864422/g>. Ссылка активна на 12.11.2017.

П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева

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

Расстройства углеводного обмена у детей: сахарный диабет*

Контактная информация:

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

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 19.09.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

В лекции для системы послевузовского медицинского образования анализируются этиология, виды, ключевые звенья патогенеза, проявления сахарного диабета и его осложнений у детей. Приводятся ситуационные задачи и тестовые задания с вариантами ответов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулиновая недостаточность, кетоацидотическая диабетическая кома, гипогликемическая кома, гиперосмолярная (гипергликемическая) кома.

(Для цитирования: Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Расстройства углеводного обмена у детей: сахарный диабет. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 468–480. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1819)

468

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее тяжелых заболеваний, чреватых опасными для жизни пациента осложнениями, инвалидизацией и смертью.

Зарегистрированная заболеваемость СД колеблется в разных странах от 1 до 4%. У лиц с ожирением разной степени она значительно выше [1–3].

Сахарный диабет, ожирение в сочетании с дислипотеинемией и ускоренным атерогенезом, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца включены в структуру метаболического синдрома, или «смертельного квартета». По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, СД уменьшает продолжительность жизни в среднем на 7% от ее общего среднего показателя и увеличивает общую смертность пациентов в 2–3 раза. Примерно в 3 раза чаще у них наблюдаются сердечно-сосудистая патология и инсульты, в 10 раз — слепота, в 20 раз — гангрена конечностей. Сахарный диабет — одна из причин поражений почек с развитием их недостаточности, нередко ведущей к смерти пациентов [1–3].

Сахарный диабет представляет собой расстройство жизнедеятельности, при котором в организме нарушены все направления метаболизма. Причина этого — недостаточность эффектов инсулина.

ВИДЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

С учетом особенностей этиологии, патогенеза и клинических проявлений СД выделяют две его основных разновидности, являющиеся результатом:

- низкого уровня инсулина в крови (син.: инсулинозависимый СД, СД в результате абсолютной инсулиновой недостаточности, СД I типа);
- недостаточности эффектов инсулина при наличии нормального или даже повышенного содержания инсулина в крови (син.: инсулиннезависимый СД, СД в результате относительной инсулиновой недостаточности, СД II типа).

Несмотря на то, что у детей развивается СД I, и II типа, преимущественно диагностируются сахарный диабет I типа и моногенные формы СД [2, 4].

* При написании настоящей статьи использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах [1] и [2].

Peter F. Litvitskiy, Larisa D. Maltseva

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

Disorders of Carbohydrate Metabolism in Children: Diabetes Mellitus

The lecture for the postgraduate medical education system analyzes the etiology, species, key links in pathogenesis, manifestations of diabetes mellitus and its complications in children. Case problems and multiple choice tests are given.

Key words: diabetes mellitus, insulin deficiency, ketoacidotic diabetic coma, hypoglycemic coma, hyperosmolar (hyperglycemic) coma.

(For citation: Litvitskiy Peter F., Maltseva Larisa D. Disorders of Carbohydrate Metabolism in Children: Diabetes Mellitus. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 468–480. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1819)

Сахарный диабет I типа (инсулинозависимый сахарный диабет)

Сахарный диабет, возникающий в результате абсолютной инсулиновой недостаточности у детей, характеризуется сниженным (по сравнению с нормой) уровнем инсулина в крови. Чаще всего СД I типа является результатом иммунного аутоагрессивного процесса, приводит к прогрессирующему селективному повреждению и деструкции β -клеток поджелудочной железы.

Сахарный диабет I типа — наиболее частый патогенетический вариант у лиц моложе 20 лет. Однако в последние годы наблюдается тенденция к повышению частоты развития заболевания у детей раннего возраста (0–5 лет) [2, 3].

Этиология СД I типа. Важными факторами риска развития I типа СД являются наследственная предрасположенность и действие факторов внешней среды:

- *наследственное предрасположение* определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов разных хромосом родителей. Большинство этих генов контролирует различные звенья иммуногенных процессов [1];
- *факторы внешней среды:* чаще всего это вирусы (например, энтеровирус, вирус краснухи) и факторы питания (например, продукты детского питания на основе коровьего молока в раннем детском возрасте), представляющие собой триггерные факторы иммунного аутоагрессивного процесса у предрасположенных детей. Имуногенный процесс, приводящий к манифестации СД I типа, начинается за несколько лет до появления первых симптомов заболевания. В течение этого «преддиабетического» периода у детей в крови можно обнаружить повышенные титры различных иммуноглобулинов к антигенам β -клеток и к инсулину [3, 4].

У детей до 6-месячного возраста СД I типа практически не выявляется. У отдельных новорожденных иногда уже с первых недель жизни наблюдаются переходящие признаки заболевания, которые через несколько месяцев могут не определяться (транзиторный СД). Чаще такой вариант бывает у детей с малой массой тела. Он характеризуется гипергликемией и глюкозурией в сочетании с умеренной гипогидратацией, а иногда с метаболическим ацидозом. При этом уровень инсулина в плазме крови нормальный [2–4].

Сахарный диабет II типа (сахарный диабет в результате относительной инсулиновой недостаточности, инсулинонезависимый сахарный диабет)

Сахарный диабет II типа возникает в результате сочетанного или парциального повышения резистентности периферических тканей к эффектам инсулина, инактивации и/или деструкции его в интерстициальной жидкости и крови (относительная инсулиновая недостаточность).

Сахарный диабет II типа характерен для взрослых, однако в настоящее время отмечается увеличение его частоты у детей и подростков. Факторами риска являются ожирение (у 80–85%), гиподинамия и генетическая предрасположенность к заболеванию. У детей СД II типа развивается медленно [1, 3, 4].

Моногенные формы сахарного диабета у детей

Эти формы СД включают в себя генетически обусловленные расстройства — либо функций β -клеток, либо эффектов инсулина.

Генетически обусловленные нарушения функции β -клеток

Наибольшую подгруппу моногенных форм СД обозначают термином «сахарный диабет взрослого типа у молодых» — MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth). Он является результатом мутаций одного из шести возможных генов, что сопровождается утратой этим геном свойства кодировать синтез нормальной молекулы инсулина [3, 4].

MODY — заболевание, наследуемое обычно по ауто-сомно-доминантному типу. Характеризуется генетическими дефектами процессов синтеза и инкреции инсулина, либо изменением аффинности инсулиновых рецепторов. Для MODY свойственны следующие признаки:

- начало до 21 года жизни;
- наличие родственников с СД II типа по крайней мере в трех поколениях;
- отсутствие аутоантител к антигенам β -клеток.

Варианты MODY1–MODY5 характеризуются наличием пяти мутантных генов, кодирующих синтез факторов транскрипции, которые контролируют экспрессию инсулина на β -клетках и количество этих клеток. Так, при MODY2 наблюдается генетически обусловленное нарушение свойств фермента глюкокиназы, катализирующей перенос фосфата от аденозинтрифосфата к молекуле глюкозы и контролирующей в β -клетках вступление глюкозы в гликолитический цикл, связанный с секрецией инсулина. Мутация гена GCK при MODY2 сочетается с повышением порога чувствительности клеток организма к глюкозе (т.е. потенцирует их инсулинорезистентность) [3, 5].

Мутации гена, кодирующего синтез инсулина

Редкие случаи врожденного СД (развивающегося чаще всего в неонатальном периоде, а также у детей и подростков) обусловлены генетическим дефектом молекулы инсулина. Он заключается в нарушении последовательности аминокислот (лейцин–фенилаланин) в 25-й позиции.

Генетически обусловленные нарушения эффектов инсулина включают в себя состояние инсулинорезистентности типа A и липоатрофический СД.

Инсулинорезистентность типа A — состояние, которое ассоциирует с мутацией гена рецептора инсулина, в результате чего нарушаются процессы синтеза структур рецептора, связывания его с инсулином или активации рецептора тирозинкиназы.

Липоатрофический СД. Многочисленные разновидности его возникают вследствие мутаций генов, приводящих к нарушению структуры и эффектов инсулина [2–4].

ЭТИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Причинами различных типов СД могут стать абсолютный дефицит инсулина (абсолютная инсулиновая недостаточность) или недостаточность эффектов инсулина при нормальной его продукции и содержании в крови (относительная инсулиновая недостаточность) [2, 3].

Абсолютная инсулиновая недостаточность

Абсолютный гипоинсулинизм развивается вследствие нарушений синтеза и выделения инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Причинами этого могут быть биологические, химические, физические факторы. Наиболее частыми биологическими факторами являются:

- дефекты генома β -клеток островков Лангерганса: эти дефекты инициируют иммуногенные процессы повреждения β -клеток (в связи с появлением на них чужеродных для системы иммунобиологического надзора аутоантигенов) и снижение уровня инсулина в крови (при подавлении экспрессии генов, кодирующих синтез ферментов, участвующих в продукции инсулина);
- аутоагрессивные механизмы системы иммунобиологического надзора: повреждение β -клеток и инициация реакций иммунной аутоагрессии к их структурам реализуется иммуноглобулинами, цитотоксическими Т лимфоцитами, а также продуцируемыми ими биологическими активными веществами различных классов. Наиболее часто образуются иммуноглобулины к цитоплазматическим антигенам ICA (Island cell autoantibody) и к белку цитоплазматической мембраны β -клеток. Эти иммуноглобулины появляются в доклинической стадии сахарного диабета. Именно их относят к инициаторам реакций иммунной аутоагрессии как к β -клеткам, так и к белковым молекулам инсулина;
- тропные к β -клеткам поджелудочной железы вирусы (Коксаки В₄, гепатита, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, краснухи и др.). СД при внутриутробной краснухе формируется у 20% новорожденных [2, 3]. Указанные вирусы обладают несколькими свойствами: прямым цитолитическим действием на β -клетки, стимулирующим иммуноаутоагрессивные процессы в отношении β -клеток влиянием, вызывающим инсулиты (воспаление) эффектом [1, 2, 4];
- тропные к β -клеткам эндогенные метаболиты: наибольшим повреждающим действием обладает избыток эндогенного аллоксана, чрезмерное накопление которого наблюдается при расстройствах метаболизма пиримидина [1, 3, 4]. Он нарушает образование инсулина;

- острые и хронические воспалительные процессы в поджелудочной железе не менее чем в 30% случаев являются причиной СД [1–3].

К химическим факторам развития сахарного диабета относят этанол, цитостатики и ряд других лекарственных препаратов, которые способны альтерировать β -клетки поджелудочной железы и инициировать СД [1–3].

Физические факторы как причина сахарного диабета: проникающие лучи, радиация, механическое повреждение поджелудочной железы, сдавление ее новообразованиями могут приводить к развитию СД в связи с разрушением β -клеток [1, 2].

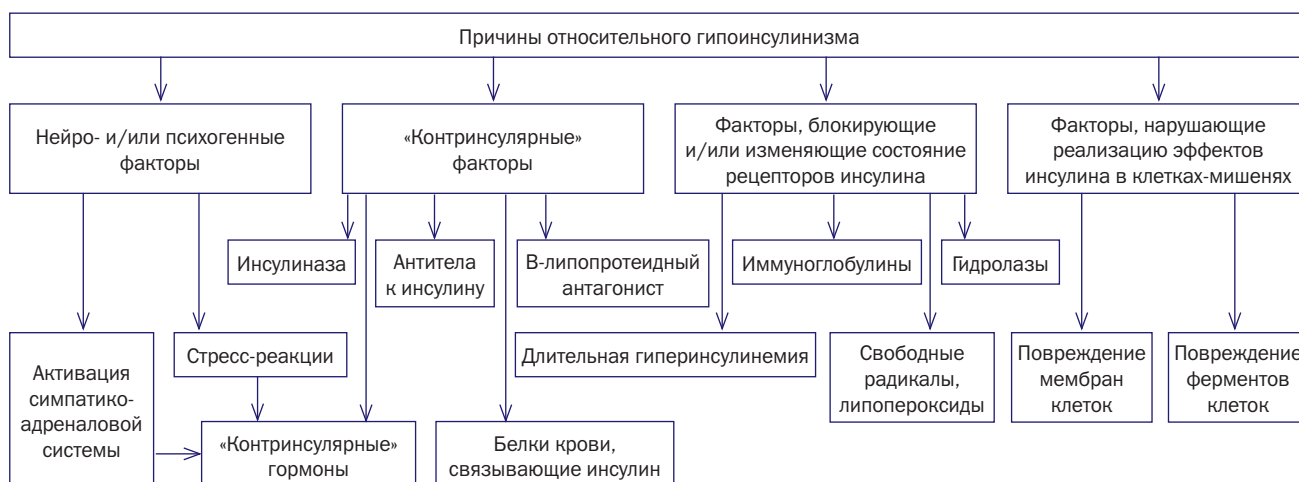
Относительная недостаточность эффектов инсулина (относительная инсулиновая недостаточность)

Относительный гипоинсулинизм формируется вследствие нарушения действия инсулина в периферических тканях (при нормальной или даже повышенной его продукции и содержании в плазме крови). Наиболее частые причины относительного гипоинсулинизма (рис. 1):

- чрезмерные нейро- и/или психогенные влияния, активирующие нейроны заднего гипоталамуса, в связи с чем нарастает выраженность эффектов гормонов симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [1, 2], в крови увеличивается уровень контринсулярных гипергликемизирующих гормонов (адреналина, норадреналина, глюкокортикостероидов), что приводит к относительной недостаточности эффектов инсулина;
- действие контринсулярных агентов: чрезмерная активация инсулиназы гепатоцитов; увеличение синтеза иммуноглобулинов к эндогенному инсулину; повышенный уровень в крови контринсулярных гипергликемизирующих гормонов (при опухолях эндокринных желез или при хроническом стрессе); высокая концентрация в плазме крови белков, связывающих молекулы инсулина [1, 2];
- блокада, деструкция и/или снижение аффинности рецепторов инсулина антителами, блокирующими рецепторы инсулина иммуноглобулинами, повреждающими рецепторы инсулина и/или перирецепторную зону клеток-мишеней; длительным избытком инсули-

Рис. 1. Основные причины относительной инсулиновой недостаточности

Fig. 1. The main causes of relative insulin deficiency



на в крови, что приводит к гипосенсилизации рецепторов β -клеток; гидролазами, активирующимися внутри и вне поврежденных или разрушающихся клеток (в условиях гипоксии, недостаточности систем внешнего дыхания и/или кровообращения); избытком свободных радикалов и продуктов липопероксидации;

- факторами, блокирующими реализацию эффектов инсулина в клетках-мишенях (например, в результате повреждения мембран и/или рецепторов инсулина, либо денатурации внутриклеточных мессенджеров и энзимов [2–4]).

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Патогенез сахарного диабета при абсолютном дефиците инсулина (абсолютной инсулиновой недостаточности)

В развитии СД как следствия абсолютной инсулиновой недостаточности выделяют 6 этапов (моментов):

1) наличие генетической предрасположенности, ассоциированной с главным комплексом гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens, HLA);

- 2) воздействие фактора, вызывающего появление у β -клеток чужеродного для иммунной системы пациента аутоантигена с последующим развитием иммунного аутоагрессивного инсулита;
- 3) формирование хронического иммунного инсулита;
- 4) деструкция существенного количества β -клеток, сопровождаемая снижением инкреции инсулина в ответ на введение глюкозы при сохранении базального (натощак) уровня глюкозы плазмы крови;
- 5) клиническая манифестация заболевания с остаточной секрецией инсулина;
- 6) деструкция более чем 75–80% β -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности (рис. 2) [2, 4].

Ключевым звеном патогенеза абсолютной инсулиновой недостаточности является развитие аутоиммунного деструктивного процесса (рис. 3), продолжительность которого может занимать несколько лет. Признаки заболевания появляются при разрушении, как правило, ~75–80% β -клеток [2–4].

Ключевыми звеньями патогенеза иммуноагрессивного СД считаются:

Рис. 2. Главные этапы нарушения синтеза и транспорта инсулина, ведущие к абсолютной инсулиновой недостаточности
Fig. 2. The main stages of insulin transportation and synthesis disorders leading to absolute insulin deficiency

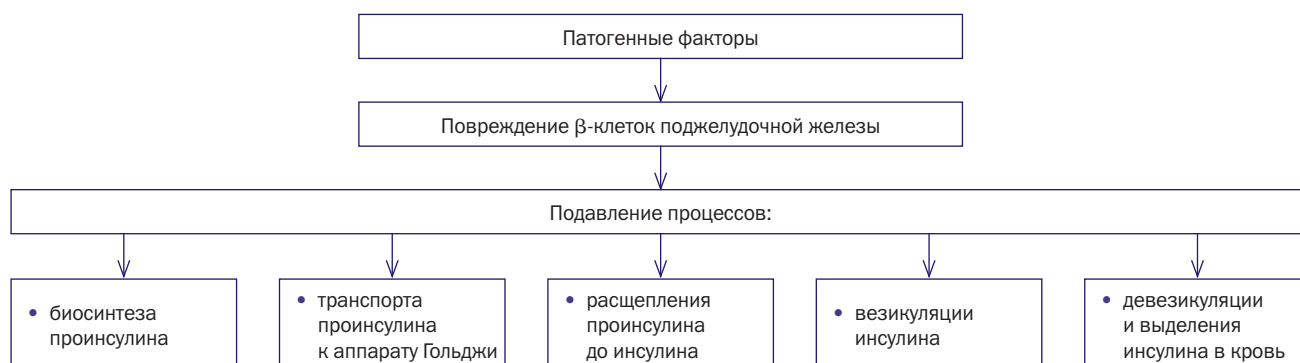


Рис. 3. Ключевые звенья патогенеза иммуногенного варианта сахарного диабета
Fig. 3. Key links in the pathogenesis of immunogenic diabetes

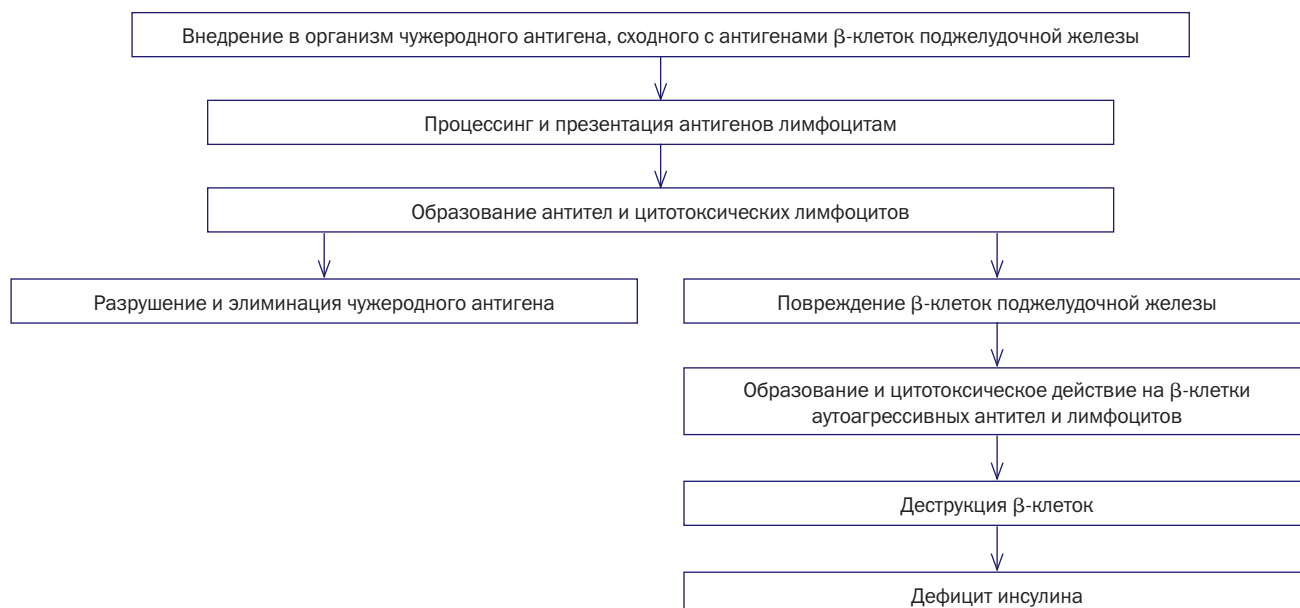
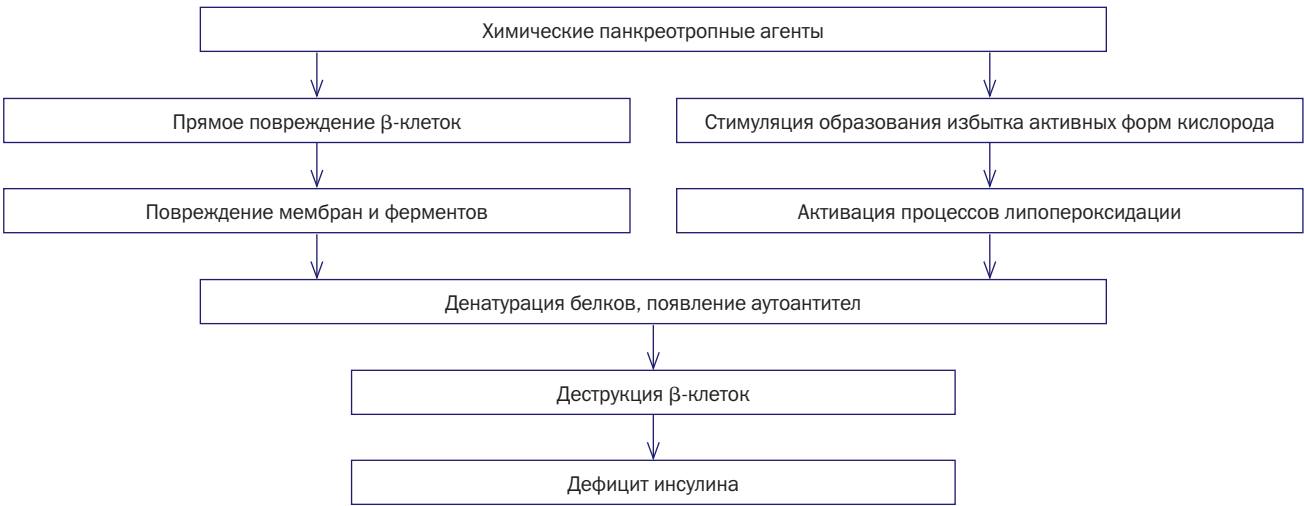


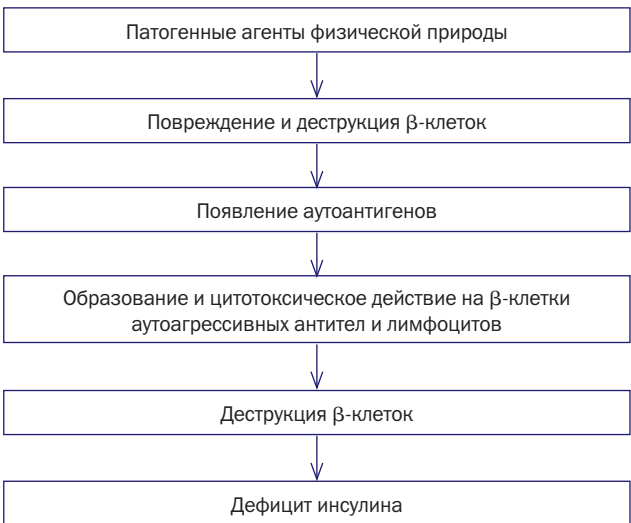
Рис. 4. Ключевые звенья патогенеза сахарного диабета, вызванного химическими факторами
Fig. 4. Key links in the pathogenesis of diabetes caused by chemical factors



- попадание в организм предрасположенных к СД людей чужеродного антигена (вирусов, других микроорганизмов);
- фагоцитоз носителя чужеродного антигена антиген-презентирующими клетками, процессинг и представление информации об антигене в сочетании с антигеном HLA Т лимфоцитам-хелперам;
- появление в интерстиции и в крови специфических иммуноглобулинов и активированных лимфоцитов к чужеродному антигену;
- взаимодействие специфических иммуноглобулинов и активированных лимфоцитов с чужеродным антигеном (таким эндогенным антигеном, похожим на чужеродный, является белок β-клеток с молекулярной массой 64 кД, с которым взаимодействуют аутоантитела и Т-киллеры) [2, 4];
- поглощение, процессинг и представление антиген-презентирующими клетками чужеродных антигенов и аутоантигенов β-клеток лимфоцитам;

- механизмы иммунной аутоагрессии дополнительно потенцируются экспрессией на поверхность поврежденных β-клеток антигенов HLA классов I и II, что приводит к иммунной аутоагрессии против собственных β-клеток поджелудочной железы;
 - высвобождение из β-клеток чужеродных для иммунной системы организма цитоплазматических ганглиозидов, белков теплового шока, проинсулина и других веществ. Указанные соединения поглощаются макрофагами и подвергаются процессингу. После этого они презентуются лимфоцитам, что усиливает иммуноагрессивную атаку с разрушением большого числа β-клеток.
- Ключевые звенья патогенеза абсолютной инсулиновой недостаточности, вызванной химическими панкреотропными факторами, приведены на рис. 4 [1, 2]. Механизмы формирования абсолютной инсулиновой недостаточности, обусловленной физическими агентами, приведены на рис. 5 [1, 2].

Рис. 5. Ключевые звенья патогенеза сахарного диабета, вызванного физическими факторами
Fig. 5. Key links in the pathogenesis of diabetes caused by physical factors



- Патогенез сахарного диабета при относительной недостаточности эффектов инсулина (относительной инсулиновой недостаточности)**
- Относительная инсулиновая недостаточность обуславливает развитие СД в условиях нормального или даже повышенного его синтеза β-клетками. Главными причинами этого являются:
- действие контринсулярных факторов;
 - повышенная инсулинорезистентность клеток и тканей-мишеней [1, 4].
- Контринсулярные факторы:**
- избыточно высокая активность фермента инсулиназы происходит под влиянием повышенного уровня в крови глюкокортикостероидов или соматотропного гормона (СТГ), что нередко наблюдается у пациентов с СД [1, 2]. Высокая активность инсулиназы наблюдается при дефиците в организме ионов цинка и меди, в норме понижающих активность этого фермента. Инсулиназа, синтезируясь гепатоцитами уже в пубертатном периоде, становится важным звеном развития юношеского СД [2, 3];
 - избыток эффектов протеиназ, поступающих, например, из очагов воспаления и разрушающих инсулин;

- высокий уровень антител к инсулину, инактивирующих и разрушающих его;
- повышенное содержание в крови и других биологических жидкостях веществ, связывающих молекулы инсулина: например, плазменных ингибиторов инсулина белковой природы (отдельные фракции глобулинов);
- высокая концентрация в крови β -липопротеинов (повышенный синтез их отмечается у пациентов с гиперпродукцией СТГ): β -липопротеины образуют с инсулином комплекс, после чего гормон не способен взаимодействовать со своим рецептором;
- избыточное содержание в крови гормонов с контринсулярным действием, снижающее эффекты инсулина в клетках-мишенях, обусловлено гипергликемизирующим эффектом избытка гормонов — антагонистов инсулина (катехоламинов, глюкагона, глюкокортикоидов, СТГ, тиреоидных гормонов) [1, 2].

Инсулинорезистентность клеток — состояние, которое характеризуется нарушением реализации эффектов инсулина в клетках-мишенях. Инсулинорезистентность может быть результатом нарушения функционирования рецепторных и пострецепторных механизмов.

К рецепторным механизмам формирования инсулинорезистентности относят:

- блокирование иммуноглобулинами рецепторов для инсулина: иммуноглобулины взаимодействуют с белками рецепторов или перирецепторной зоны, что препятствует взаимодействию инсулина с его рецептором;
- снижение аффинности рецепторов клеток-мишеней к инсулину наблюдается при длительном повышении концентрации инсулина в крови, что приводит к увеличению на поверхности клеток низкоаффинных рецепторов к инсулину или уменьшению числа инсулиновых рецепторов;
- денатурацию или изменение конформации рецепторов инсулина: такие эффекты обусловлены антирецепторными иммуноглобулинами, синтезируемыми при измененной структуре рецептора (например, при присоединении к рецептору какого-либо метаболита или лекарственного препарата). Такая же картина наблюдается при дефекте генов, кодирующих синтез этих рецепторов;
- генерацию большого количества свободных радикалов, например, при гипоксии и/или недостаточности эффектов антиоксидантов [1, 2, 4].

Пострецепторные механизмы развития инсулинорезистентности обусловлены:

- нарушением процесса фосфорилирования протеинкиназ клеток-мишеней, что приводит к расстройствам метаболизма глюкозы в клетках-мишенях инсулина;
- недостаточностью трансмембранных переносчиков глюкозы, что типично для детей с ожирением [1–3].

ПРОЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

До начала клинической манифестации СД I типа у детей не имеет специфических проявлений. Они выявляются после гибели, как правило, 75–85% β -клеток. Это состояние характеризуется появлением так называемых «больших» симптомов — жажды, полиурии, снижения массы тела, дегидратации. При этом уже в начале заболевания отмечена потеря массы тела, несмотря на повышенный аппетит и усиленное питание ребенка. У каждого третьего пациента первым клиническим симптомом СД является нарастание уровня кетоновых тел в крови. У всех детей с СД выявляются признаки расстройств обмена углеводов, белков, жиров, минеральных соединений и жидкости [1–3].

Расстройства обмена веществ

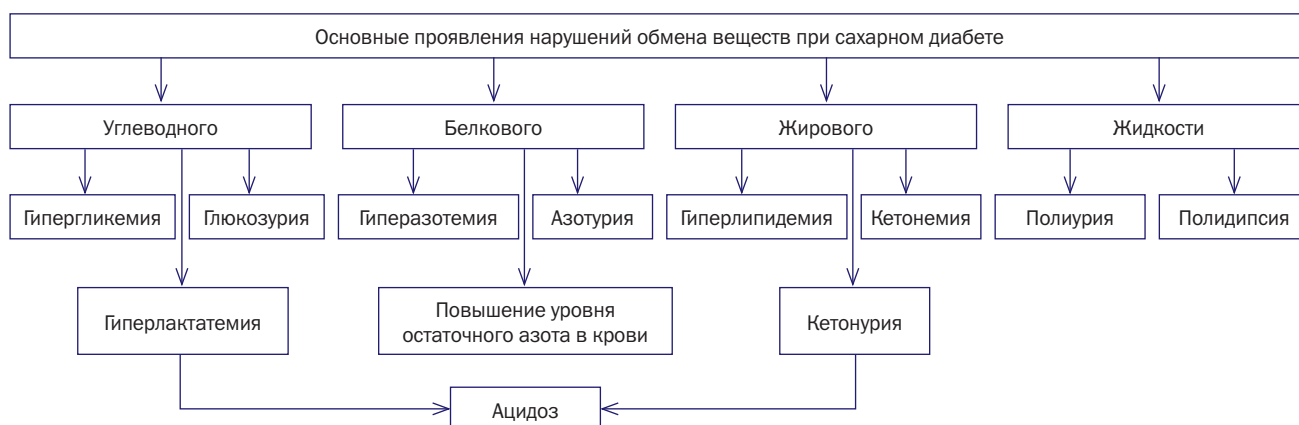
Типичные нарушения метаболизма при СД приведены на рис. 6.

Нарушения углеводного метаболизма включают повышенный уровень глюкозы плазмы крови, избыток глюкозы в моче, увеличение уровня молочной кислоты в крови и моче. Причинами гипергликемии являются нарушения трансмембранного переноса глюкозы в клетки, процесса гликолиза в них, метаболизма глюкозы в митохондриях и гиалоплазме, липонегенеза, глюконеогенеза, гликогенолиза; экскреторной функции почек вследствие диабетической нефропатии [1, 2, 4]. Глюкозурия представляет собой результат превышения порога для глюкозы при гипергликемии, а также торможения реабсорбции глюкозы в канальцах почек. Лактацидемия развивается вследствие угнетения цикла Кребса и ресинтеза гликогена из молочной кислоты.

Нарушения обмена белков при СД проявляются гиперазотемией и азотурией. К причинам гиперазотемии относят активацию процессов протеолиза и дезамини-

Рис. 6. Главные проявления нарушений метаболизма при сахарном диабете

Fig. 6. The main manifestations of metabolic disorders in diabetes mellitus



рования аминокислот в гепатоцитах. Азотурия является следствием азотемии.

Нарушения жирового обмена при СД. Признаками расстройств липидного метаболизма являются гиперлипидемия, кетонемия, кетонурия. Причины *гиперлипидемии*: стимуляция процесса липолиза в тканях, угнетение ассимиляции липидов клетками, активация образования холестерина из кетоновых тел, недостаточный транспорт полиненасыщенных жирных кислот в клетки, понижение активности липопротеинлипаз. *Кетонемия* развивается при СД I типа вследствие повышенного липолиза, усиления окисления жирных кислот, снижения эффективности липосинтеза, угнетения в клетках печени процессов окисления ацетилКоА и синтез избытка кетоновых тел. Причиной кетонурии является кетонемия.

Нарушения водно-электролитного обмена при СД. У пациентов наблюдаются полиурия, полидипсия, дисбаланс ионов, изменения осмотического давления плазмы крови и других биологических жидкостей. Так, суточный диурез может увеличиваться до 4–8 л и более. Причин *полиурии* несколько, к числу основных относят повышение осмотического давления мочи (за счет глюкозурии, гиперазотурии, кетонурии, гипернатриурии, выведения избытка других осмотически активных веществ); расстройства процессов экскреции и реабсорбции жидкости в почках вследствие диабетической нефропатии. Основные причины *полидипсии* — гипогидратация тканей и органов как следствие полиурии; гиперосмия плазмы крови за счет гипергликемии, азотемии, кетонемии и др.; сухость слизистой оболочки полости рта и глотки в связи с гипосаливацией [1, 2, 4].

Патология тканей, органов и их систем

Для сахарного диабета характерна различная степень повреждения всех тканей и органов. Чаще поражаются нервная система, миокард, стенки сосудов, почки, ткани глаза, иммунная система. В результате этого выявляются признаки кардиомиопатии, ангиопатии, нейро- и энцефалопатии, нефропатии, снижается острота зрения вплоть до полной слепоты, развиваются коматозные состояния [2, 4].

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Осложнениями сахарного диабета считают патологические реакции, процессы и состояния, которые возникают при нем, характерны для него, но не являются обязательными.

Все виды осложнений СД дифференцируют на две группы — острые и хронические (рис. 7) [2, 3].

К остро протекающим осложнениям сахарного диабета относят диабетический кетоацидоз (нередко приводящий к кетоацидотической коме), гиперосмолярную диабетическую кому, гипогликемическую кому при диабете.

Указанные острые осложнения СД обычно возникают под влиянием провоцирующих факторов: при неадекватной инсулинотерапии, в условиях стресс-реакции, на фоне других заболеваний [2–4].

Диабетический кетоацидоз

Кетоацидоз характерен для абсолютной инсулиновой недостаточности. Часто он является причиной кетоацидотической комы и смерти пациента.

Главная причина формирования кетоацидоза — недостаточное содержание в крови инсулина и/или его эффектов (обычно при абсолютной инсулиновой недостаточности). Кетоацидоз наиболее часто развивается в результате несвоевременной инъекции оптимальной дозы инсулина; выраженного и/или длительного стресса; обширных оперативных вмешательств и травм; при различных остро протекающих формах патологии [1–3].

Механизмы избыточного кетогенеза, приводящего к кетоацидозу при гипоинсулинизме, представлены на рис. 8 [1].

Следствиями активации кетогенеза являются:

- выраженный ацидоз, вызванный избытком кетоновых тел (при этом появляется характерный для такой комы запах ацетона в выдыхаемом воздухе);
- полиурия (в связи с кетонемией, гипергликемией и азотемией);
- дисбаланс ионов в крови и других жидкостях организма (в результате избыточного выведения с мочой Na^+ , K^+ , Cl^- , бикарбоната);
- гипогидратация клеток (главным образом в результате потери ими ионов);
- снижение объема циркулирующей жидкости в сосудистом русле (как результат полиурии);
- уменьшение перфузии почек кровью, что сочетается с азотемией, нарушением экскреции Ca^{2+} , Mg^{2+} , фосфатов, недостаточностью процессов ацидо- и амминогенеза в почках;
- недостаточность сердечно-сосудистой системы;
- циркуляторная гипоксия;
- развитие кетоацидотической комы [1, 2].

Рис. 7. Виды осложнений сахарного диабета
Fig. 7. Types of complications of diabetes mellitus

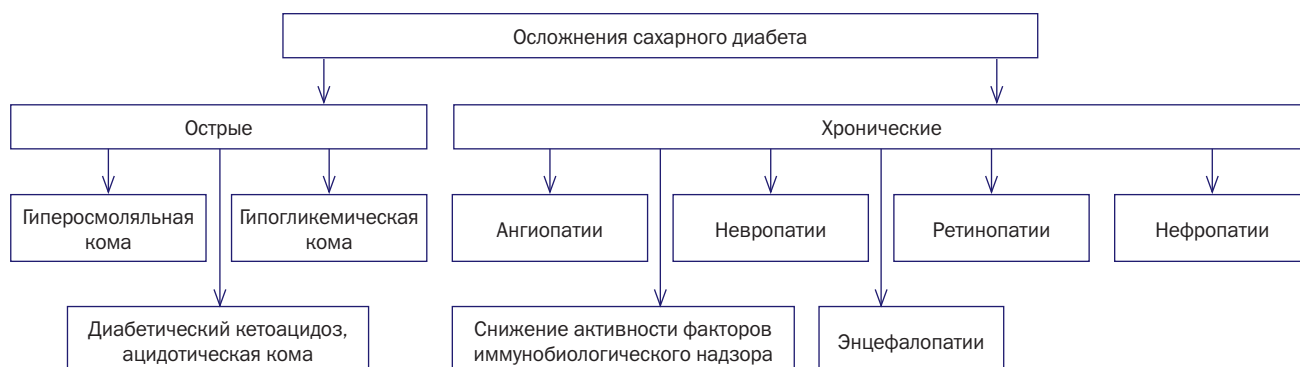
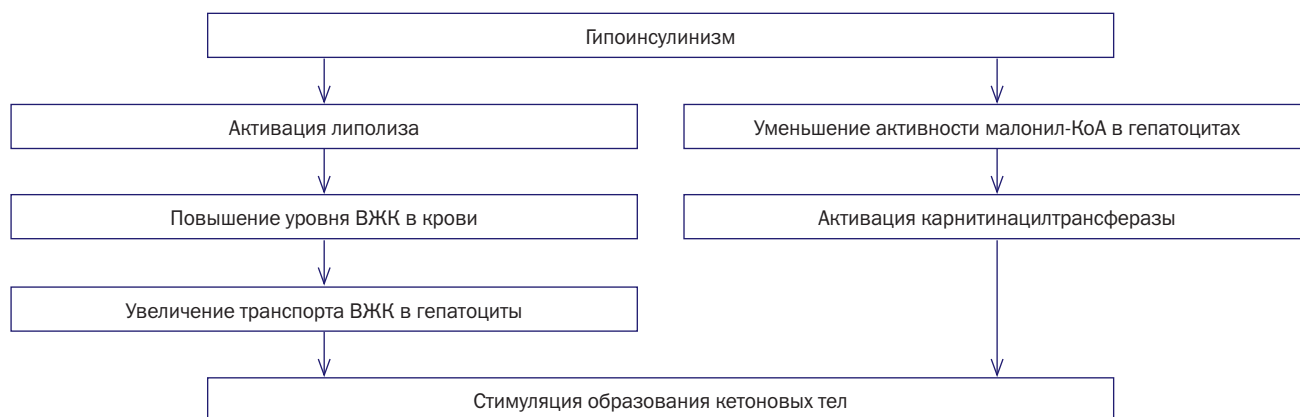


Рис. 8. Механизмы образования избытка кетоновых тел в условиях гипоинсулинизма
Fig. 8. Mechanisms for the formation of excess ketone bodies under conditions of hypoinsulinism



Примечание. ВЖК — высшие жирные кислоты.
 Note. ВЖК — higher fatty acids.

Ацидотическая (кетоацидотическая) диабетическая кома

В развитии комы этого типа у детей выделяют 3 стадии:

- 1-я стадия — *компенсированный диабетический кетоацидоз* — характеризуется накоплением избытка кетоновых тел в крови и других биологических жидкостях организма, признаками дегидратации организма, жаждой, полидипсией, полиурией, сонливостью, головокружением, симптомами токсического гастроэнтерита, легким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, головной болью. Уровень β -оксипутирата на этой стадии не превышает, как правило, 3 ммоль/л.
- 2-я стадия — *декомпенсированный диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние* — наступает в результате развития декомпенсированного метаболического ацидоза на фоне прогрессирующей дегидратации организма. Характерными проявлениями этой стадии являются периодическое дыхание (обычно — Куссмауля), недостаточность кровообращения (артериальная гипотензия, тахикардия, акроцианоз), сухость кожных покровов и слизистых оболочек, эрозивный гастроэнтерит; сознание сохранено, но появляются признаки сопора. Реакция зрачков на свет и сухожильные рефлексы снижены. Полиурия сменяется олигурией;
- 3-я стадия — *диабетическая кетоацидотическая кома*: сознание отсутствует, рефлексы угнетены; зрачки узкие, их реакции на свет нет; диурез снижен вплоть до анурии, нарастает недостаточность систем кровообращения и дыхания, развиваются неврологические нарушения, глазные яблоки мягкие, ощущается выраженный запах ацетона в выдыхаемом воздухе; гипергликемия до 20–30 ммоль/л, кетонемия до 10–17 ммоль/л, кетонурия, осмолярность плазмы не превышает 320 мОсм/кг [2, 3, 5].

Гиперосмолярная диабетическая кома

Гиперосмолярная некетоацидотическая (гипергликемическая) кома у детей с СД в результате абсолютной инсулиновой недостаточности развивается редко. Чаще она наблюдается при относительной инсулиновой недо-

статочности. Гипергликемия достигает высокого уровня (более 30–40 ммоль/л), а кетоацидоз отсутствует или невысокий. Гипергликемия приводит к увеличению осмолярности (гиперосмии) плазмы крови. Клиническая картина комы во многом зависит от скорости нарастания проницаемости гистогематических барьеров. Высокая осмолярность крови у детей старшего возраста сопровождается психоневрологическими расстройствами. Для новорожденных характерно развитие отека мозга, угнетение высшей нервной деятельности, потеря сознания, судороги, недостаточность кровообращения и дыхания (вплоть до апноэ) [2, 3, 5].

Гипогликемическая кома у пациентов с сахарным диабетом

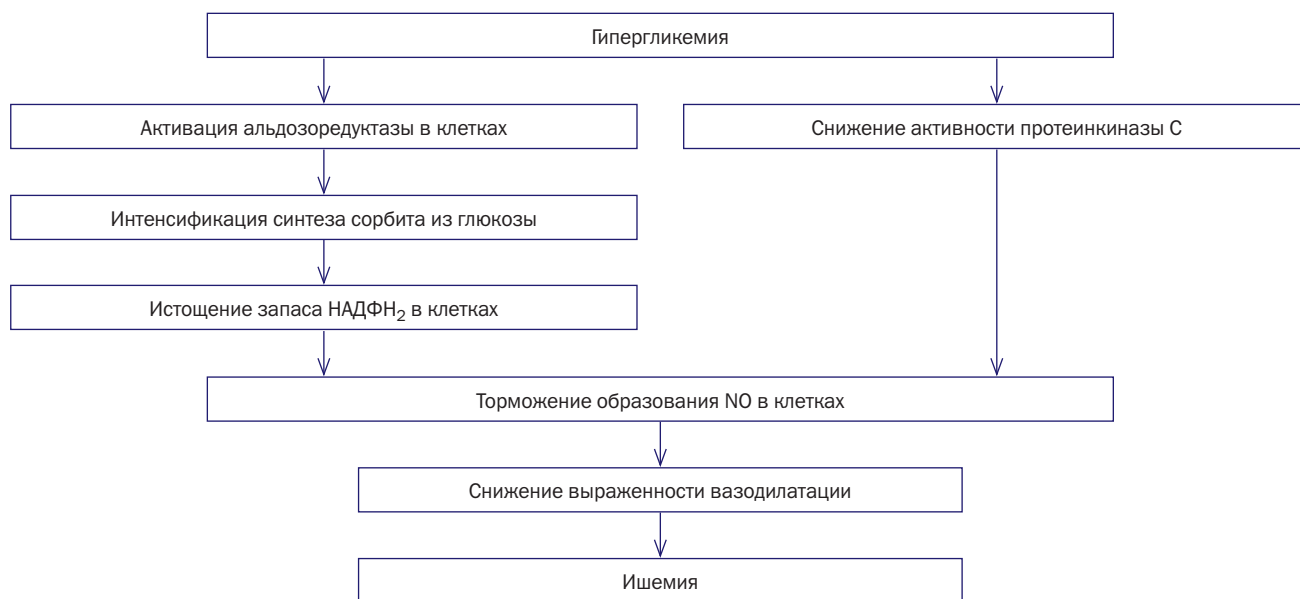
Эта разновидность комы при СД представляет собой весьма тяжелое и опасное состояние, чреватое быстрой гибелью пациента.

Частыми причинами гипогликемической комы являются избыток инсулина (как ошибка при расчете его индивидуальной дозы), голодание (вынужденное либо осознанное), интенсивная физическая нагрузка, недостаток контринсулярных гормонов или их эффектов (это одна из частых причин гипогликемической комы, поскольку синтез глюкагона и катехоламинов у этих пациентов обычно снижен) [2, 3].

Патогенез гипогликемической комы

Главным звеном диабетической комы является гипогликемия, сочетающаяся со снижением потребления нейронами мозга кислорода, что ведет к торможению ресинтеза в них аденозинтрифосфата. В этих условиях активируется симпатoadренальная система. Катехоламины тормозят развитие тяжелой гипогликемии (стимулируя гликогенолиз) и одновременно вызывают тахикардию, сердечные аритмии, мышечную слабость и другие симптомы гипогликемической реакции, заставляющие пациента немедленно принять глюкозу. Нарушение энергообеспечения нейронов головного мозга вызывает комплекс расстройств: изменения высшей нервной деятельности (нарастающая сонливость,

Рис. 9. Механизм ишемии тканей, развивающейся вследствие дефицита оксидов азота (NO) при сахарном диабете
Fig. 9. The mechanism of tissue ischemia, which develops due to NO deficiency in diabetes mellitus



Примечание. НАДФН₂ — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат.
 Note. НАДФН₂ — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form.

нарушение речи, головная боль, спутанность сознания и его утрата), развитие судорог, недостаточность кровообращения (центрального и органно-тканевого) вплоть до коллапса, дыхательную недостаточность и апноэ [1, 3].

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Признаки поздних осложнений СД начинают проявляться обычно через 10–15 лет после его дебюта. У некоторых пациентов они могут возникать и раньше. Основой поздних осложнений СД являются, главным образом, метаболические расстройства в органах и тканях [1–3].

Ангиопатии как осложнение сахарного диабета

Выделяют две категории диабетических ангиопатий — микроангиопатии и макроангиопатии.

Микроангиопатии — это патологические изменения в стенках сосудов микроциркуляторного русла. *Причина развития* микроангиопатий — неферментативное гликозилирование белков базальных мембран капилляров, что связано с длительной гипергликемией и активацией превращения глюкозы в сорбитол под влиянием альдозоредуктазы [1, 2]. *Последствия*: избыток сорбитола приводит к утолщению и уплотнению сосудистой стенки. Развивается ишемия и гипоксия тканей. Изменяется строение белков межклеточного вещества сосудистых стенок, и они приобретают антигенные свойства. Снижается образование NO — мощного вазодилатора (рис. 9) [1, 2]. В результате снижается проницаемость сосудистых стенок, в них образуются аневризмы и пристеночные микротромбы; вены и посткапиллярные сосуды расширяются, в ткани появляются микрокровоизлияния, уплотнения и рубцы в периваскулярной зоне; развивается лимфостаз [1, 2].

Макроангиопатии при СД характеризуются ускоренным развитием склеротических изменений в стенках артерий среднего и крупного калибра, атеросклероза. Механизм развития макроангиопатий включает следу-

ющие звенья: избыточное гликозилирование белков базальных мембран и межклеточного пространства стенок сосудов, накопление в них сорбитола; увеличение содержания проатерогенных липопротеинов низкой плотности и уменьшение антиатерогенных липопротеинов высокой плотности; активацию пролиферации гладкомышечных клеток в стенках артериол. Последствиями указанных изменений являются ранний и ускоренный атерогенез, кальцификация и изъязвление атером и фиброатером, тромбоз с нарушением кровоснабжения тканей и развитием инсультов, инфарктов, гангрены [1, 2].

Невропатии как осложнение сахарного диабета

Диабетические невропатии часто развиваются уже в дебюте заболевания и в различных отделах нервной системы.

Виды и основные звенья механизма формирования невропатий представлены на рис. 10 и 11 [1, 2]. Наиболее частыми причинами невропатий являются расстройства метаболизма интраневрального кровоснабжения.

К основным механизмам диабетической невропатии относят ускоренное гликозилирование белковых компонентов периферических нервов, развитие реакций иммунной аутоагрессии по отношению к антигенам нейронов вследствие образования иммуноглобулинов к измененным белкам, стимуляцию процесса превращения глюкозы в сорбитол в нейронах и шванновских клетках с участием альдозоредуктазы, снижение кровоснабжения нервных структур с развитием нарастающей их гипоксии. Недостаточное образование NO потенцирует ишемию и гипоксию. В свою очередь, к недостатку NO в нейронах приводят угнетение каталитических свойств протеинкиназы C вследствие гипергликемии, недостаток в клетках восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН₂), что обуславливает развитие 3 эффектов: замедление образования миелина и демие-

Рис. 10. Причины и виды диабетической нейропатии
Fig. 10. Causes and types of diabetic neuropathy

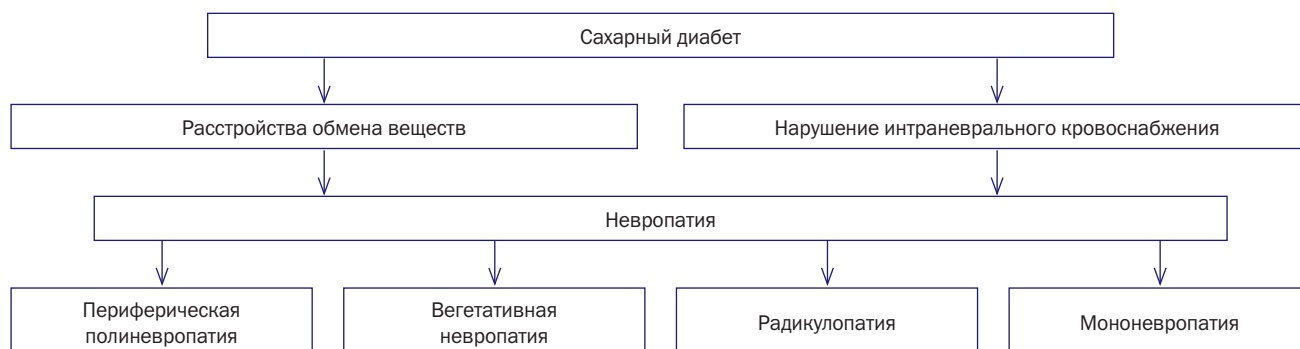


Рис. 11. Причины и механизм развития диабетической нейропатии
Fig. 11. The causes and mechanism of the development of diabetic neuropathy



Примечание. НАДФН₂ — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат, NO — оксид азота.
 Note. НАДФН₂ — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form, NO — nitrogen oxide.

елинизация нейронов; торможение Na-зависимого переноса инозитола в нервную ткань; снижение скорости распространения импульсов возбуждения по нервным волокнам [1, 2].

Характерными проявлениями диабетических нейропатий являются периферические полинейропатии, вегетативные нейропатии, радикулопатии, мононейропатии.

Периферические полинейропатии характеризуются повреждением аксонов и дендритов, проявляются парестезией, утратой чувства боли и вибрации, угнетением рефлексов, нейропатическими язвами («диабетическая стопа»).

Вегетативные нейропатии, как правило, приводят к нарушениям функций желудочно-кишечного тракта вследствие расстройств его холинергической регуляции; дисфункции мочевого пузыря как результату поражения нейронов тазового сплетения; дистонии стенок сосудов вследствие нарушения их нервной регуляции, что сопровождается постуральными артериальными гипотензивными реакциями; нарушению регуляции функции

сердца, часто приводящему к внезапной кардиогенной смерти.

Радикулонейропатии вызываются изменениями в корешках спинного мозга и проявляются болями по ходу спинальных нервов.

Мононейропатии характеризуются поражением отдельных внутричерепных или проксимальных двигательных нейронов [1–3].

Энцефалопатия как осложнение сахарного диабета обусловлена длительными гипогликемическими состояниями, что сопровождается недостаточностью энергетического обеспечения нейронов и ишемией мозга в результате микро- и ангиопатий. Это вызывает дистрофические изменения в нейронах головного мозга и инсульты различного генеза (ишемические, геморрагические). **Проявления энцефалопатии:** расстройства психики; структурные изменения в мозге в результате кровоизлияний в него или его ишемии, что приводит к нарушениям чувствительности, нейрогенным дискинезиям и нейродистрофиям [1–3].

Ретинопатии как осложнение сахарного диабета

Повреждение сетчатки глаза при СД приводят к снижению остроты зрения и, часто, к слепоте. Наиболее частыми причинами ретинопатий являются гипоксия сетчатки, ангиопатии сосудов микроциркуляторного русла и глазного нерва. Выделяют две основные разновидности ретинопатий — неproлиферативную и пролиферативную. *Неproлиферативная ретинопатия* проявляется повышенной проницаемостью стенок микрососудистого русла, их микроаневризмами и тромбозом, отеком сетчатки глаза, кровоизлияниями в нее или стекловидное тело. *Проллиферативная ретинопатия* характеризуется новообразованием микрососудов, прорастающих в стекловидное тело; формированием рубцов в месте кровоизлияний, отслойкой сетчатки [2–4].

Нефропатии как осложнение сахарного диабета

К наиболее частым причинам диабетической нефропатии относят макро- и микроангиопатии почек, утолщение и уплотнение стенок приносящих и выносящих артериол клубочков, утолщение и уплотнение базальных мембран клубочков и канальцев; нарушение фильтрации, реабсорбции, секреции и экскреции в нефронах; формирование интерстициального нефрита и гломерулосклероза; артериальную гипертензию [1, 2].

Иммунопатологические состояния как осложнение сахарного диабета

Развитие иммунопатологических состояний вызывают циркуляторная, респираторная, гемическая и тканевая гипоксия, характерная для СД и нарушения обмена веществ. Проявлениями иммунопатологических состояний у пациентов с СД являются тяжелое течение инфекционно-аллергических поражений кожи, мочевыводящих путей, легких, а также инфекций, характерных именно для диабета — холецистита, наружного отита, риноцеребрального мукороза. Наблюдаются и такие осложнения, как миокардиопатии, катаракта, дислипидемия, ионный дисбаланс, остео- и артропатии [1, 2].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Этиотропный: нацелен на ликвидацию и/или снижение патогенного действия причины и факторов риска развития СД.

Патогенетический: направлен на подавление звеньев патогенеза СД, поддержание оптимальной концентрации глюкозы плазмы крови, коррекцию водно-электролитного обмена и показателей кислотно-основного состояния, предупреждение развития осложнений диабета и др.

Симптоматический: имеет целью устранение и предотвращение состояний и симптомов, усугубляющих течение СД [2, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет — тяжелое мультифакториальное заболевание, которым болеют как взрослые, так и дети. При этом СД чреват развитием угрожающих жизни осложнений, инвалидизацией и смертью. В России средний показатель заболеваемости СД превышает 11 на 100 000 детского населения.

С учетом особенностей этиологии, патогенеза и клинических проявлений СД выделяют две его основные разновидности, являющиеся результатом либо пониженного уровня инсулина в крови (так называемый инсулинозависимый СД, СД в результате абсолютной инсулиновой недостаточности, СД I типа), либо недостаточности эффектов гормона при нормальном или даже повышенном его содержании в крови (так называемый инсулинезависимый СД, СД в результате относительной инсулиновой недостаточности, СД II типа). Вне зависимости от особенностей отдельных звеньев патогенеза проявления и осложнения их во многом близки.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

П. Ф. Литвицкий <http://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология*. Учебник. Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Мед; 2002. — С. 266–300. [Litvitskii PF. *Patofiziologiya*. Uchebnik. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Med; 2002. pp. 266–300. (In Russ).]
2. Литвицкий П.Ф. *Клиническая патофизиология*. Учебник. — М.; 2015. — С. 213–240. [Litvitskii PF. *Klinicheskaya patofiziologiya*. Uchebnik. Moscow; 2015. pp. 213–240. (In Russ).]
3. *Педиатрия. Национальное руководство* / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — С. 459–462. [Pediatriya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Ed by AA. Baranov. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. pp. 459–462. (In Russ).]
4. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Т. 3. Пер. с англ. / Под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. — М.: Логосфера; 2016. — С. 1276–1295. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Vol. 3.

- Translated from English. Ed by EA. Kogan, RA. Serov, EA. Dubova, KA. Pavlov. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 1276–1295. (In Russ).]
5. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями* / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. — С. 7–124. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Ed by I.I. Dedov, V.A. Peterkova. Moscow: Praktika; 2014. pp. 7–124. (In Russ).]
 6. Литвицкий П.Ф. *Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии (профессиональные задачи и тестовые задания)*. — М.: Практическая медицина; 2015. — С. 131–139. [Litvitskii PF. *Algoritmy obrazovatel'nykh modulei po klinicheskoi patofiziologii (professional'nye zadachi i testovye zadaniya)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. pp. 131–139. (In Russ).]

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ [6]

ЗАДАЧА 1

Девушка М., 17 лет, страдающая артериальной гипертензией, стала отмечать в течение последних 6 мес зябкость в ногах, онемение и боли в икроножных мышцах при ходьбе, а затем и в покое (преимущественно в ночное время, вследствие чего нарушился сон). Два месяца назад на правой голени образовалась безболезненная эрозия, плохо поддающаяся лечению. На приеме у врача М. пожаловалась также на сухость во рту, повышенную жажду и частое мочеиспускание.

При осмотре: кожа на голенях сухая, бледная, холодная на ощупь. Пульсация артерий (на стопах, в паховой области) слабая. В анализе крови: тромбоцитоз; повышено содержание фибриногена и холестерина; дислипидемия; гипогликемия натощак 10 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии имеются у М.? Какая из них является основной, и есть ли между ними патогенетическая связь?
2. Каковы причина и патогенез основной формы патологии?
3. Есть ли патогенетическая связь между нарушениями углеводного обмена и развитием безболезненной эрозии на правой голени у М.?
4. Каковы механизмы развития других симптомов болезни у М.?

ЗАДАЧА 2

В приемное отделение детской больницы доставлен 16-летний юноша Ю. в бессознательном состоянии. При осмотре: кожный покров сухой, тургор кожи и тонус глазных яблок понижен, дыхание поверхностное, пульс 96, артериальное давление 70/50 мм рт. ст., язык сухой; периодически наблюдаются судороги мышц конечностей и мимической мускулатуры лица.

Экспресс-анализ крови: гипергликемия (19 ммоль/л), кетонемия (15 ммоль/л), гиперазотемия, гипернатриемия, pH 7,22.

Из опроса родственницы, сопровождавшей пациента, выяснилось, что Ю. болен сахарным диабетом, в связи с чем он принимал небольшие дозы гипогликемизирующих средств в таблетках. В последний месяц Ю. страдал обострением хронического колита; у него нередко были рвота, понос; жаловался на постоянную жажду и выделение большого количества мочи.

ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии имеются у Ю.? Есть ли между ними патогенетическая связь? Как называется состояние, в котором Ю. доставлен в больницу? Ответ обоснуйте.
2. Что послужило причиной возникновения состояния, в котором Ю. поступил в больницу? Назовите и охарактеризуйте основные звенья его патогенеза. Почему при развитии подобных патологических состояний утрачивается сознание?
3. Какова стратегия выведения пациентов из таких состояний?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ [6]

Примечание. (1) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. При сахарном диабете: (1)

- 1) полиурия вторично обуславливает полидипсию;
- 2) полидипсия вторично обуславливает полиурию.

2. Глюкозурия наблюдается при: (3)

- 1) СД;
- 2) несахарном диабете;
- 3) гиперосмолярной диабетической коме;
- 4) алиментарной гипергликемии;
- 5) гиперлипидемии;
- 6) гиперлактатацидемии.

3. Причинами относительного гипоинсулинизма являются: (4)

- 1) уменьшение образования и выделения инсулина поджелудочной железой;
- 2) снижение чувствительности тканей к инсулину;
- 3) недостаток СТГ;
- 4) хронически повышенный уровень СТГ в крови;
- 5) хроническая гиперкатехоламинемия;
- 6) углеводное голодание;
- 7) длительное избыточное поступление углеводов с пищей;
- 8) увеличение количества рецепторов к инсулину.

4. Основными звеньями патогенеза гиперосмолярной диабетической комы являются: (3)

- 1) значительная гипернатриемия;
- 2) значительная гипергликемия;
- 3) некомпенсированный кетоацидоз;
- 4) значительная гиперкалиемия;
- 5) гиперосмия цитозоля;
- 6) гиперосмия крови и межклеточной жидкости.

5. Основным звеном патогенеза диабетической комы у пациента с СД I типа является: (1)

- 1) гипернатриемия;
- 2) гипергликемия;
- 3) гиперкетонемия;
- 4) гиперкалиемия.

6. Причиной полиурии на ранней стадии СД является: (1)

- 1) микроангиопатия почек;
- 2) гипергликемия;
- 3) кетонемия;
- 4) гиперхолестеринемия.

7. Глюкозурию при СД вызывают: (2)

- 1) кетонемия;
- 2) гипергликемия;
- 3) снижение почечного порога для экскреции глюкозы;
- 4) микроангиопатия капилляров почечных клубочков.

8. Глюкозурия при нормальном содержании глюкозы плазмы крови у больного СД: (1)

- 1) может быть;
- 2) не развивается никогда.

9. Развитию диабетических ангиопатий способствуют: (4)

- 1) чрезмерное гликозилирование белков;
- 2) гиперлиппротеинемия;
- 3) дислиппротеинемия;
- 4) отложение сорбита в стенках сосудов;
- 5) усиление гликогенонеза в клетках стенок сосудов.

10. Основным звеном патогенеза СД II типа является: (1)

- 1) блок превращения проинсулина в инсулин;
- 2) дефицит и/или низкая аффинность к инсулину рецепторов клеток-мишеней;

- 3) гипергликемия;
- 4) гиперкетонемия.

11. Осложнениями длительно протекающего СД являются: (8)

- 1) иммунодефицитные состояния;
- 2) ускорение развития атеросклероза;
- 3) снижение резистентности к инфекциям;
- 4) остеоартропатии;
- 5) микроангиопатии;
- 6) макроангиопатии;
- 7) полидипсия;
- 8) полиурия;
- 9) офтальмопатии;
- 10) нефропатии.

12. Наиболее характерными проявлениями нарушений жирового обмена при СД являются: (5)

- 1) усиление липолиза;
- 2) угнетение липолиза;
- 3) угнетение синтеза жирных кислот;
- 4) усиление синтеза жирных кислот;
- 5) усиление кетогенеза;
- 6) ослабление кетогенеза;
- 7) усиление синтеза холестерина;
- 8) жировая инфильтрация печени.

13. Нарушения белкового обмена при СД проявляются: (3)

- 1) положительным азотистым балансом;
- 2) отрицательным азотистым балансом;
- 3) усилением глюконеогенеза из аминокислот;
- 4) ослаблением глюконеогенеза из аминокислот;
- 5) увеличением содержания аминокислот в крови;
- 6) снижением содержания аминокислот в крови.

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ [6] К задаче 1

1. У М. признаки метаболического синдрома: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена (гипергликемия; жалобы на сухость во рту, жажду, полиурию). В связи с этим есть основания допускать наличие сахарного диабета как основной формы патологии в настоящее время.
2. Учитывая анамнез, результаты осмотра и лабораторные данные, можно сделать заключение, что основной формой патологии у М. в настоящее время является СД II типа. Причина его — относительная инсулиновая недостаточность (снижение эффектов инсулина при нормальном или повышенном его содержании в крови). Патогенез такой формы сахарного диабета связан с уменьшением числа рецепторов к инсулину в инсулинзависимых тканях, разрушением или блокадой инсулиновых рецепторов антителами или пострецепторным блоком инсулина и другими факторами.
3. Развитие у М. безболезненной эрозии на правой голени может быть следствием периферической нейропатии и ангиопатии (системного атеросклероза), приводящих к расстройствам кровообращения в тканях, циркуляторной и тканевой гипоксии, поражением мелких кровеносных сосудов, разветвляющихся в стенках артерий и вен (*vasa vasorum*), изменением структуры сосудистой стенки. Развитие микроангиопатий связано с гликозилированием белков базальных мембран и интерстиция стенок сосудов, накоплением избытка сорбитола в стенке артериальных

сосудов, стимуляцией атерогенеза и пролиферацией гладкомышечных клеток в стенках артериальных сосудов. Последствиями макроангиопатий являются тромбообразование, окклюзия артерий, нарушение кровоснабжения тканей с развитием эрозий и язв.

4. Нарушение чувствительности и боли в ногах, снижение пульсации артерий на стопах, дистрофические изменения кожи и эрозия на голени вызваны микро- и макроангиопатиями, а также нейропатией. Сухость во рту, сильная жажда, повышенный аппетит и частое мочеиспускание вызваны повышенной осмолярностью крови и мочи, а также недостаточностью субстратов окисления (глюкозы) в клетках.

К задаче 2

1. Пациент Ю. доставлен в больницу в коматозном состоянии, для которого характерна потеря сознания (а также артериальная гипотензия и, нередко, судорожный синдром). Учитывая анамнез пациента, данные о наличии гипергликемии, значительной кетонемии и других признаков СД, есть основания говорить о развитии у Ю. кетоацидотической диабетической комы, а также наличии хронического колита (с угрозой развития синдрома мальабсорбции).
2. Причиной развития у Ю. диабетической кетоацидотической комы является инсулиновая недостаточность. Усугубляющим фактором послужило обострение хронического колита в течение последнего месяца, что обусловило расстройство питания, а также нарушение всасывания принимаемых *per os* гипогликемических средств. Не исключено, что и дозировка их была неадекватной. Основными звеньями патогенеза диабетической гипергликемической комы являются энергетический дефицит в нейронах головного мозга, интоксикация организма кетоновыми телами и другими продуктами нарушенного метаболизма, ацидоз, гиперосмия крови, дисбаланс ионов и жидкости в клетках органов и тканей; нарушение электрофизиологических параметров в них, главным образом в нейронах головного мозга, что обуславливает нарушение регуляции физиологических функций и, как следствие, потерю сознания.
3. Для выведения пациентов из диабетической комы проводят мероприятия по коррекции нарушенного углеводного, а также других видов обмена веществ (с этой целью вводят препараты инсулина в расчетной дозе вместе с раствором глюкозы — для профилактики гипогликемической комы); устраняют кетоацидоз (путем инфузии буферных растворов, содержащих необходимые электролиты плазмы крови, плазмозаменителей и др.); нормализуют функции органов и физиологических систем организма [2, 5].

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ [6]

1 — 1	8 — 1
2 — 1, 3, 4	9 — 1, 2, 3, 4
3 — 2, 4, 5, 7	10 — 2
4 — 1, 2, 6	11 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10
5 — 3	12 — 1, 3, 5, 7, 8
6 — 2	13 — 2, 3, 5
7 — 2, 3	

О.П. Ковтун¹, П.Б. Цывьян^{1, 2}¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский НИИ охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Российская Федерация

Поражение почек и перинатальное программирование артериальной гипертензии: результаты экспериментальных исследований

Контактная информация:

Цывьян Павел Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УГМУ, ведущий научный сотрудник Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-79, e-mail: pavel.tsyvian@gmail.com

Статья поступила: 08.07.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Ухудшение условий развития в перинатальный период (голодание матери, избыток ионов натрия в ее рационе, воздействие глюкокортикостероидов, плацентарная недостаточность) программирует значительные изменения экскреции ионов натрия у новорожденного и ведет к развитию артериальной гипертензии. Исследования на экспериментальных животных показывают, что неблагоприятные условия внутриутробного развития могут уменьшить эффективную площадь гломерулярной фильтрации и ее скорость. Эти обстоятельства увеличивают экспрессию мембранных переносчиков ионов натрия в апикальных мембранах, продукцию супероксидных радикалов и усиливают реабсорбцию натрия. В статье обсуждаются потенциальные механизмы перинатального программирования почечной гипертензии у человека.

Ключевые слова: дети, перинатальный период, перинатальное программирование, артериальная гипертензия, почки, оксидативный стресс.

(Для цитирования: Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Поражение почек и перинатальное программирование артериальной гипертензии: результаты экспериментальных исследований. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 481–486. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1820)

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что экскреторная функция почек непосредственно связана с процессами регуляции артериального давления [1]. Снижение экскреции ионов натрия, обусловленное либо уменьшением скорости гломерулярной фильтрации, либо увеличением канальцевой реабсорбции этого иона, вызывает артериальную гипертензию (АГ) [2]. Программируют изменения экскреторной функции почек, приводящие к развитию АГ, генетические факторы, а также условия перинатального развития [3].

ФЕНОМЕН ВНУТРИУТРОБНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ

Ранее было показано, что низкая масса тела при рождении ассоциируется с развитием во взрослом возрасте ишемической болезни сердца и АГ [4, 5]. Аналогичные результаты были получены в экспериментах на крысах, подвергавшихся во время беременности ограничению по потреблению белка [6, 7]. При этом было показано, что голодание или недостаток белка в рационе вызывают инактивацию в плаценте

Olga P. Kovtun¹, Pavel B. Tsyvian^{1, 2}¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation² Ural Research Institute for Maternal and Infant Childhood Protection, Yekaterinburg, Russian Federation

Kidney Disease and Perinatal Programming of Arterial Hypertension: the Results of Experimental Researches

Deterioration of development conditions in the perinatal period (starvation of the mother, excess sodium ions in her diet, exposure to glucocorticosteroids, placental insufficiency) programs significant changes in the excretion of sodium ions in the newborn and leads to the development of hypertension. Studies on experimental animals show that unfavourable conditions of intrauterine development can reduce the effective area of glomerular filtration and its rate. These circumstances increase the expression of membrane carriers of sodium ions in the apical membranes, the production of superoxide radicals and enhance the reabsorption of sodium. The article discusses the potential mechanisms of perinatal programming of renal hypertension in humans.

Key words: children, perinatal period, perinatal programming, hypertension, kidneys, oxidative stress.

(For citation: Kovtun Olga P., Tsyvian Pavel B. Kidney Disease and Perinatal Programming of Arterial Hypertension: the Results of Experimental Researches. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 481–486. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1820)

фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, разрушающего глюкокортикостероиды матери, не позволяя им влиять на темпы созревания плода [6]. Проникающие через плаценту материнские глюкокортикостероиды способны модифицировать работу гипоталамуса, гипофиза и надпочечников плода и тем самым программировать раннее развитие АГ у новорожденной крысы [8]. Было также продемонстрировано, что на фоне нормального питания матери воздействие на плод крысы синтетическими глюкокортикостероидами (бетаметазон), не разрушаемыми ферментами плаценты, приводит к развитию гипертензии у взрослых животных [9–11].

Однако в адекватно питающейся популяции человека основной причиной малого веса при рождении является не столько дефицит белка в рационе матери, сколько плацентарная недостаточность [12]. Модели плацентарной недостаточности у крыс создаются путем частичной обструкции маточных артерий [13]. Оказалось, что увеличение потребления поваренной соли беременными крысами приводит к плацентарной дисфункции, напоминающей преэклампсию у человека, обуславливающую АГ у потомства [14, 15]. Следует отметить, что уровень потребления соли современным человеком примерно в десять раз выше, чем у его предков, живших в первобытном обществе и не использовавших столь широко соль для приготовления пищи [16]. Исследования начала XXI в. показали, что не только особенности внутриутробного развития, но также характер и качество питания первых двух лет жизни способны повлиять на вероятность развития гипертензии и метаболических заболеваний в последующем [17, 18].

НАРУШЕНИЕ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК И ПРОГРАММИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Поскольку уровень артериального давления тесно связан с состоянием почек, то одна из первых гипотез относительно механизмов программирования гипертензии касалась именно функции этих органов [19]. Предполагали, что ухудшение внутриутробного питания может привести к уменьшению количества нефронов (олигоневрии), что в свою очередь определяет меньшую суммарную площадь фильтрации и увеличивает задержку в организме ионов натрия [19]. Помимо уменьшения гломерулярной фильтрации предполагалось изменение функции ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [19].

Экспериментальные и клинические исследования подтвердили идею об участии РАС и расширили картину патогенеза внутриутробно программируемой АГ. При ультразвуковом исследовании почек плодов крысы с синдромом задержки развития было показано уменьшение их объема по сравнению с нормально развивающимися плодами [20]. Морфологические исследования продемонстрировали у плодов человека с синдромом задержки развития не только уменьшение объема почек, но и снижение в них количества нефронов [21]. Эксперименты на животных с использованием модели дефицита белкового питания матери [22], воздействия на мать синтетическими глюкокортикостероидами [11] и ограничения кровоснабжения матки [23] подтвердили уменьшение количества нефронов и связанной с ним АГ у потомства.

Известно, что количество нефронов непосредственно определяет площадь и удельную скорость гломерулярной

фильтрации [1]. В свою очередь эти параметры способны модулировать фильтрацию и реабсорбцию натрия и через эти процессы влиять на уровень артериального давления. У крыс уменьшение числа нефронов при дефиците белка в рационе матери отмечается уже на ранних этапах нефрогенеза [24], что может быть причиной повышения артериального давления у взрослых особей [24]. Однако на примере линии мышей с генетически программируемым 30%-м уменьшением количества нефронов в почках АГ не развивалась, в случае если животные содержались на рационе с нормальным содержанием соли [25]. Это показывает, что снижение количества нефронов само по себе не приводит к развитию гипертензии, но усиливает чувствительность почек к содержанию поваренной соли в пище.

ДИНАМИКА СОЗРЕВАНИЯ ПЛОДА И НЕФРОГЕНЕЗ

У крыс, которые относятся к так называемым незрелорождающимся млекопитающим, нефрогенез начинается на 12-е сут постконцепционного периода и заканчивается к 10-м сут после рождения [26, 27], поэтому период, в течение которого внешние воздействия могут оказать неблагоприятный эффект на развитие почек, захватывает не только внутриутробное развитие, но и начальную часть постнатального [28]. Вследствие этого данные, полученные на грызунах, могут быть экстраполированы на человека с большой осторожностью.

Нефрогенез у человека начинается на 10-й нед и заканчивается на 34-й нед гестации [29]. Установлено, если у доношенных детей к моменту рождения в почках содержится определенное — конечное — число нефронов, то у недоношенных детей нефрогенез продолжается и после рождения [30]. Морфологические исследования почек у таких детей в постнатальном периоде продемонстрировали значительно большую долю аномальных нефронов в общем их числе и увеличение поперечного сечения тел нормальных нефронов, что было расценено как признак компенсаторной гиперфильтрации в таких клетках [31]. Возможно, как результат, у недоношенных детей чаще, чем у доношенных, наблюдаются хронические почечные заболевания, сопровождаемые микроальбуминурией [32]. Можно предположить, что внутриутробные изменения процесса нефрогенеза увеличивают чувствительность почек к повреждающим факторам в постнатальном периоде.

Следует отметить, что в норме почки млекопитающих обладают значительным запасом надежности. Так, было показано, что у здоровых доношенных крыс удаление до 5/6 почки не вызывало значимых изменений ее функции. Однако, если такая операция проводилась на крысах, подвергнутых ограничению питания антенатально, то во всех случаях развивалась почечная недостаточность [33]. У крыс, рожденных с экспериментально вызванным синдромом задержки развития, показано увеличение периферического сопротивления сосудов почек и увеличение частоты развития почечной недостаточности после 15-минутной ишемии почек по сравнению с нормально развивавшимися животными [34]. Это также указывает на то, что уменьшение числа нефронов в почке если и не является единственной причиной развития гипертензии в последующей жизни, то, несомненно, увеличивает ее вероятность при воздействии других повреждающих факторов.

НЕДОСТАТОЧНОЕ ПИТАНИЕ МАТЕРИ И КОЛИЧЕСТВО НЕФРОНОВ

При изучении влияния ограничения содержания белков в рационе беременных крыс на количество нефронов в почках плода существенное значение имел момент этого воздействия в ходе беременности. Продemonстрировано, что недостаток белка в первую треть беременности никак не влиял на число нефронов, тогда как последние две недели оказались критически важным периодом. Белковое голодание в эти сроки было наиболее важно для формирования микроструктуры почек [22, 35]. Уменьшение числа нефронов было отмечено не только при ограничении поступления белка, но и при дефиците витамина А [36] и железа [37]. При этом общая калорийность питания за счет достаточного потребления углеводов не снижалась. В постнатальном периоде у таких животных в условиях нормального питания наблюдалась компенсаторная гипертрофия нефронов, обеспечивающая сохранение гломерулярной фильтрации и выделительной функции [38]. Так, была показана важность раннего постнатального периода, в течение которого еще возможно скомпенсировать негативные последствия внутриутробного программирования. Именно этот момент является принципиально важным при формировании концепции «тысячедневного окна возможностей», согласно которой в течение первых двух лет жизни ребенка сохраняется возможность нивелировать эпигенетические изменения, возникшие внутриутробно [39].

Эксперименты с дефицитом белкового питания беременных крыс выявили значительные половые различия антенатального воздействия. Было показано, что снижение числа нефронов в почках наблюдалось только у плодов мужского пола [22, 40]. Ранее была продемонстрирована большая роль РАС в развитии почек [41]. При внутриутробном ограничении поступления белка ингибирование РАС было показано именно у плодов мужского пола [22].

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ МАТЕРИ НА ЧИСЛО НЕФРОНОВ

Еще одной моделью, позволяющей оценить влияние материнских факторов на почки плода, оказалось гормональное воздействие. Пренатальное введение дексаметазона (синтетический глюкокортикостероид, не подвергающийся метаболическому разрушению плацентарным ферментом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой) влияло на течение беременности, и особенно с 15-х по 18-е сут внутриутробного развития крысы, что приводило к уменьшению числа нефронов в почках плода [10]. Однако только у новорожденных крысят мужского пола в последующей жизни развивалась АГ [11]. В физиологических условиях повышение концентрации глюкокортикостероидов в крови матери не вызывает увеличения содержания гормонов в крови плода, поскольку 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы плаценты их разрушают. Белковое голодание матери приводит к инактивации этих ферментов и описанным изменениям развития почек [42]. Оказалось, что уменьшение числа нефронов связано со стимуляцией процесса апоптоза в клетках почек [43].

ГИПЕРСОЛЕВАЯ ДИЕТА И НЕФРОГЕНЕЗ

В экспериментах на беременных овцах было показано, что увеличение содержания поваренной соли

в рационе таких животных сопровождалось уменьшением числа нефронов у потомства [44]. Аналогичные результаты получены при переводе крыс на гиперсолевую диету во время беременности и лактации [14]. Как у овец, так и у крыс этот механизм уменьшения числа нефронов реализовался через ингибирование РАС и уменьшение синтеза ангиотензина II — одного из ключевых участников процесса регуляции артериального давления [45]. Интересно, что содержание беременных крыс на бессолевой диете также программировало уменьшение числа нефронов в почках потомства и развитие АГ в последующей жизни [15].

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И НЕФРОГЕНЕЗ

Билатеральная частичная обструкция маточных артерий крысы на 19-е сут беременности вызывает значимое уменьшение количества нефронов в почках плода, ассоциированное с появлением маркеров апоптоза нефронов [46]. При этом у плодов мужского пола в последующей жизни развивалась АГ [12]. Подобный результат показан на свиньях [47], что позволяет считать, что влияние внутриутробной задержки развития на количество нефронов является универсальным механизмом, не зависящим от вида животного.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И ПРОГРАММИРОВАНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Известно, что РАС играет ключевую роль в долговременной регуляции артериального давления [48]. Изменяя гломерулярное гидростатическое давление и влияя на сосудистое сопротивление приводящих артериол нефрона, РАС меняет скорость гломерулярной фильтрации [49]. Также показано, что активность ангиотензинпревращающего фермента 1, участвующего в превращении ангиотензина I в ангиотензин II, увеличена у крыс, антенатально развивавшихся в условиях дефицита белка [50]. Свидетельством участия РАС в программировании АГ была способность блокатора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла нормализовывать артериальное давление у крыс с подобной гипертензией [50]. В другой серии экспериментов с ограничением белка в питании матери было показано снижение активности ренина в плазме крови потомства с одновременным повышением уровня альдостерона [51]. В этой модели было также продемонстрировано увеличение экспрессии рецепторов к ангиотензину II [50]. Экспрессия микроРНК ангиотензинпревращающего фермента увеличена в почках и жировой ткани взрослых животных, антенатально подвергнутых действию дексаметазона [52]. МикроРНК являются классом небольших, не кодирующих информацию РНК, но участвующих в экспрессии генов на посттрансляционном уровне и играющих ключевую роль в регуляции многих биологических процессов [52]. Подобные изменения показаны и в почках животных, матери которых во время беременности получали рацион, богатый солью [15, 53, 54].

ИЗМЕНЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ НАТРИЯ И ГИПЕРТЕНЗИЯ

Реабсорбция в канальцевом эпителии осуществляется большим количеством переносчиков, включающих в себя $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазу, $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -АТФазу, Na^+ -АТФазу [55].

Установлено увеличение экспрессии микроРНК субъединиц альфа-1 и бета-1 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы канальцевого эпителия почек, что указывает на высокую интенсивность канальцевой реабсорбции у крыс с дефицитом питания во внутриутробном периоде [55]. Также показано, что пренатальное действие глюкокортикостероидов увеличивает активность натрий-калиевого насоса и интенсивность реабсорбции натрия [55]. Введение дексаметазона крысам во второй половине беременности программировало значительное увеличение экспрессии натриевых переносчиков [56]. Показано, что пренатальное действие кортикостерона стимулирует синтез альдостерона у новорожденных крысят и повышает концентрацию *Nr3c2* (рецепторы к минералокортикоидам) в тканях почек [57]. Совокупно эти изменения также программировали увеличение экспрессии альдостеронрегулируемых транспортных систем натрия в канальцевом эпителии почек. Следует отметить, что подобные изменения наблюдались только у крысят мужского пола [57].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ПРОГРАММИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Оксидативный стресс связан с нарушением баланса продукции активных радикалов супероксидных анионов, перекисных соединений липидов, перекиси водорода и гидроксильных анионов [58] и, вместе с тем, с активностью системы антиоксидантной защиты [58]. Одним из последствий оксидативного стресса клеток мозгового слоя почек является уменьшение в нем кровотока и увеличение реабсорбции ионов натрия канальцевым эпителием [59–61]. Последний эффект опосредуется через усиление продукции ангиотензина II, связанного с локальным потреблением кислорода клетками. В свою очередь, изменение синтеза ангиотензина II существенно модулирует почечную гемодинамику и интенсивность реабсорбции натрия [62]. Одновременно с повышением концентрации супероксидных соединений наблюдается уменьшение содержания в тканях почек концентрации окиси азота (NO), что также сопровождается увеличением реабсорбции ионов натрия [63]. Было показано, что оксидативный стресс меняет чувствительность рецепторов к минералокортикоидам и оказывает влияние на процессы обратного всасывания натрия в восходящих трубках петли Генле [63].

Увеличение степени оксидативного стресса в почках новорожденных крыс было показано у животных, матери которых были на низкобелковой диете [64] или с искусственно смоделированной плацентарной недостаточностью [65]. Добавление в еду таким крысам антиоксидантов уменьшало у них оксидативное повреждение почек и предупреждало развитие АГ у самцов [66]. В этих экспериментах установлено, что повреждение оксидативным стрессом почек крыс самцов было более выражено, чем у самок [67]. Предполагается, что оксидативное повреждение может приводить к эндотелиальной дисфункции, которая и реализуется в виде АГ [68].

СТРАТЕГИИ МИНИМИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНО ПРОГРАММИРУЕМОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Исследованиями последних лет показано, что добавление антиоксиданта альфа-токоферола в рацион крыс, подвергавшихся в ходе беременности белковому голоданию, увеличивает в их молоке концентрации этого

антиоксиданта и может предупредить поражение почек у потомства [69]. Повреждение почек у таких крыс также могло быть уменьшено, если параллельно с уменьшением белка в рационе беременным крысам давали сердечный гликозид — убаин [70]. Убаин, являясь ингибитором $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы, уменьшал интенсивность апоптоза в клетках почек и предупреждал развитие олигоневрии [71]. Введение в рацион новорожденных крыс, матери которых получали дексаметазон, антиоксиданта темпола снижало жесткость стенки аорты, а также вероятность развития АГ [72]. Примерно такое же действие оказывали омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [73].

У крыс критический период развития тубулярных транспортных систем ионов натрия включает не только внутриутробное развитие, но и несколько первых недель после рождения [74]. Было показано, что у новорожденных крыс, подвергавшихся ранее описанным воздействиям во время внутриутробного периода, введение в рацион блокатора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла предупреждало развитие АГ [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют потенциальные возможности уменьшения повреждающего действия на почки неблагоприятных условий перинатального развития. Эти возможности включают сбалансированную диету матери, добавление в рацион антиоксидантов, ограничение потребления соли и даже определенную медикаментозную терапию после рождения. Это полностью согласуется с концепцией «тысячедневного окна возможностей», согласно которой проведение профилактических и лечебных мероприятий в течение первых двух лет жизни ребенка способно обратить неблагоприятные последствия внутриутробного программирования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

П. Б. Цывян в 2013–2015 гг. участвовал в выполнении гранта РФФИ 13-04-96080 «Исследование механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы эмбриона и плода человека при беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением».

О. П. Ковтун подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Pavel B. Tsyvian during 2013–2015 was a recipient of grant from Russian Foundation of Basic Research (RFBR) #13-04-96080 «Research of cardiovascular function regulation in human embryo and fetus conceived by in vitro fertilization technology».

Olga P. Kovtun confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О. П. Ковтун <http://orcid.org/.0000-002-4462-4179>

П. Б. Цывян <http://orcid.org/.0000-002-8186-6329>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control — its infinite gain. *Hypertension*. 1990;16(6):725–730. doi: 10.1161/01.hyp.16.6.725
- Mesquita FF, Gontijo JA, Boer PA. Expression of renin-angiotensin system signalling compounds in maternal protein-restricted rats: effect on renal sodium excretion and blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):380–388. doi: 10.1093/ndt/gfp505.
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
- Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Developmental programming of hypertension insight from animal models of nutritional manipulation. *Hypertension*. 2008;52(1):44–50. doi: 10.1161/Hypertensionaha.107.092890.
- Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2545–2556. doi: 10.1681/Asn.2005030300.
- Hoppe CC, Evans RG, Moritz KM, et al. Combined prenatal and postnatal protein restriction influences adult kidney structure, function, and arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R462–R469. doi: 10.1152/ajpregu.00079.2006.
- Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(6):479–488. doi: 10.1038/ncpendmet0515.
- Celsi G, Kistner A, Aizman R, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res*. 1998;44(3):317–322. doi: 10.1203/00006450-199809000-00009.
- O'Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC. Prenatal dexamethasone 'programmes' hypotension, but stress-induced hypertension in adult offspring. *J Endocrinol*. 2008;196(2):343–352. doi: 10.1677/JOE-07-0327.
- Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, et al. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension*. 2003;41(2):328–334. doi: 10.1161/01.hyp.0000049763.51269.51
- Henriksen T, Clausen T. The fetal origins hypothesis: placental insufficiency and inheritance versus maternal malnutrition in well-nourished populations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(2):112–114. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810204.x.
- Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension*. 2003;41(3):457–462. doi: 10.1161/01.Hyp.0000053448.95913.3d.
- Contreras RJ, Wong DL, Henderson R, et al. High dietary NaCl early in development enhances mean arterial pressure of adult rats. *Physiol Behav*. 2000;71(1–2):173–181. doi: 10.1016/S0031-9384(00)00331-0.
- Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F344–F354. doi: 10.1152/ajprenal.00626.2010.
- Meneton P, Jeunemaitre X, De Wardener HE, Macgregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005;85(2):679–715. doi: 10.1152/physrev.00056.2003.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322(7292):949–953. doi: 10.1136/bmj.322.7292.949.
- Eriksson JG. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1799s–1802s. doi: 10.3945/ajcn.110.000638.
- Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth — a missing link in the etiology of essential-hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(1):91–98. doi: 10.1016/0272-6386(95)90161-2.
- Jansson N, Pettersson J, Haafiz A, et al. Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *J Physiol*. 2006;576(Pt 3):935–946. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116509.
- Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003;63(6):2113–2122. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x.
- Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res*. 2001;49(4):460–467. doi: 10.1203/00006450-200104000-00005.
- Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, et al. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int*. 2008;74(2):187–195. doi: 10.1038/ki.2008.153.
- Brennan KA, Kaufman S, Reynolds SW, et al. Differential effects of maternal nutrient restriction through pregnancy on kidney development and later blood pressure control in the resulting offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(1):R197–R205. doi: 10.1152/ajpregu.00741.2007.
- Ruta LA, Dickinson H, Thomas MC, et al. High-salt diet reveals the hypertensive and renal effects of reduced nephron endowment. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(6):F1384–F1392. doi: 10.1152/ajprenal.00049.2010.
- Solomon S. Developmental-changes in nephron number, proximal tubular length and superficial nephron glomerular-filtration rate of rats. *J Physiol*. 1977;272(3):573–589. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp012061.
- Tufro-McReddie A, Romano LM, Harris JM, et al. Angiotensin-II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol*. 1995;269(1):F110–F115.
- Saez F, Castells MT, Zuasti A, et al. Sex differences in the renal changes elicited by angiotensin II blockade during the nephrogenic period. *Hypertension*. 2007;49(6):1429–1435. doi: 10.1161/Hypertensionaha.107.087957.
- Петренко В.М. Развитие человека. Вопросы развития в анатомии человека. — М.-Берлин: Директ-Медиа; 2015. — 165 с. [Petrenko VM. *Razvitiye cheloveka. Voprosy razvitiya v anatomii cheloveka*. Moscow-Berlin: Direct-Media; 2015. 165 p. (In Russ).]
- Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):184–190.
- Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1365–1374. doi: 10.1681/Asn.2010121266.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038–2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038.
- Szabo AJ, Muller V, Chen GF, et al. Nephron number determines susceptibility to renal mass reduction-induced CKD in Lewis and Fisher 344 rats: implications for development of experimentally induced chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2492–2495. doi: 10.1093/ndt/gfn112.
- Ojeda NB. Low birth weight increases susceptibility to renal injury in a rat model of mild ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F420–426. doi: 10.1152/ajprenal.00045.2011.
- Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int*. 2004;65(4):1339–1348. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00511.x.
- Lelievre-Pegorier M, Vilar J, Ferrier ML, et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int*. 1998;54(5):1455–1462. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00151.x.
- Drake KA, Sauerbry MJ, Blohowiak SE, et al. Iron deficiency and renal development in the newborn rat. *Pediatr Res*. 2009;66(6):619–624. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181be79c2.
- Abdel-Hakeem AK, Henry TQ, Magee TR, et al. Mechanisms of impaired nephrogenesis with fetal growth restriction: altered renal transcription and growth factor expression. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):252 e251–257. doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.018.
- Casanovas Mdel C, Lutter CK, Mangasaryan N, et al. Multi-sectoral interventions for healthy growth. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 2:46–57. doi: 10.1111/mcn.12082.
- Woods LL, Ingelfinger JR, Rasch R. Modest maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R1131–1136. doi: 10.1152/ajpregu.00037.2003.

41. Iosipiv IV, Schroeder M. A role for angiotensin II AT1 receptors in ureteric bud cell branching. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(2):F199–207. doi: 10.1152/ajprenal.00401.2002.
42. McMullen S, Langley-Evans SC. Sex-specific effects of prenatal low-protein and carbenoxolone exposure on renal angiotensin receptor expression in rats. *Hypertension.* 2005;46(6):1374–1380. doi: 10.1161/01.HYP.0000188702.96256.46.
43. Dickinson H, Walker DW, Wintour EM, Moritz K. Maternal dexamethasone treatment at midgestation reduces nephron number and alters renal gene expression in the fetal spiny mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R453–R461. doi: 10.1152/ajpregu.00481.2006.
44. Tay SH, Blache D, Gregg K, Revell DK. Consumption of a high-salt diet by ewes during pregnancy alters nephrogenesis in 5-month-old offspring. *Animal.* 2012;6(11):1803–1810. doi: 10.1017/S1751731112000584.
45. Balbi AP, Costa RS, Coimbra TM. Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1212–1218. doi: 10.1007/s00467-004-1586-x.
46. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(5):R962–R970. doi: 10.1152/ajpregu.00201.2003.
47. Bauer R, Walter B, Brust P, et al. Impact of asymmetric intrauterine growth restriction on organ function in newborn piglets. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:S40–S49. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00171-4.
48. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res.* 2012;318(9):1049–1056. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.023.
49. Vehaskari VM, Stewart T, Lafont D, et al. Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(2):F262–267. doi: 10.1152/ajprenal.00055.2004.
50. Goyal R, Goyal D, Leitzke A, et al. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Reprod Sci.* 2010;17(3):227–238. doi: 10.1177/1933719109351935.
51. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int.* 2001;59(1):238–245. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00484.x.
52. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136(2):215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
53. Marin EC, Balbi AP, Francescato HD, et al. Renal structure and function evaluation of rats from dams that received increased sodium intake during pregnancy and lactation submitted or not to 5/6 nephrectomy. *Ren Fail.* 2008;30(5):547–555. doi: 10.1080/08860220802060448.
54. Bertram C, Trowern AR, Copin N, et al. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology.* 2001;142(7):2841–2853. doi: 10.1210/en.142.7.2841.
55. Feraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev.* 2001;81(1):345–418.
56. Dagan A, Kwon HM, Dwarakanath V, Baum M. Effect of renal denervation on prenatal programming of hypertension and renal tubular transporter abundance. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(1):F29–F34. doi: 10.1152/ajprenal.00123.2008.
57. Cuffe JSM, Burgess DJ, O'Sullivan L, et al. Maternal corticosterone exposure in the mouse programs sex-specific renal adaptations in the renin-angiotensin-aldosterone system in 6-month offspring. *Physiol Rep.* 2016;4(8):e12754. doi: 10.14814/phy2.12754.
58. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(4):477–503. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.034.
59. Boubred F, Saint-Faust M, Buffat C, et al. Developmental origins of chronic renal disease: an integrative hypothesis. *Int J Nephrol.* 2013;2013:346067. doi: 10.1155/2013/346067.
60. Feng D, Yang C, Geurts AM, et al. Increased expression of NAD(P)H oxidase subunit p67(phox) in the renal medulla contributes to excess oxidative stress and salt-sensitive hypertension. *Cell Metab.* 2012;15(2):201–208. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.003.
61. Evans RG, Majid DS, Eppel GA. Mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(5–6):400–409. doi: 10.1111/j.1440-1681.2005.04202.x.
62. Deng A, Miracle CM, Suarez JM, et al. Oxygen consumption in the kidney: effects of nitric oxide synthase isoforms and angiotensin II. *Kidney Int.* 2005;68(2):723–730. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00450.x.
63. Kawarazaki H, Ando K, Shibata S, et al. Mineralocorticoid receptor-Rac1 activation and oxidative stress play major roles in salt-induced hypertension and kidney injury in prepubertal rats. *J Hypertens.* 2012;30(10):1977–1985. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283576904.
64. Vieira LD, Lara LS, Silva PA, et al. Placental malnutrition changes the regulatory network of renal Na-ATPase in adult rat progeny: reprogramming by maternal alpha-tocopherol during lactation. *Arch Biochem Biophys.* 2011;505(1):91–97. doi: 10.1016/j.abb.2010.09.025.
65. Ojeda NB, Hennington BS, Williamson DT, et al. Oxidative stress contributes to sex differences in blood pressure in adult growth-restricted offspring. *Hypertension.* 2012;60(1):114–122. doi: 10.1161/Hypertensionaha.112.192955.
66. Reverte V, Tapia A, Baile G, et al. Role of angiotensin II in arterial pressure and renal hemodynamics in rats with altered renal development: age- and sex-dependent differences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(1):F33–F40. doi: 10.1152/ajprenal.00424.2012.
67. Bhatia K, Elmarakby AA, El-Remessey A, Sullivan JC. Oxidative stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(2):R274–R282. doi: 10.1152/ajpregu.00546.2011.
68. Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(1):H247–H252. doi: 10.1152/ajpheart.01309.2010.
69. Vieira LD, Cabral EV, Santos FTJ, et al. Alpha-tocopherol prevents intrauterine undernutrition-induced oligonephronia in rats. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(11):2019–2029. doi: 10.1007/s00467-011-1908-8.
70. Li J, Khodus GR, Kruusmagi M, et al. Ouabain protects against adverse developmental programming of the kidney. *Nat Commun.* 2010;1(4):1–7. doi: 10.1038/ncomms1043.
71. Khodus GR, Kruusmagi M, Li J, et al. Calcium signaling triggered by ouabain protects the embryonic kidney from adverse developmental programming. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1479–1482. doi: 10.1007/s00467-011-1816-y.
72. Roghair RD, Wemmie JA, Volk KA, et al. Maternal antioxidant blocks programmed cardiovascular and behavioural stress responses in adult mice. *Clin Sci (Lond).* 2011;121(10):427–436. doi: 10.1042/CS20110153.
73. An WS, Kim HJ, Cho KH, Vaziri ND. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(4):F895–903. doi: 10.1152/ajprenal.00217.2009.
74. Baum M. Developmental changes in proximal tubule NaCl transport. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(2):185–194. doi: 10.1007/s00467-007-0569-0.
75. Manning J, Vehaskari VM. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(1):R80–84. doi: 10.1152/ajpregu.00309.2004.

А.С. Якушин¹, С.Е. Украинцев^{2, 3}, М.Ю. Денисов⁴¹ ООО «Центр семейной медицины», Новосибирск, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация⁴ Институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Российская Федерация

Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции

Контактная информация:

Якушин Андрей Сергеевич, врач-терапевт ООО «Центр семейной медицины»

Адрес: 630090, Новосибирск, ул. Правды, д. 8, e-mail: yakushin_as@cnmt.ru

Статья поступила: 21.11.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Увеличение распространенности случаев заболеваний, возникающих в результате нарушений метаболизма и функций иммунной системы, во многом связано с патологическими отклонениями в составе кишечной микробиоты в раннем возрасте. В обзоре рассматриваются этапы и условия естественного развития кишечной микробиоты, начиная с внутриутробного периода. Проведен анализ возможных факторов риска нарушений состава кишечной микробиоты в пре- и постнатальный периоды. Приведены результаты современных исследований об ассоциации между составом кишечной микробиоты в младенческом возрасте и развитием «болезней цивилизации» — в более старшем. Отдельный раздел посвящен обсуждению результативности и целесообразности приема пробиотических препаратов с целью профилактики заболеваний.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, пробиотики, факторы риска, профилактика.

(Для цитирования: Якушин А.С., Украинцев С.Е., Денисов М.Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 487–492. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1821)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Значительное увеличение распространенности случаев заболеваний, возникающих в результате нарушений метаболизма и функций иммунной системы, в экономически развитых странах объясняется не только генетической предрасположенностью, экологической обстановкой или воздействием иных патологических факторов. С развитием методов молекулярной биологии была обнаружена связь между состоянием кишечной микробиоты и «болезнями цивилизации». Согласно фундаментальным и клиническим исследованиям по-

следних лет, ведущая роль в росте заболеваемости принадлежит патологическим отклонениям в составе микробиоты кишечника. В связи с появлением новых данных потребовался пересмотр части утверждений, касающихся формирования кишечной микробиоты и ее влияния на состояние здоровья человека.

ПЕРВЫЙ КОНТАКТ РЕБЕНКА С МИКРОБИОТОЙ

В настоящее время научные данные о кишечной микробиоте плода активно накапливаются, а многие «догмы» пересматриваются: например, положение о сте-

Andrey S. Yakushin¹, Sergey E. Ukraintsev^{2, 3}, Mikhail Yu. Denisov⁴¹ Center for Family Medicine LLC, Novosibirsk, Russian Federation² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation³ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation⁴ Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research University, Novosibirsk, Russian Federation

Intestinal Microbiota: Early Formation, Health Effects, and Correction Ways

An increase in the prevalence of diseases resulting from disorders of metabolism and immune system functions is largely due to disturbances in the intestinal microbiota composition at an early age. The review considers the stages and conditions of the natural development of the intestinal microbiota, starting from the intrauterine period. We conducted the analysis of possible risk factors for the intestinal microbiota composition disorders in the pre- and postnatal periods. The results of modern studies on the association between the intestinal microbiota composition in infancy and the development of «civilization diseases» at older ages are given. A separate section is devoted to a discussion of the efficacy and appropriateness of taking probiotic drugs for disease prevention.

Key words: children, intestinal microbiota, probiotics, risk factors, prevention.

(For citation: Yakushin Andrey S., Ukraintsev Sergey E., Denisov Mikhail Yu. Intestinal Microbiota: Early Formation, Health Effects, and Correction Ways. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 487–492. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1821)

рительности внутриутробного окружения ребенка. Впервые о микробиологическом исследовании мекония культуральным методом сообщил Теодор Эшерих в 1886 г.: «Чистый меконий не содержит следов микробных элементов» [1]. В связи с этим открытием была принята концепция, согласно которой, кишечник новорожденного стерилен и колонизируется микроорганизмами в первые дни и недели внеутробного развития. Итак, до последнего времени ткани плаценты, амниотическая жидкость и сам плод считались стерильными, однако современные методы молекулярной биологии позволили определить наличие следов микроорганизмов в перечисленных нишах.

В научной литературе имеется несколько точек зрения на формирование кишечной микробиоты плода. Так, ряд исследователей указывает на то, что колонизация кишечника ребенка начинается уже внутриутробно: в результате молекулярно-генетического исследования обнаружено преобладание представителей *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Staphylococcus* в образцах мекония у доношенных детей сразу после рождения ребенка [2, 3]. Интересно, что видовой состав микроорганизмов мекония обладает сходством с микробиотой плаценты [4]. Также микробиота мекония совпадает с микробиотой околоплодных вод более чем на 50%: по всей видимости, большой вклад в формирование микробиоты кишечника плода вносит процесс заглатывания им амниотической жидкости [5].

Описано несколько возможных путей колонизации плаценты, амниотической жидкости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) плода — из влагалища, полости рта и кишечника матери. Наиболее естественной считалась теория «восходящего» пути колонизации внутриутробных тканей из половых путей матери. Виды микроорганизмов, характерные для влагалища, обнаружены в тканях плаценты, околоплодной жидкости и плода [6]. Однако, по результатам сравнения состава микробиоты плаценты с микробиотой кишечника, полости рта, носа и влагалища, наибольшее сходство определялось с микробиотой полости рта [7, 8]. В связи с этим представляет интерес выявленная некоторыми исследователями ассоциация между воспалительными процессами в полости рта у беременных и преждевременными родами [9]. Воспалительный процесс в ротоглотке сопровождается повышением проницаемости сосудов, что, возможно, приводит к бактериемии и дальнейшему попаданию микробов в плаценту и амниотическую жидкость. Возможно, иммунная реакция в ответ на эту избыточную микробную нагрузку и является решающим фактором в провокации преждевременных родов.

Источником микроорганизмов, связанных с преждевременными родами, может выступать и ЖКТ. В ряде исследований изучалась связь кишечной микробиоты матери со сроком родоразрешения, по итогам которых были продемонстрированы особенности видового состава микроорганизмов. В частности, выявлено относительное снижение количества представителей кластеров *Clostridium* и *Bacteroidetes spp.* при увеличении количества представителей *Lactobacillus* в группе преждевременных родов по сравнению с группой срочных родов [10]. Возможность поступления бактерий из кишечника матери к плоду подтверждена на животной модели экспериментом с пероральным введением генетически меченого штамма *Enterococcus faecium* беременным мышам и последующим обнаружением данного штамма в амниотической жидкости и тканях плода [11]. Предположительно, во время беременности происходят физиологические изменения стенки кишечника и иммун-

ной системы, облегчающие контакт микроорганизмов с иммунными клетками ЖКТ.

В настоящее время роль каждого из возможных путей транслокации и их влияния на микробиоту кишечника плода до конца не определена. Тем не менее косвенно подтверждена готовность кишечника плода к взаимодействию с транслоцированной микробиотой матери. Так, уже во втором триместре в кишечнике плода обнаруживаются Toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4, распознающие липополисахариды клеточной стенки бактерий [12], и инвариантные Т-клетки, связанные со слизистой оболочкой (MAIT), реагирующие на метаболиты микроорганизмов [13]. Гипотетически, посредством указанных рецепторных систем микроорганизмы способны оказывать влияние на иммунную систему плода.

РОЛЬ ВНУТРИУТРОБНОЙ МИКРОБНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ

Можно предположить, что внутриутробное микробное окружение плода является одним из факторов успешного вынашивания. Так, известно, что представители родов *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photobacterium* и *Tannerella* чаще выявляются в меконии недоношенных детей. Это позволяет связать преждевременные роды с кластером микробиоты внутриутробного периода, соответствующей более раннему сроку рождения «недоношенной» микробиоты внутриутробного периода [4]. Изменения в микробиоте мекония недоношенных младенцев часто сопровождаются воспалительными изменениями в плаценте [14]. Как уже было отмечено ранее, состав микробиоты плаценты в свою очередь ассоциирует с воспалительными процессами полости рта матери [9]. Состав микробиоты плаценты рассматривается в качестве фактора риска преждевременных родов, что согласуется с наблюдением, в котором патогенные бактерии находятся в избытке в тканях плацент после преждевременных родов [15].

Альтернативную теорию, в соответствии с которой преждевременные роды вызывает воспаление в слизистой оболочке кишечника плода, выдвигает J. Neu [16]. В первую очередь, предположение основано на том факте, что у плода дистальные отделы тонкой кишки более чувствительны к воспалительным стимулам, чем у новорожденного [17]. Соответственно, «незначительная» провоспалительная стимуляция кишечника плода может служить толчком к иммунному ответу. Теория подкреплена результатами исследований, в которых ЖКТ плода указывается как возможный источник воспалительных медиаторов, специфичных для преждевременных родов [18, 19].

Патологические изменения в составе кишечной микробиоты плода могут отрицательно сказаться на формировании толерантности к пищевым антигенам и антигенам облигатных микроорганизмов, что предрасполагает к развитию различных заболеваний, например аллергии, сепсиса новорожденных или некротизирующего энтероколита [20, 21]. В раннем постнатальном периоде повышенный риск сепсиса у младенцев ассоциирован с низким видовым разнообразием микроорганизмов в образцах мекония и доминированием видов, принадлежащих к *Proteobacteria* и *Firmicutes*, в частности *Staphylococcus* [22].

Отдаленный результат взаимодействия между микробиотой плода и иммунной системой демонстрирует исследование, по результатам которого у детей первого года жизни, страдающих аллергической патологией, в раннем постнатальном периоде в меконии чаще доминировали

бактерии родов *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [23]. Другое эпидемиологическое исследование связывает риск возникновения аллергии к белкам коровьего молока у детей с применением матерью антибиотиков во время беременности, и даже в течение года до беременности [24]. Параллельно с пересмотром концепции «стерильного плода» расширяются познания и об иммунной системе плода во внутриутробном периоде, а также роли микробного окружения в ее становлении.

Среди научного сообщества, однако, остаются и те, кто придерживается альтернативного мнения. Так, M. Hornef и J. Penders, отвечая на вопрос, существует ли пренатальная бактериальная микробиота, проанализировали исследования, посвященные данной тематике, и предположили, что на сегодняшний день недостаточно данных, свидетельствующих о существовании микробиоты плода [25]. Мнение было аргументировано следующими положениями.

- Понятие микробиота характеризуется сообществом жизнеспособных, пролиферирующих и метаболически активных микроорганизмов. Обнаружение молекул ДНК микроорганизмов не эквивалентно наличию жизнеспособных микроорганизмов. Например, обнаруженная бактериальная ДНК может быть лишь остатком фагоцитарной активности после бактериальной инфекции, а не свидетельством присутствия жизнеспособных бактерий.
- Молекулы ДНК микроорганизмов, обнаруженные в пробах, могли появиться вследствие контаминации как на этапе забора материала, так и во время проведения молекулярного анализа. Так, временную бактериемию с низкой концентрацией микроорганизмов в образцах крови описывают даже после гигиены полости рта. Аналогичным образом механические повреждения во время прохождения через естественные родовые пути или разрезы во время кесарева сечения могут обуславливать попадание микроорганизмов в материнский кровоток и далее в плацентарную ткань. В процессе рождения происходит обсеменение ануса новорожденного вследствие его контакта с колонизированным естественным родовым каналом. Соответственно, меконий, высвобождаемый через анус, является уже скопированным материалом для доказательства наличия микроорганизмов в родовом периоде. Дополнительным источником ложноположительных результатов может выступать лабораторное оборудование и окружающая среда, вплоть до вентиляционных систем в родовом зале.

Тем не менее подавляющее большинство исследователей солидарны с мнением, что плод не стерил, несмотря на возможные теоретические разногласия относительно используемых формулировок. Закономерности формирования микробиоты плода и ее роль в формировании здоровья ребенка продолжают активно изучаться.

ПОСТНАТАЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Известно, что основная колонизация ребенка происходит в момент рождения, и способ родоразрешения во многом определяет, какие именно кластеры микроорганизмов будут заселять кишечник. В самом раннем послеродовом периоде жизни младенца, родившегося естественным путем, колонизаторами выступают факультативные аэробы, представители *Staphylococcus*,

Streptococcus, *Lactobacillus* и *Enterobacteriaceae*, способные развиваться в условиях аэробной среды кишечника новорожденного и способствующие смене среды на анаэробную, в которой продолжают развитие анаэробы, члены родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium* [26]. При рождении естественным вагинальным путем кишечник ребенка заселяется преимущественно представителями вагинальной микробиоты матери, и состав кишечной микробиоты характеризуется доминированием *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Sneathia* spp. [27]. Околоплодные воды оказывают влияние на состав кишечной микробиоты во время внутриутробного периода, но отсутствует информация высокой степени достоверности о влиянии околоплодных вод на состав кишечной микробиоты во время родоразрешения.

Родоразрешение путем кесарева сечения лишает новорожденного контакта с микробиотой родовых путей матери. В виду отсутствия в составе кишечной микробиоты ребенка вагинальных микроорганизмов матери в кишечнике новорожденного не имеется конкуренции за питательные субстраты внутрикишечного содержимого, что позволяет занять нишу микроорганизмам из окружающих источников, преимущественно представителям микробиоты кожи матери и окружающей среды стационара (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp.) [28]. Не определена продолжительность персистенции отличий в составе кишечной микробиоты детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с составом кишечной микробиоты детей от естественных родов. На характер и время наблюдаемых изменений дополнительно воздействуют разнообразные факторы, например применение антибиотиков [29].

Общепризнано, что антибиотикотерапия оказывает «разрушающее» действие на кишечную микробиоту младенца с самых ранних этапов развития. Применение антибиотикотерапии при родах или в постнатальном периоде, особенно необоснованное, ведет к уменьшению в кишечной микробиоте младенца количества *Bacteroides* и увеличению представителей класса *Clostridia* [30]. Неблагоприятно сказывается антибиотикотерапия кормящих матерей в послеродовом периоде и на микробиоте грудного молока: уменьшается количество бифидо- и лактобактерий в грудном молоке, а в кишечной микробиоте ребенка, соответственно, увеличивается относительное содержание *Clostridium difficile* и *Enterococcus* [31, 32]. Антибиотикотерапия новорожденных коррелирует с развитием в старшем возрасте астмы, аллергии и ожирения [33, 34]. Исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 мес может во многом нивелировать изменения в составе кишечной микробиоты у младенцев, чьи матери получали антибиотикотерапию [29].

Материнское молоко является одним из наиболее важных факторов формирования «здоровой» кишечной микробиоты ребенка благодаря содержанию в нем бифидогенных факторов (прежде всего олигосахаридов) и живых бактерий. В грудном молоке выявлено более 700 видов бактерий. Состав микробиоты молока уникален у каждой матери и ситуационно изменяется в зависимости от срока лактации, состояния здоровья самой матери [35]. Среди пар «мать–младенец» обнаружены идентичные штаммы бактерий в образцах фекалий матери, грудного молока и фекалий новорожденных, что согласуется с концепцией «энтеромаммарного пути» транслокации бактерий из кишечника матери в молочную железу посредством дендритных клеток [36, 37]. У детей, получающих исключительно грудное молоко,

количество представителей *Bifidobacterium* в составе кишечной микробиоты может достигать 70% [38]. Представители *Bifidobacterium* доминируют в составе кишечной микробиоты у детей как при естественном, так искусственном вскармливании, но в ряде исследований подчеркнуто, что абсолютное количество *Bifidobacterium* при искусственном вскармливании значительно ниже [29, 39]. По другим данным, количество *Bifidobacterium* в кишечной микробиоте не зависит от варианта вскармливания [40, 41]. Е. Davis и соавт. пришли к выводу, что отличия в количестве *Bifidobacterium* определяются в большей степени на уровне видов: *B. longum* и *B. breve* доминируют у детей, находящихся на грудном вскармливании, тогда как *B. adolescentis*, характерные для взрослых, преобладают при искусственном вскармливании. Указанные отличия связывают с бифидогенными свойствами олигосахаридов грудного молока по отношению к *B. breve* и *B. longum* и отсутствием ферментативной способности метаболизма олигосахаридов грудного молока у *B. adolescentis*, что способствует уменьшению их количества в составе кишечной микробиоты младенцев на грудном вскармливании [42].

ПРОГРАММИРУЮЩАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

По результатам проспективных исследований обнаружена связь между патологическими изменениями состава кишечной микробиоты у детей грудного возраста и возникновением патологии иммунологической и метаболической природы в старшем возрасте [43–45]. Предположительно, степень разнообразия состава кишечной микробиоты у младенцев, а также наличие определенных штаммов бактерий влияют на развитие иммунной системы и формирование толерантности иммунной системы к большому количеству комменсальных бактерий [46]. Низкое разнообразие состава кишечной микробиоты у детей является фактором риска развития аллергии, атопического дерматита, экземы, астмы в старшем возрасте [44, 47, 48].

Вероятно, в формировании физиологического ответа иммунной системы ключевую роль играют определенные виды бактерий. Так, избыточное количество *C. difficile* либо низкая концентрация бифидо-/лактобактерий в составе кишечной микробиоты в раннем возрасте определены как факторы риска аллергии в будущем [43, 49]. Низкое видовое разнообразие в составе кишечной микробиоты детей также связано с риском развития метаболических нарушений в старшем возрасте [45]. Отклонения в видовом составе кишечной микробиоты способны индуцировать воспалительный процесс низкой степени интенсивности в слизистой оболочке толстой кишки, характеризующийся местным и системным повышением уровней основных воспалительных факторов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1 и интерлейкин 6), что провоцирует развитие метаболических нарушений [50]. Помимо активации воспалительного ответа, механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие ожирения и диабета связывают с эпигенетическим контролем метаболических процессов и избыточным синтезом конечных продуктов бактериальной ферментации. Измененная микробиота кишечника посредством подавления экспрессии генов способна увеличивать накопление жировой ткани [51]. Обнаружено, что малое количество представителей *Bifidobacterium* в образцах кала младенцев ассоциирует с избыточной массой тела и ожирением у детей в дошкольном возрасте [52]. В связи с обнаруженной способностью кишечной микробио-

ты пренатального и раннего постнатального периодов программировать состояние здоровья перспективным направлением профилактики представляется использование пробиотиков с первых месяцев жизни у детей с риском развития патологического состава кишечной микробиоты.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ

Выявленные факторы риска развития патологии иммунологического и метаболического характера представляются поводом для применения пробиотиков с профилактической целью.

В пренатальном периоде потребность в пробиотической поддержке обоснована, если кишечная микробиота матери во время беременности подвергалась воздействию антибиотиков или скомпрометирована болезнями матери иммунологического и метаболического характера, поскольку продемонстрирована возможность передачи плоду патологического состава кишечной микробиоты от матери, страдающей иммунологическими и метаболическими заболеваниями [53, 54]. Даже повышенная прибавка в массе тела в течение беременности влияет на состав микробиоты кишечника матери: так, *Bacteroides* и *Staphylococcus* были значительно выше в группе рожениц с избыточной, чем у женщин с нормальной массой тела [55].

Положительный результат профилактического приема пробиотиков в пренатальный период подтвержден в исследованиях. Например, более низкие показатели IgE к пищевым аллергенам в раннем возрасте наблюдали у детей, рожденных женщинами, употребляющими *Lactobacillus reuteri* на поздних сроках беременности [56]. Поскольку продемонстрировано влияние состава микробиоты на срок вынашивания [11], то может быть оправданно применение пробиотиков при наличии факторов, приводящих к уменьшению срока вынашивания. Доказательная база эффективности такого способа пробиотической поддержки продолжает накапливаться [57, 58]. Однако на сегодняшний день в научной литературе недостаточно данных, позволяющих рекомендовать рутинное применение пробиотиков во время беременности с целью профилактики преждевременных родов.

В постнатальном периоде вид родоразрешения и антибактериальная терапия могут оказывать негативное влияние на становление кишечной микробиоты ребенка. Поскольку родоразрешение путем кесарева сечения нарушает физиологическое развитие кишечной микробиоты, N. Mueller и соавт. рекомендуют модифицировать протоколы проведения кесарева сечения [59]. В частности, для восстановления естественной последовательности заселения микробиоты кишечника предлагается исследовать эффективность перорального введения новорожденному вагинального содержимого матери, а в части лечения — пересмотреть стратегии антибиотикотерапии, при возможности вводить препараты после пересечения пуповины [59].

Наиболее благоприятной является ситуация, когда младенец сразу после рождения находится на грудном вскармливании. При отсутствии возможности кормления ребенка материнским или донорским молоком возможно применение пробиотиков в виде препаратов или биологических активных добавок (БАД). Учитывая штаммоспецифичность пробиотиков, необходимо использовать штаммы, безопасность и эффективность которых доказаны в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. В случае неадекватного выбора штамма

может отсутствовать не только ожидаемый положительный эффект, но будет утеряна сама возможность улучшения состава кишечной микробиоты. При анализе литературы Е. Davis и соавт. выявили разницу в результатах приема пробиотических препаратов, связанную с использованием различных штаммов, суточными дозами и продолжительностью приема [42]. Данный вывод подчеркивает, что назначение пробиотической поддержки должен выполнять квалифицированный специалист, ознакомленный с результатами исследований по выбранному штамму.

Детские молочные смеси, обогащенные пробиотиками, призваны обеспечить улучшение состава кишечной микробиоты у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Входящие в состав таких смесей штаммы (наиболее широко применяются *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938, *B. longum*, *B. lactis* BB12) изучены, расшифрован их геном, доказано отсутствие генов, связанных с антибактериальной резистентностью, продемонстрированы клинические преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Становление здоровой кишечной микробиоты у детей является сложным и многофакторным процессом, который начинается еще до рождения ребенка. События внутриутробного периода, а также первых месяцев жизни младенца являются, по-видимому, решающими в становлении оптимального состава кишечной микробиоты. Появившиеся в последние годы данные о негативном влиянии патологического состава кишечной микробиоты на течение беременности, формирование здоровья ребенка, а также его здоровье в отдаленные сроки требуют пересмотра отношения к пробиотикам как безусловно позитивному инструменту в арсенале врача-педиатра. Штаммоспецифичность эффектов пробиотических бактерий, недостаточная изученность многих из них, представ-

ленных в форме БАД, диктуют необходимость обдуманного применения живых бактерий у детей, с учетом данных об их эффективности и безопасности. Родоразрешение естественным путем, раннее начало и сохранение грудного вскармливания — наиболее важные факторы, способствующие оптимальному становлению состава кишечной микробиоты у детей с первых дней жизни. Применение детских молочных смесей с пробиотиками в случае отсутствия грудного вскармливания, не являясь полноценной заменой грудному молоку, может, тем не менее, поддерживать «здоровый» состав кишечной микробиоты и обеспечивать ребенку дополнительные функциональные преимущества.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Нестле».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Nestle.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Е. Украинцев является сотрудником ООО «Нестле Россия».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Sergey E. Ukraintsev is an employee of Nestle Russia LLC. The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests..

ORCID

А. С. Якушин <http://orcid.org/0000-0002-7442-9278>

С. Е. Украинцев <http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

М. Ю. Денисов <http://orcid.org/0000-0003-1173-7553>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Escherich T. [Die darmbakterien des sauglings und ihre beziehungen zur physiologie der verdauung. (In German).] London: Forgotten Books; 2017. 196 p.
2. Jimenez E, Marin M, Martin R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. doi: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
3. Hu J, Nomura Y, Bashir A, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One.* 2013; 8(11):e78257. doi: 10.1371/journal.pone.0078257.
4. Ardisson A, de la Cruz D, Davis-Richardson A, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014;9(3):e90784. doi: 10.1371/journal.pone.0090784.
5. Collado M, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6(1):23129. doi: 10.1038/srep23129.
6. Onderdonk A, Hecht J, McElrath T, et al. Colonization of second-trimester placenta parenchyma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):52.e1–52.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.068.
7. Aagaard K, Ma J, Antony K, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
8. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson D. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. *Microbiome.* 2016;4(1):54. doi: 10.1186/s40168-016-0199-5.
9. Pretorius C, Jagatt A, Lamont R. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med.* 2007;35(2):93–99. doi: 10.1515/jpm.2007.039.

10. Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111374. doi: 10.1371/journal.pone.0111374.
11. Tan Q, Xu H, Xu F, et al. Survival, distribution, and translocation of *Enterococcus faecalis* and implications for pregnant mice. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;349(1):32–39. doi: 10.1111/1574-6968.12280.
12. Fusunyan R, Nanthakumar N, Baldeon M, Walker W. Evidence for an innate immune response in the immature human intestine: toll-like receptors on fetal enterocytes. *Pediatr Res.* 2001;49(4): 589–593. doi: 10.1203/00006450-200104000-00023.
13. Leeansyah E, Loh L, Nixon D, Sandberg J. Acquisition of innate-like microbial reactivity in mucosal tissues during human fetal MAIT-cell development. *Nat Commun.* 2014;5:3143. doi: 10.1038/ncomms4143.
14. Cao B, Stout M, Lee I, Mysorekar I. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews.* 2014;15(12):e537–e545. doi: 10.1542/neo.15-12-e537.
15. Doyle R, Alber D, Jones H, et al. Term and preterm labour are associated with distinct microbial community structures in placental membranes which are independent of mode of delivery. *Placenta.* 2014;35(12):1099–1101. doi: 10.1016/j.placenta.2014.10.007.
16. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(6):373–379. doi: 10.1016/j.siny.2016.05.001.
17. Chan K, Ho J, Chan K, Tam P. A study of gut immunity to enteral endotoxin in rats of different ages: a possible cause for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2002;37(10):1435–1440. doi: 10.1053/jpsu.2002.35407.

18. Romero R, Espinoza J, Goncalves L, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25(1):21–39. doi: 10.1055/s-2006-956773.
19. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(1):18–25. doi: 10.1080/713605445.
20. Collado M, Cernada M, Neu J, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res.* 2015;77(6):726–731. doi: 10.1038/pr.2015.54.
21. Abrahamsson T, Jakobsson H, Andersson A, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):434–440.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
22. Madan J, Salari R, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6):F456–F462. doi:10.1136/fetalneonatal-2011-301373.
23. Koleva P, Kim J, Scott J, Kozyrskyj A. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(4):265–277. doi: 10.1002/bdrc.21117.
24. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology.* 2013;24(2):303–309. doi: 10.1097/EDE.0b013e31827f520f.
25. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol.* 2017;10(3):598–601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
26. Pantoja-Feliciano I, Clemente J, Costello E, et al. Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. *ISME J.* 2013;7(6):1112–1115. doi: 10.1038/ismej.2013.15.
27. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
28. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008;138(9):1796–1800.
29. Azad M, Konya T, Persaud R, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG.* 2015;123(6):983–993. doi: 10.1111/1471-0528.13601.
30. Chu D, Ma J, Prince A, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. doi: 10.1038/nm.4272.
31. Fouhy F, Guinane C, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5811–5820. doi: 10.1128/aac.00789-12.
32. Tanaka S, Kobayashi T, Songinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56(1):80–87. doi: 10.1111/j.1574-695x.2009.00553.x.
33. Azad M, Bridgman S, Becker A, Kozyrskyj A. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(10):1290–1298. doi: 10.1038/ijo.2014.119.
34. Risnes K, Belanger K, Murk W, Bracken M. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol.* 2010;173(3):310–318. doi: 10.1093/aje/kwq400.
35. Cabrera-Rubio R, Collado M, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
36. Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490.
37. Bourges D, Meurens F, Berri M, et al. New insights into the dual recruitment of IgA+ B-cells in the developing mammary gland. *Mol Immunol.* 2008;45(12):3354–3362. doi: 10.1016/j.molimm.2008.04.017.
38. Magne F, Hachelaf W, Suau A, et al. A longitudinal study of infant faecal microbiota during weaning. *FEMS Microbiol Ecol.* 2006;58(3):563–571. doi: 10.1111/j.1574-6941.2006.00182.x.
39. Fan W, Huo G, Li X, et al. Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina high-throughput sequencing. *World J Microbiol Biotechnol.* 2013;29(12):2365–2372. doi: 10.1007/s11274-013-1404-3.
40. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling G. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011;17(6):478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
41. Turrone F, Peano C, Pass D, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One.* 2012;7(5):e36957. doi: 10.1371/journal.pone.0036957.
42. Davis E, Wang M, Donovan S. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes.* 2017;8(2):143–171. doi: 10.1080/19490976.2016.1278104.
43. Johansson M, Sjogren Y, Persson J, et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One.* 2011;6(8):e23031. doi: 10.1371/journal.pone.0023031.
44. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):646–652.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
45. Samuel B, Gordon J. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(26):10011–10016. doi: 10.1073/pnas.0602187103.
46. Walker W. Bacterial colonization of the newborn gut, immune development, and prevention of disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;88:23–33. doi: 10.1159/000455210.
47. Abrahamsson T, Jakobsson H, Andersson A, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):434–440.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
48. Ismail I, Oppedisano F, Joseph S, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(7):674–681. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x.
49. Sjogren Y, Jenmalm M, Bottcher M, et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(4):518–526. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x.
50. Isolauri E. Microbiota and obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;88:95–105. doi: 10.1159/000455217.
51. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
52. Kalliomaki M, Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–538.
53. Gosalbes M, Llop S, Valles Y, et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):198–211. doi: 10.1111/cea.12063.
54. Dogra S, Sakwinska O, Soh S, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *M Bio.* 2015;6(1):e02419-14. doi: 10.1128/mbio.02419-14.
55. Collado M, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894–899.
56. Abrahamsson T, Jakobsson T, Bottcher M, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1174–1180. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
57. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010;125(5):921–930. doi: 10.1542/peds.2009-1301.
58. Guthmann F, Kluthe C, Buhner C. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Padiatr.* 2010;222(05):284–290. doi: 10.1055/s-0030-1254113.
59. Mueller N, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–117. doi: 10.1016/j.molmed.2014.12.002.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, М.А. Солошенко¹,
А.В. Мамутова¹, Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹, И.В. Зубкова¹, Т.А. Калюжная¹,
Ф.Ч. Шахтактинская¹, А.Г. Гайворонская¹, М.И. Броева¹, М.В. Федосеенко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования

Контактная информация:

Солошенко Маргарита Александровна, врач отделения ревматологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: margosoloshenko@mail.ru

Статья поступила: 20.11.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

493

Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) имеют повышенный риск развития инфекций. Приблизительно половина всех серьезных инфекций у детей с ЮИА связана с поражением дыхательных путей. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ) у детей с ЮИА. **Методы.** В ходе проспективного когортного исследования было сформировано 5 групп: дети с ЮИА в фазе ремиссии на терапии метотрексатом (группа 1) или этанерцептом (группа 2), с ЮИА в активной фазе до назначения метотрексата (группа 3) или этанерцепта (группа 4), контрольная группа (условно здоровые дети). 13-валентную ПКВ вводили однократно по 0,5 мл подкожно на фоне терапии у больных в фазе ремиссии либо за 3 нед до назначения метотрексата или этанерцепта у пациентов в фазе активного заболевания. Основной исход исследования — доля пациентов с защитным (≥ 40 мг/л) уровнем специфических антипневмококковых антител (анти-SPP IgG к *Streptococcus pneumoniae* через 4 нед после вакцинации. Дополнительно оценивали частоту инфекционных событий до и после вакцинации, а также изменение содержания высокочувствительного С-реактивного белка, белка S100, течение поствакцинального периода. **Результаты.** В исследование были включены 125 детей. Через 4 нед после вакцинации защитный уровень анти-SPP IgG был установлен у 21 (84%) пациента в 1-й, 23 (92%) — во 2-й, 22 (88%) — в 3-й, 24 (96%) — в 4-й и 5-й группах ($p = 1,0$). Увеличения концентрации белка S100 и высокочувствительного С-реактивного белка после вакцинации не отмечено. Эпизодов обострения ЮИА не зафиксировано ни у одного больного. После иммунизации общее число инфекционных событий сократилось во всех наблюдаемых группах ($p \leq 0,001$). Серьезные нежелательные явления в ходе исследования не зарегистрированы. **Заключение.** Вакцинация 13-валентной ПКВ детей с ЮИА высокоэффективна и не сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, 13-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, метотрексат, этанерцепт.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Солошенко М. А., Мамутова А. В., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е., Зубкова И. В., Калюжная Т. А., Шахтактинская Ф. Ч., Гайворонская А. Г., Броева М. И., Федосеенко М. В. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 493–501. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое иммуноагрессивное воспалительное заболевание, которое при отсутствии лечения приводит к необратимому повреждению суставов [1]. Пациенты с ЮИА имеют повышенный риск развития инфекций [2–5], обусловленный иммунологической дисфункцией, воздействием мощных иммунодепрессантов и активностью болезни [6–8]. Результаты исследований демонстрируют, что противоревматические препараты, применяемые для лечения ЮИА, увеличивают

риск развития инфекционных заболеваний [8, 9]. При использовании метотрексата и других иммунодепрессантов повышается риск развития не только гепатотоксичности, нейтро- и/или лимфопении, но и пневмоний, особенно часто — в течение первого года лечения [10]. Ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α повышают риск развития бактериальных, грибковых и оппортунистических инфекций [10]. Приблизительно половина всех инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ЮИА связана с поражением дыхательных путей [11, 12].

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является наиболее частым этиологическим фактором пневмоний в детском возрасте, именно с ним связывают до 50% случаев этого заболевания [13, 14]. Кроме того, имеются данные о том, что более высокая смертность среди пациентов, получающих ингибиторы TNF α , является следствием пневмококковых инфекций [2].

Пневмококковая инфекция — это заболевание, предотвращаемое вакцинацией. Полисахаридные капсульные серотипы *S. pneumoniae* являются факторами вирулентности, ответственными за инвазивные инфекции [15]. Эта бактерия имеет более 90 серотипов. У людей около 25–30 серотипов отвечают за 90% инвазивных инфекционных случаев [15]. Эффективность пневмококковых вакцин зависит от охвата наиболее распространенных серотипов, а также от их иммуногенности [15, 16]. Распространенность серотипов варьирует в зависимости от возраста, хронических заболеваний, географического региона, введения пневмококковых вакцин и использования антибиотиков [16]. Учитывая проблемы, связанные с инфекцией, развивающейся на фоне терапии иммунодепрессантами, руководства по лечению ревматических болезней рекомендуют рутинное использование пневмококковых вакцин у пациентов с ослабленным иммунитетом [17]. Однако вакцинация детей (например, против пневмококка), страдающих ЮИА, проводится относительно редко по сравнению с общей популяцией [18–20]. Частично это объясняется неопределенностью профиля безопасности и эффективности вакцин у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [21, 22].

Предварительные результаты нашего исследования были опубликованы ранее [23].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) у детей с ЮИА без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 18 лет с ЮИА без системных проявлений;
- фаза ремиссии или обострения ЮИА;
- терапия ЮИА с применением метотрексата или этанерцепта;
- наличие в анамнезе не менее 2 случаев острых инфекций за 6 мес до вакцинации.

Диагноз ЮИА без системных проявлений устанавливали в соответствии с критериями EULAR (2011) [24], ремиссию ЮИА — в соответствии с критериями C. Wallace [20].

Критерии не включения:

- непереносимость компонентов вакцины в анамнезе;
- симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности;
- пневмококковая вакцинация в предыдущие 3 года;
- наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей.

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatiana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Ksenia B. Isaeva¹, Margarita A. Soloshenko¹, Anna V. Mamutova¹, Nikolay A. Mayansky¹, Natalia E. Tkachenko¹, Irina V. Zubkova¹, Tatiana A. Kaluzhnaya¹, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya¹, Anna G. Gayvoronskaya¹, Marika I. Broeva¹, Marina V. Fedoseenko¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Immunization With a Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: a Prospective Study

Background. Patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) have an increased risk of being infected. Approximately half of all serious infections in children with JIA are associated with airway involvement. **Objective.** Our aim was to study the efficacy and safety of the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (PCV) in children with JIA. **Methods.** In a prospective cohort study, 5 groups were formed: children with JIA in the remission phase on methotrexate therapy (group 1) or etanercept (group 2), with JIA in the active phase prior to the appointment of methotrexate (group 3) or etanercept (group 4), control group (conditionally healthy children). 0.5 ml of the 13-valent PCV was administered once subcutaneously during therapy in patients in the remission phase or 3 weeks before the appointment of methotrexate or etanercept in patients in the active phase. The main study outcome was the proportion of patients with a protective (≥ 40 mg/L) level of specific anti-pneumococcal antibodies (anti-SPP) IgG to *Streptococcus pneumoniae* 4 weeks after vaccination. In addition, we assessed the incidence of infectious events before and after vaccination as well as changes in the content of a high-sensitivity C-reactive protein, S100 protein, and post-vaccination period. **Results.** The study included 125 children. Four weeks after vaccination, the protective level of anti-SPP IgG was established in 21 (84%) patients in the 1st, 23 (92%) in the 2nd, 22 (88%) in the 3rd, 24 (96%) in the 4th and 5th groups ($p=1.0$). Increase in the concentration of S100 protein and high-sensitivity C-reactive protein after vaccination was not noted. JIA exacerbation episodes were not recorded in any patient. After immunization, the total number of infectious events decreased in all observed groups ($p \leq 0.001$). Serious adverse events were not registered during the study. **Conclusion.** Vaccination with the 13-valent PCV in children with JIA is highly effective and is not accompanied by the development of serious adverse events.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, vaccination, pneumococcal 13-valent polysaccharide vaccine, methotrexate, etanercept.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Denisova Rina V., Isaeva Ksenia B., Soloshenko Margarita A., Mamutova Anna V., Mayansky Nikolay A., Tkachenko Natalia E., Zubkova Irina V., Kaluzhnaya Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Gayvoronskaya Anna G., Broeva Marika I., Fedoseenko Marina V. Immunization With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: a Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 493–501. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822)

В контрольную группу включили условно здоровых детей, которым проводилась профилактическая вакцинация.

Таким образом, были сформированы 5 групп: дети с ЮИА в стадии ремиссии, получающие метотрексат или этанерцепт (группа 1 и группа 2); пациенты с ЮИА в активной стадии до назначения метотрексата (группа 3) или этанерцепта (группа 4), группа условно здоровых детей (контрольная группа).

Условия проведения

Исследование проводилось в период с апреля 2015 по май 2017 г. на базе специализированного ревматологического отделения Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (далее — НМИЦ здоровья детей, Москва).

Вакцинация

Вакцинация 13-валентной ПКВ (Pfizer, США) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне терапии основного заболевания метотрексатом или этанерцептом (у больных в стадии ремиссии), либо за 3 нед до назначения метотрексата/этанерцепта (у пациентов в стадии активного заболевания) [20].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность вакцинации оценивали по динамике содержания сывороточных анти-SPP IgG к капсульному полисахариду пневмококка и доле больных с уровнем анти-SPP IgG ≥ 40 мг/л (условно защитный уровень для здоровых [24]) через 4 нед после вакцинации.

Дополнительные исходы исследования

Влияние вакцинации на активность ЮИА оценивали по динамике лабораторных и клинических показателей через 4 нед после вакцинации в сравнении с исходными значениями; принимали во внимание любые изменения от исходного уровня. Анализировали:

- концентрацию белка S100 в сыворотке крови;
- концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови;
- число суставов с активным артритом. Также оценивали:
- динамику суммарной частоты случаев инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей;
- число нежелательных явлений.

Методы регистрации исходов

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей. Образцы крови собирали до и через 4 нед после вакцинации в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Сыворотку крови хранили при температуре -80°C .

Концентрацию анти-SPP IgG к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора VacciZyme TM Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (Binding Site Group Ltd, Великобритания). Нижний порог чувствительности теста равен 0,62 мг/л.

Уровень белка S100 определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора Buhlmann MRP8/14 ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). Диапазон анализа концентрации составляет 0,2–24 мкг/мл. Концентрацию белка в образцах ниже порога чувствительности теста при анализе данных обозначали

как 0,1 мкг/мл, концентрацию выше порога чувствительности вычисляли по формуле, составляя пропорцию с оптической плотностью. За нормальные принимали значения от 1,7 до 6,6 мг/мл [25].

Концентрацию высокочувствительного СРБ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay Test Kit (Biomera Inc., США). Нормальными считали значения показателя от 0 до 5 мг/л. Для образцов с концентрацией СРБ ниже порога чувствительности теста (0,2 мг/л) указывали значение 0,1 мг/л.

Клинические показатели

Активный артрит устанавливали при наличии припухших суставов и/или суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, при длительной утренней скованности. Подсчитывали число суставов с активным артритом.

Анализировали частоту случаев инфекций ЛОР-органов (отиты, риниты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхиты) в течение 6 мес до (ретроспективная фаза) и 6 мес после (проспективная фаза) вакцинации. Информацию получали путем опроса родителей, изучения медицинской документации.

Оценка нежелательных явлений проводилась врачом в течение 3 нед после вакцинации.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 1 от 23.01.2015 г.). Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием.

Статистический анализ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета программы STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Для 3 и более независимых выборок применяли непараметрический критерий Friedman ANOVA (анализ количественных показателей). Для попарного сравнения независимых выборок использовали тест Манна–Уитни. Для сравнения двух связанных выборок (значения до-после) применяли тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 125 пациентов, из них 100 (58% — девочки) с ЮИА без системных проявлений: 50 детей с активной стадией заболевания, 50 — в стадии ремиссии. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — дети с ЮИА, находящиеся в ремиссии заболевания, получавшие метотрексат; 2-я группа — больные с ЮИА, находящиеся в ремиссии заболевания, получавшие этанерцепт; 3-ю и 4-ю группы составили пациенты с ЮИА, находившиеся в обострении заболевания, которым после вакцинации была инициирована терапия метотрексатом (3-я группа) или этанерцептом (4-я группа); 25 условно здоровых детей вошли в контрольную группу.

Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 1,5 до 15 лет, длительность

болезни — от 6 до 36 мес. По демографическим характеристикам (пол, возраст) группы были сопоставимы (табл. 1). У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован ЮИА без системных проявлений: олигоартрит — у 52 и 36%, полиартрит — у 48 и 64% пациентов 1-й и 2-й группы соответственно; активный олигоартрит — у 28 и 24%, активный полиартрит — у 72 и 76% пациентов 3-й и 4-й группы соответственно. 1/3 детей — 31/100 (31%) — заболели в раннем (от 1 до 5 лет) возрасте, 1/2 — 48/100 (48%) — в возрасте от 5 до 10, 21/100 (21%) — в возрасте от 10 до 16 лет. Длительность болезни у пациентов групп 1 и 2 была значимо больше, чем у детей 3-й и 4-й групп (см. табл. 1).

В группе больных ЮИА в стадии ремиссии 25 детей получали метотрексат, 25 — этанерцепт. Медиана длительности терапии метотрексатом составила 11 (8; 14), этанерцептом — 12 (8; 15) мес. Медиана длительности ремиссии в 1-й группе была равна 12 (10; 17), во 2-й — 15 (12; 18) мес.

У пациентов, находившихся в ремиссии заболевания (1-я и 2-я группы), активности суставного синдрома не зарегистрировано, функция суставов и лабораторные показатели соответствовали нормальным значениям (табл. 2). В 3-ю и 4-ю группы были включены пациенты, ранее не получавшие иммунодепрессанты и/или генно-инженерные биологические препараты и находившиеся в стадии обострения заболевания. У пациентов

Таблица 1. Демографическая характеристика детей с ЮИА, включенных в исследование

Table 1. Demographic profile of children with JIA included in the study

Показатель Ме (25; 75) (min; max)	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение до МТ n = 25	4-я группа Обострение до ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25	p
Мальчики, абс. (%)	14 (56)	13 (52)	10 (40)	9 (36)	11 (44)	0,513
Возраст, лет	6 (4; 7) (3; 12)	6 (5; 10) (2; 15)	6 (4; 9) (1; 14)	6 (4; 8) (2; 11)	8 (4; 10)	0,628
Возраст дебюта болезни, лет	4 (3; 6) (1; 10)	5 (3; 8) (1; 14)	6 (4; 9) (1; 14)	6 (4; 8) (2; 11)	-	0,457
Длительность болезни, мес	14 (10; 17) (6; 36)	15 (12; 18) (8; 25)	3 (2; 4) (2; 7)	4 (3; 5) (2; 6)	-	0,001
Длительность терапии, мес	11 (8; 14) (6; 30)	12 (8; 15) (6; 23)	-	-	-	0,734

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, до проведения иммунизации 13-валентной пневмококковой вакциной

Table 2. Clinical profile of patients with JIA without systemic manifestations included in the study before immunization with a pneumococcal 13-valent vaccine

Показатель Ме (25; 75) (min; max)	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение до МТ n = 25	4-я группа Обострение до ЭТА n = 25	p
Олигоартрикулярный ЮИА, абс. (%)	12 (48)	16 (64)	18 (72)	19 (76)	0,043
Полиартрикулярный ЮИА, абс. (%)	13 (52)	9 (36)	7 (28)	6 (24)	
Число болезненных суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	3 (1; 4) (1; 7)	0,751
Число припухших суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	3 (1; 4) (1; 7)	0,751
Число суставов с активным артритом	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	3 (1; 4) (1; 7)	0,751
Число суставов с нарушением функции	0 (0; 3) (0; 3)	0 (0; 2) (0; 2)	3 (2; 5) (1; 7)	3 (2; 4) (1; 7)	0,418
Длительность утренней скованности, мин	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	15 (10; 30) (10; 60)	20 (15; 30) (10; 90)	0,500
СОЭ, мм/ч (норма до 15)	4 (3; 6) (2; 15)	7 (4; 10) (2; 14)	16 (14; 21) (10; 32)	21 (17; 27) (10; 36)	0,001
СРБ высокочувствительный, мг/л (норма до 5)	1 (1; 2) (0,1; 3)	0,13 (0,1; 1,0)	3 (1; 6)	3 (1,0; 6,0)	0,001

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

этих групп отмечались утренняя скованность, активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение показателей СОЭ и высокочувствительного СРБ (см. табл. 2).

Основные результаты исследования

До проведения вакцинации ПКВ13 сывороточный уровень анти-SPP IgG у детей всех групп значимо не отличался (табл. 3). Через 4 нед после иммунизации концентрация анти-SPP IgG в сыворотке крови значимо повысилась у всех детей, включенных в исследование. Защитный уровень анти-SPP IgG (≥ 40 мг/л) через 4 нед после вакцинации был зафиксирован у 21 (84%) и 23 (92%) пациентов в стадии ремиссии, получавших метотрексат или этанерцепт соответственно (1-я и 2-я группы), и у 22 (88%) и 24 (96%) больных в стадии обострения (3-я и 4-я группы), а также у 24 (96%) детей контрольной группы.

Уровень вакцинального ответа у пациентов с ЮИА, получавших и не получавших противоревматические препараты, и у детей контрольной группы значимо не раз-

личался (см. табл. 3). Наименьший титр анти-SPP IgG был зафиксирован у пациентов 1-й группы, которые длительно получали метотрексат, однако значимой эта разница была только при сравнении с показателями больных 4-й группы (см. табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Лабораторные показатели активности заболевания (табл. 4)

Анализ влияния иммунизации ПКВ13 на предикторы обострения/повышения активности ЮИА показал, что сывороточный уровень высокочувствительного СРБ до иммунизации у пациентов 1-й и 2-й групп соответствовал нормальным значениям, а у 32 и 28% пациентов 3-й и 4-й групп был повышен. Через 4 нед после вакцинации у пациентов 1-й и 2-й групп анализируемый показатель значимо не изменился, в 3-й и 4-й группах наблюдалось его снижение до нормальных значений (см. табл. 4).

Содержание белка S100 до вакцинации было нормальным во всех группах, однако у пациентов 3-й и

Таблица 3. Уровень сывороточных анти-SPP IgG в сыворотке крови у детей с ЮИА без системных проявлений до и через 4 нед после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

Table 3. The level of serum anti-SPP IgG in the blood serum of children with JIA before and 4 weeks after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine

Показатель Ме (25; 75)	Уровень сывороточных анти-SPP IgG, мг/л				
	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25
Исходно	22,0 (14,1; 35,3)	20,1 (16,5; 33,6)	15,9 (12,8; 45,5)	14,3 (7,0; 19,7)	19,9 (13,5; 27,6)
Через 4 нед	59,1 [#] (45,5; 84,4)	86,2 (48,6; 152,0)	70,4 (53,3; 148,0)	84,1 (65,0; 170,0)	71,5 (53,2; 185,0)
Результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание. [#] — различие между 1-й и 4-й группами, $p = 0,022$. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. [#] — difference between the 1st and 4th group, $p = 0.022$. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

Таблица 4. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у детей с ЮИА без системных проявлений до и через 4 нед после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

Table 4. High-sensitivity C-reactive protein concentration in the blood serum of children with JIA before and 4 weeks after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine

Показатель Ме (25; 75), мг/л	Содержание высокочувствительного СРБ				
	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25
Исходно	1 (1; 2)	0,13 (0,1; 1,0)	3 (1; 6) ^{#Δ}	3 (1,0; 6,0) ^{&∞}	2 (1,0; 2,0)
Через 4 нед	1 (0,11; 2,0)	0,1 (0,1; 1,0)	1 (0,1; 2,0)*	1 (0,1; 2,0)*	0,1 (0,1; 1,0)
Результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), p*	0,451	0,543	0,001	0,001	0,352

Примечание. * — результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), $p = 0,001$. [#] — результаты сравнения 1-й и 3-й групп, $p = 0,008$. ^Δ — результаты сравнения 2-й и 3-й групп, $p = 0,001$. [&] — результаты сравнения 1-й и 4-й групп, $p = 0,002$.

[∞] — результаты сравнения 2-й и 4-й групп, $p = 0,001$. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.

Note. * — the intra-group comparison results (before-after values for each group), $p = 0.001$. [#] — comparison results of the 1st and 3rd groups, $p = 0.008$. ^Δ — comparison results of the 2nd and 3rd groups, $p = 0.001$. [&] — comparison results of the 1st and 4th groups, $p = 0.002$.

[∞] — comparison results of the 2nd and 4th groups, $p = 0.001$. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

4-й групп оно было значимо выше в пределах референсных значений (табл. 5).

Клинические показатели активности заболевания

Обострения/повышения активности ЮИА не зарегистрировано ни в одном случае. О чем свидетельствует отсутствие отрицательной динамики со стороны клинических показателей активности (суставы с активным артритом,

длительность утренней скованности) во всех группах пациентов с ЮИА (табл. 6).

Клиническое течение поствакцинального периода

В нашем исследовании поствакцинальный период протекал бессимптомно у 80 и 72% детей 1-й и 2-й групп и у 76 и 80% детей 3-й и 4-й групп, соответственно (рис.). Наиболее часто в поствакцинальном периоде

Таблица 5. Концентрация белка S100 у детей с ЮИА без системных проявлений до и после иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной

Table 5. S100 protein concentration in children with JIA before and after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine

Показатель Ме (25; 75), мг/л	Содержание белка S100				
	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25	Контрольная группа (условно здоровые дети) n = 25
Исходно	0,85 (0,41; 2,78)	1,19 (0,39; 3,51)	5,73 ^{#Δ} (3,21; 8,96)	5,69 ^{&∞} (4,72; 8,90)	0,63 (0,52; 0,96)
Через 4 нед	0,59 (0,42; 1,13)	0,78 (0,44; 1,86)	1,30* (0,40; 3,49)	0,62* (0,40; 2,81)	0,42 (0,31; 0,60)
Результаты внутригруппового сравнения (значения до-после для каждой группы), p	0,146	0,067	0,001	0,001	0,054

Примечание. # — результаты сравнения 1-й и 3-й групп, $p = 0,001$. Δ — результаты сравнения 2-й и 3-й групп, $p = 0,023$. & — результаты сравнения 1-й и 4-й групп, $p = 0,001$. ∞ — результаты сравнения 2-й и 4-й групп, $p = 0,031$. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт.
 Note. # — comparison results of the 1st and 3rd groups, $p = 0,001$. Δ — comparison results of the 2nd and 3rd groups, $p = 0,023$. & — comparison results of the 1st and 4th groups, $p = 0,001$. ∞ — comparison results of the 2nd and 4th groups, $p = 0,031$. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept.

Таблица 6. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, до и после проведения иммунизации 13-валентной пневмококковой вакциной

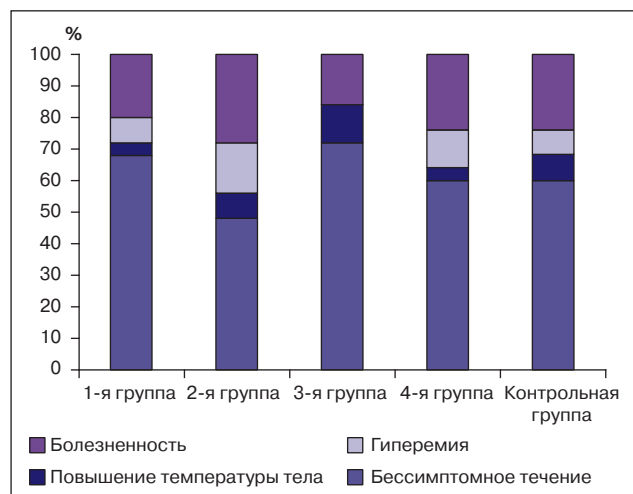
Table 6. Clinical profile of patients with JIA without systemic manifestations included in the study before and after immunization with a pneumococcal 13-valent vaccine

Показатель Ме (25; 75) (min; max)	1-я группа Ремиссия, МТ n = 25		2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25		3-я группа Обострение до МТ n = 25		4-я группа Обострение до ЭТА n = 25	
	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
Число болезненных суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (1; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Число припухших суставов	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (1; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Число суставов с активным артритом	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	2 (1; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (1; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Число суставов с нарушением функции	0 (0; 3) (0; 3)	0 (0; 3) (0; 3)	0 (0; 2) (0; 2)	0 (0; 2) (0; 2)	3 (2; 5) (1; 7)	1 (1; 2) (1; 3)	3 (2; 4) (1; 7)	1 (0; 2) (1; 4)
Длительность утренней скованности, мин	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	0 (0; 0) (0; 0)	15 (10; 30) (10; 60)	15 (10; 20)* (10; 40)	20 (15; 30) (10; 90)	15 (15; 30) [∞] (10; 45)
СОЭ, мм/ч (норма до 15)	4 (3; 6) (2; 15)	4 (2; 6) (2; 10)	7 (4; 10) (2; 14)	4 (3; 6) (2; 8)	16 (14; 21) (10; 32)	8 (4; 12) [#] (4; 20)	21 (17; 27) (10; 36)	12 (8; 16) ^{&} (2; 26)

Примечание. * — сравнение до и после вакцинации, $p = 0,002$. ∞ — сравнение до и после вакцинации, $p = 0,011$. # — сравнение до и после вакцинации, $p = 0,001$. & — сравнение до и после вакцинации, $p = 0,001$. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
 Note. * — comparison before and after vaccination, $p = 0,002$. ∞ — comparison before and after vaccination, $p = 0,011$. # — comparison before and after vaccination, $p = 0,001$. & — comparison before and after vaccination, $p = 0,001$. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

Рис. Течение вакцинального периода у пациентов с ЮИА без системных проявлений после иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

Fig. The vaccine period course in patients with JIA after immunization with the pneumococcal 13-valent conjugate vaccine



наблюдались болезненность и гиперемия в месте инъекции, реже — повышение температуры тела (см. рис.). Поствакцинальные реакции не требовали терапевтического вмешательства и купировались самостоятельно.

Инфекции дыхательных путей до и после вакцинации детей с ЮИА

До вакцинации у пациентов, получавших метотрексат или этанерцепт, медиана числа инфекционных событий составила 3 (2; 4). Через 6 мес после иммунизации частота инфекционных нежелательных явлений значимо снизилась; аналогичная динамика наблюдалась у пациентов 3-й и 4-й групп (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

После однократной дозы ПКВ13 практически у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось достижение защитного уровня анти-SPP IgG вне зависимости от клинической фазы ЮИА (ремиссия или обострение). У пациентов, длительно получавших метотрексат, отмечено некоторое снижение антителопродукции по сравнению с остальными группами, однако эта разница была недостоверна.

Обсуждение основного результата исследования

Опыт введения пневмококковой вакцины у различных групп иммунокомпрометированных детей (с асплениями, ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов/гемопозитических стволовых клеток, хронической почечной болезнью) показал, что вакцинация вызывает значительное увеличение титра антипневмококковых антител против большинства серотипов, и вакцинальный ответ варьирует от 30 до 68% [14–16]. Результаты вакцинации пациентов с ЮИА 13-валентной ПКВ в нашем исследовании согласуются с данными других авторов [14–16], а двукратное увеличение начального титра антител может трактоваться как достижение адекватного иммунного ответа у пациентов с ювенильным артритом [17–19].

Число исследований, посвященных изучению иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин у пациентов с ЮИА, получающих ингибиторы TNF α , ограничено. О. Elkaat и соавт. [9] были первыми, кто оценил влияние ингибиторов TNF α на иммуногенность ПКВ23 у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Они установили, что у больных ревматоидным артритом, получавших ингибиторы TNF α в сочетании с метотрексатом или в качестве монотерапии, иммунный ответ на вакцинацию был ниже, чем у пациентов, которые лечились только метотрексатом. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что вакцинировать больных ревматоидным артритом необходимо до инициации терапии ингибиторами TNF α [9].

В нашем исследовании были получены обратные результаты. Наименьший уровень антипневмококковых антител после вакцинации ПКВ13 был зафиксирован у пациентов с ЮИА, получавших метотрексат до иммунизации, как в сравнении с больными, лечившимися этанерцептом, и пациентами в активной стадии болезни до назначения иммунодепрессантов или генно-инженерных биологических препаратов, так и с детьми контрольной группы. Наши данные совпадают с результатами, полученными в исследовании М. Kapetanovic и соавт., результаты которого показали, что у пациентов, лечившихся ингибиторами TNF α , среднегеометрическое отношение антител до и после вакцинации не отличалось от значения в контрольной группе [21]. У пациентов, получавших метотрексат или его комбинацию с ингибитором TNF α , отмечалось снижение уровня вакцинального ответа по сравнению с контрольной группой.

Адекватный иммунный ответ коррелировал со статистически значимым уменьшением частоты инфекционных событий после вакцинации ПКВ13 [17–19].

Таблица 7. Динамика числа инфекционных событий у пациентов с ЮИА без системных проявлений до и после иммунизации 13-валентной конъюгированной вакциной

Table 7. Dynamics of the number of infectious events in patients with JIA before and after immunization with a 13-valent conjugate vaccine

Частота		1-я группа Ремиссия, МТ n = 25	2-я группа Ремиссия, ЭТА n = 25	3-я группа Обострение, МТ n = 25	4-я группа Обострение, ЭТА n = 25
ОРИ Me (25; 75), (min; max)	за 6 мес до вакцинации	3 (2; 4) (2; 5)	3 (2; 4) (2,4)	2 (1; 3) (1; 4)	2 (1; 3) (1; 4)
	6 мес после вакцинации	1 (0; 1)* 1 (0; 2)	1 (0; 1) * 1 (0; 2)	0 (0; 1)* 1 (0; 2)	0 (0; 1)* 1 (0; 1)

Примечание. * — результаты внутригруппового сравнения до вакцинации и через 6 мес после, $p = 0,001$. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ЭТА — этанерцепт, ОРИ — острая респираторная инфекция.

Note. * — the intra-group comparison results before vaccination and 6 months after, $p = 0.001$. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, МТ — methotrexate, ЭТА — etanercept, ОРИ — acute respiratory infection.

Большое внимание в нашем исследовании уделялось безопасности вакцинации ПКВ13, ее влиянию на клинические и лабораторные показатели активности, а также предикторы обострения/повышения активности заболевания (высокочувствительный СРБ и белок S100) у детей с ЮИА как в ремиссии заболевания, так и в его активной фазе. Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о безопасности вакцины, отсутствии серьезных нежелательных явлений, а также обострений заболевания или повышения активности болезни у всей когорты пациентов с ЮИА. Наши данные согласуются с результатами других исследований, которые также не подтверждают наличия ассоциации между вакцинацией и рецидивом/обострением заболевания [26, 27]. Ни у одного из наших пациентов не отмечено ни развития пневмонии, ни симптомов инвазивной пневмококковой болезни в течение всего периода наблюдения.

Ограничения исследования

Необходима оценка напряженности иммунитета в направлении отдельно взятых серотипов пневмококка. Предполагается изучение данных на большом объеме выборки для получения более точных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПКВ13 можно считать безопасной и иммуногенной вакциной для детей с ЮИА, как находящихся в стадии ремиссии на фоне лечения метотрексатом и ингибитором TNF α этанерцептом, так и тех, кто находится в обострении заболевания до назначения иммунодепрессанта и генно-инженерного биологического препарата. Более низкий профиль ответа обнаружен у пациентов, длительно получавших метотрексат, что, вероятно, является основанием для введения второй дозы вакцины с целью завершения иммунизации этой категории пациентов. Дальнейшие исследования относительно продолжительности защиты и полезности бустерных доз с ПКВ13 необходимы для того, чтобы определить оптимальные графики вакцинации для детей с ЮИА, длительно получающих иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094–1108. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60826-4.
2. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):350–357. doi: 10.1093/rheumatology/kel253.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–2293. doi: 10.1002/art.10524.
4. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387–393. doi: 10.1002/art.23112.
5. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка».

FINANCING SOURCE

The study was carried out with the financial support of the organization «League for Clinical Research Assistance and Protection of the Rights of Participants in the Pharmaceutical Market».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

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

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

М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, А. В. Мамутова, Н. А. Маянский, Н. Е. Ткаченко, И. В. Зубкова, Т. А. Калюжная, Ф. Ч. Шахтахтинская, А. Г. Гайворонская, М. И. Броева, М. В. Федосеенко подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Tatiana M. Dvoryakovskaya — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

Rina V. Denisova — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Centocor, Novartis.

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

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

М. А. Солошенко <http://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

6. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol*. 2002;39(2):121–127. doi: 10.1053/shem.2002.31918.
7. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14447–14452. doi: 10.1073/pnas.95.24.14447.
8. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(16):9203–9208. doi: 10.1073/pnas.97.16.9203.
9. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283–288. doi: 10.1053/j.semarthrit.2003.10.003.
10. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi37–43. doi: 10.1093/rheumatology/kes283.

11. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2368–2376. doi: 10.1002/art.21978.
12. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol.* 2003;30(5):958–965.
13. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax.* 2001;56(4):296–301. doi: 10.1136/thorax.56.4.296.
14. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2012;67(6):540–545. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092.
15. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):893–902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
16. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):100–121. doi: 10.1086/313608.
17. Desai SP, Turchin A, Szent-Gyorgyi LE, et al. Routinely measuring and reporting pneumococcal vaccination among immunosuppressed rheumatology outpatients: the first step in improving quality. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):366–372. doi: 10.1093/rheumatology/keq297.
18. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46(9):1459–1465. doi: 10.1086/587063.
19. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(10):1815–1827. doi: 10.1093/rheumatology/keq183.
20. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.

21. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):106–111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
22. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(4):271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754.
23. Алексеева Е.И., Солошенко М.А., Дворяковская Т.М., и др. Эффективность и безопасность иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом: предварительные результаты проспективного открытого исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2 — С. 142–147. [Alexeeva EI, Soloshenko MA, Dvoryakovskaya TM, et al. Efficacy and safety of immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis: preliminary results of a prospective open-label study. *Current pediatrics.* 2017;16(2):142–147. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1715.
24. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород; 2005. — 26 с. [Korovkina TI. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i osobennosti techeniya postvaksinal'nogo perioda u detei s revmaticheskimi zabolevaniyami, privitykh protiv pnevmokokkovoi i grippoznoi infektsii.* [dissertation abstract] N. Novgorod; 2005. 26 p. (In Russ).]
25. Приложение к набору Buhlmann MRP8/14 ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария). [Annex to the Buhlmann MRP8 / 14 kit ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Switzerland). (In Russ).]
26. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(2):325–337. doi: 10.1542/peds.2014-1079.
27. Heijstek MW, de Bruin LMO, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1704–1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193.

Из истории медицины



ЗНАМЕНИТЫЕ ПАЦИЕНТЫ: ТАН

Французский врач-терапевт Ж. Буйо был совершенно уверен, что в мозге есть центр речи, и находится он в лобных долях. Уверенность подкрепляли результаты исследований: у людей, которые при жизни не могли связно говорить, после вскрытия находили повреждения в этой области мозга. Врач даже пообещал 500 франков тому, кто найдет человека с поражением лобных долей и без проблем с речью. Однако тема никого не взволновала.

Ситуацию спас зять Буйо — Э. Обюртен. В 1861 г. он присутствовал на встрече Парижского антропологического общества, где выступали хирург Поль Брока и зоолог Луи Грасьоле. Брока утверждал, что интеллект связан с размером мозга, Грасьоле — что с его структурой, а Эрнест отстаивал точку зрения Буйо: изучать нужно не орган в целом, а функции отдельных частей.

Вскоре в хирургическое отделение больницы Бисетр, где работал Брока, поступил больной с гангреной и нарушениями речи: Луи Виктор Леборн уже 20 лет не мог выговорить ничего, кроме слова «тан», поэтому его так и прозвали — месье Тан. Интеллектуальные способности мужчины не пострадали: Тан понимал окружающих, объяснялся жестами, мог посчитать секунды или показать, сколько лет провел в больнице. Брока пригласил Обюртена осмотреть пациента. Он бросил коллеге вызов: если при вскрытии у пациента не найдут поражения лобных долей, Эрнест должен будет отказаться от своих убеждений. Вскоре Тан умер. Вскрытие показало, что Буйо был прав — лобные доли действительно пострадали.

Брока не стал делать поспешных выводов. Он наблюдал еще одного пациента с нарушениями речи, а затем несколько

лет собирал данные об аналогичных случаях, и только в 1865 г. сообщил об открытии «центра речи». И хотя Брока не был первым, именно его работы убедили ученых, что в мозге действительно есть «специализированные» участки. Правда, со временем стало ясно, что хирург ошибся: повреждения не ограничивались зоной Брока, а простирались глубже. Врач не мог об этом знать, поскольку не разрезал мозг больного, а целиком консервировал его в этаноле. Медики начали сомневаться еще в конце XIX в., и окончательно их сомнения подтвердились в 2007 г., когда мозг Тана и второго пациента Брока — Лелонга — отсканировали с помощью МРТ высокого разрешения.

И все-таки для своего времени исследования французского хирурга были крайне важны — не зря ученые говорят об «эпохах до и после» Брока. Но кто знает, когда появились бы знаменитые работы о речи, и появились бы они вообще, если бы не месье Тан.

(по материалам научно-популярного портала «Наука, техника, технологии, медицина, футурология, социальные тенденции. Новости и публикации». Доступно по <https://22century.ru/popular-science-publications/monsieur-leborgne>)

М.А. Давыдова, Г.В. Санталова, Е.Р. Стадлер, Е.С. Гасилина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования

Контактная информация:

Давыдова Мария Александровна, аспирант кафедры факультетской педиатрии СамГМУ

Адрес: 443079, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 332-16-34, e-mail: mar6412@yandex.ru

Статья поступила: 18.10.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

502

Деструктивные поражения суставов при ювенильных артритах неизбежно приводят к стойкой потере трудоспособности в зрелом возрасте. Этих последствий можно избежать при помощи ранней терапии болезни. **Цель исследования:** оценить динамику деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) у детей в зависимости от варианта базисной терапии. **Методы.** Изучали результаты лечения детей с ЮИА с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений, госпитализированных в областной клинический кардиологический диспансер. Критерии активности ЮИА на момент госпитализации: ≥ 3 суставов с активным артритом; оценка активности болезни врачом ≥ 3 баллов из 10; оценка благополучия пациентом или родителем ≥ 3 баллов из 10; назначение базисной терапии не позднее 6 мес от дебюта заболевания. Результаты лечения сравнивали в группах монотерапии метотрексатом (госпитализации с января 2008 по декабрь 2010 г.) и комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом (январь 2014 – сентябрь 2016 г.). Основным исходом терапии ЮИА считали выраженность деструкции суставов через 6, 12 и 24 мес, определенной по модифицированному методу Шарпа, а также рентгенограммам, полученным из историй болезни пациентов. **Результаты.** Группы исследования были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, возрасту дебюта ЮИА, активности болезни на момент госпитализации и исходной оценке деструкции суставов — медиана 165 (131; 187) и 162 (124; 171) ($p=0,116$). Модифицированный счет Шарпа в группе монотерапии метотрексатом был выше, чем в группе комбинированной терапии: через 6 мес — 142 (126; 163) и 87 (72; 112) ($p<0,001$), через 12 мес — 166 (121; 210) и 75 (29; 89) ($p<0,001$), через 24 мес — 165 (113; 198) и 52 (26; 73) ($p<0,001$) соответственно. При первом введении тоцилизумаба у 4 детей отмечались тошнота и боль в животе, у 3 — головная боль. **Заключение.** Базисная терапия метотрексатом и тоцилизумабом замедляет деструкцию суставов у больных ЮИА с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, тоцилизумаб, деструкция суставов, модифицированный метод Шарпа.

(Для цитирования: Давыдова М.А., Санталова Г.В., Стадлер Е.Р., Гасилина Е.С. Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 502–508. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1823)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является распространенным заболеванием, частота которого составляет от 2 до 16 случаев на 100 тыс. детей [1]. Болезнь характеризуется хроническим артритом неизвестной этиологии, длительностью не менее 6 нед и началом до 16 лет [1, 2]. Ювенильные артриты — это неоднородная группа заболеваний, проявления которых варьируют от относительно легкого воспаления одного сустава до тяжелого поражения нескольких суставов, приводящих к их деструктивным изменениям и потере трудоспособности в зрелом воз-

расте. Этих долгосрочных последствий можно избежать при помощи терапии с доказанной эффективностью в раннем периоде болезни, в период так называемого окна возможностей [3, 4].

Тактика лечения ЮИА у детей за последние десятилетия заметно изменилась, что привело к значительному снижению риска ранней инвалидизации [5]. Вместе с тем ограниченной остается эффективность терапии ЮИА по предотвращению деструктивных изменений суставов [4]. Главное свойство так называемых базисных (болезньмодифицирующих) препаратов, которое отличает их от противовоспалительных (симптоматиче-

ских) средств, — это способность влиять на прогрессирование костно-хрящевого повреждения. Однако немногие из используемых в лечении детей с ЮИА препаратов действительно способны снизить скорость суставной деструкции [6, 7].

Анализ влияния метотрексата на рентгенологическое прогрессирование ЮИА изучен в единичных исследованиях. Так, С. Wallace и соавт. отметили заживление костных эрозий у 2 больных, достигших ремиссии в результате терапии метотрексатом [8]. А. Reiff и соавт. наблюдали 15 пациентов с ЮИА, получавших метотрексат в дозах 0,4–0,75 мг/кг в неделю в течение 12 мес. Только у 2 из 5 пациентов, ответивших на терапию, сохранились признаки рентгенологического прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов, в то время как у 8 из 10 больных, не ответивших на терапию, были отмечены признаки прогрессирования. Из 5 пациентов без признаков рентгенологического прогрессирования только у 1 было зарегистрировано заживление костных эрозий [9]. В исследовании L. Harel и соавт. показано, что у 11 из 17 пациентов, получавших метотрексат в дозе 7,5–10 мг/м² в нед в течение 2,5 лет, не обнаружено увеличения числа костных эрозий [10]. Важно, что признаки рентгенологического прогрессирования ЮИА несут дополнительную информацию не только о степени тяжести болезни, но и о ее динамике на фоне лечения даже в отсутствии клинических проявлений [11, 12]. Последнее может быть использовано для повышения точности фармакоэкономической оценки терапии при ЮИА [13].

Согласно рекомендациям национальных и международных руководств по лечению ЮИА, при резистентности к метотрексату в течение 3 мес (в т.ч. и при прогрессировании деструкции суставов) рекомендуется заменить его на биологические препараты либо комбинировать

с ними [1, 6]. При этом применение метотрексата в комбинации с тоцилизумабом в течение 12 мес приводит к подавлению рентгенологического прогрессирования деструкции суставов у большего числа (81–84%) больных, чем в группе пациентов, получавших только метотрексат (67%) [14, 15]. В России опубликованы результаты единичных исследований по оценке антидеструктивных свойств метотрексата и тоцилизумаба у детей с ЮИА [16, 17]. В частности, через 1 год лечения метотрексатом (по 50 мг 1 раз/нед внутривенно в течение 6 нед с последующим пероральным приемом в дозе 12,5–15 мг/м²) отмечалось замедление прогрессирования деструкции суставов, обнаруживаемое рентгенологически. В результате 0-я степень рентгенологических изменений была зафиксирована у 4 из 16 детей, 2–3-я — у 3 пациентов [16]. В другом исследовании было отмечено, что для контроля деструкции суставов при ЮИА решающее значение имеет раннее назначение базисной терапии [17].

Целью нашего исследования было изучить динамику деструктивных изменений суставов при ЮИА у детей в зависимости от варианта базисной терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с историческим контролем.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 0–17 лет с верифицированным (согласно критериям [1]) диагнозом ЮИА;
- юношеский артрит с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений (согласно критериям [6]);

Maria A. Davydova, Galina V. Santalova, Elena R. Stadler, Elena S. Gasilina

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Dynamics of Destructive Joint Changes in Juvenile Idiopathic Arthritis in Children who Received Methotrexate or Methotrexate-Tocilizumab Combination: a Cohort Study

Background. Destructive joint damages in juvenile arthritis inevitably lead to persistent disability in adulthood. These consequences can be avoided by resorting to early therapy of the disease. **Objective.** Our aim was to assess the dynamics of destructive joint changes in juvenile idiopathic arthritis (JIA) in children, depending on a basic therapy. **Methods.** We studied the treatment results of children with systemic-onset JIA with active joint syndrome without active systemic manifestations hospitalized in the regional clinical cardiological health center. JIA activity criteria at the time of hospitalization: ≥ 3 joints with active arthritis; the assessment of the disease activity by a doctor ≥ 3 points out of 10; the assessment of wellbeing by the patient or a parent ≥ 3 points out of 10; the appointment of basic therapy no later than 6 months from the disease onset. Treatment results were compared in the groups of methotrexate (hospitalization from January 2008 to December 2010) and methotrexate + tocilizumab (January 2014 — September 2016). The main outcome of JIA therapy was the severity of joint destruction in 6, 12 and 24 months as determined by the modified Sharpe ratio according to radiographs obtained from patients' medical records. **Results.** The study groups were comparable in terms of sex and age of the patients, JIA onset age, the disease activity at the time of hospitalization, and the initial assessment of joint destruction — (median) 165 (131; 187) and 162 (124; 171) ($p = 0.116$). Under pressure of therapy, the modified Sharpe score in the group of methotrexate monotherapy was higher than in the group of combined therapy: in 6 months — 142 (126; 163) and 87 (72; 112) ($p < 0.001$); in 12 months — 166 (121; 210) and 75 (29; 89) ($p < 0.001$); in 24 months — 165 (113; 198) and 52 (26; 73) ($p < 0.001$). At the first administration of tocilizumab, 4 children had nausea and abdominal pain, and 3 children had headache. **Conclusion.** Basic therapy with methotrexate and tocilizumab inhibits the destruction of joints in patients with systemic-onset JIA with active joint syndrome without active systemic manifestations.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, tocilizumab, joint destruction, the modified Sharpe ratio.

(**For citation:** Davydova Maria A., Santalova Galina V., Stadler Elena R., Gasilina Elena S. Dynamics of Destructive Joint Changes in Juvenile Idiopathic Arthritis in Children who Received Methotrexate or Methotrexate-Tocilizumab Combination: a Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 502–508. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1823)

- длительность ЮИА не менее 12 мес;
- монотерапия метотрексатом или терапия комбинацией метотрексат + тоцилизумаб;
- активность заболевания на момент исходной оценки (до назначения базисной терапии):
 - не менее 3 суставов с активным артритом (отечность, не обусловленная деформацией, ограничение подвижности и/или боль в суставе при движении);
 - общая оценка активности заболевания врачом ≥ 3 баллов из 10;
 - общая оценка благополучия пациентом или родителем ≥ 3 баллов из 10;
 - назначение базисной терапии не позднее 6 мес от дебюта заболевания.

Критерии исключения:

- реактивный, постинфекционный артрит;
- эндокринные заболевания, требующие постоянной терапии;
- первичный иммунодефицит;
- активная или латентная туберкулезная инфекция;
- злокачественное новообразование в анамнезе;
- увеит;
- беременность и кормление грудью;
- активное заболевание желудочно-кишечного тракта;
- оппортунистическая инфекция в анамнезе;
- ВИЧ-инфекция;
- вирусный гепатит (В и С);
- любое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы.

Источники данных

Для формирования выборки по признаку базисной терапии использовали данные Регистра биологической терапии пациентов с ювенильным артритом (Самара, Россия). Из регистра брали данные пациента (ФИО, дата рождения, наименование используемого генно-инженерного биологического препарата, ГИБП). Далее по ФИО и дате рождения находили истории болезни пациентов, проходивших лечение в отделения детской кардиохирургии и детской кардиоревматологии ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (Самара, Россия). Из историй болезни извлекали анамнестическую информацию, данные о проведенном лечении ЮИА, развитии нежелательных явлений (на основании ежедневных записей лечащих врачей), рентгенограммы.

Сравниваемые группы

Эффективность и безопасность терапии ЮИА изучали в 2 независимых группах: у детей, получавших только метотрексат в период с января 2008 по декабрь 2010 г. (до регистрации тоцилизумаба в Российской Федерации), и у детей, получавших комбинацию метотрексата и ГИБП (тоцилизумаба) с января 2014 по сентябрь 2016 г.

Исходы исследования

Основным исходом терапии ЮИА считали выраженность деструкции суставов через 6, 12 и 24 мес. Дополнительно оценивали частоту наступления нежелательных явлений (каждые 6 мес от начала терапии в течение 24 мес), в числе которых учитывали головную боль, случаи инфекции верхних дыхательных путей (кашель, фарингит, ринит), тошноту, диарею, рвоту, боль в животе, потерю аппетита, боль в ротоглотке, появление сыпи.

Методы регистрации исходов

Оценку деструктивного поражения суставов осуществляли самостоятельно с использованием рентгенограмм, полученных из историй болезни пациентов. Допускали отклонения в сроках выполнения рентгенологического исследования ± 2 нед от запланированных «точек» контроля эффективности терапии (6, 12 и 24 мес). Для оценки рентгенологического прогрессирования суставной деструкции использовали модифицированный метод Шарпа (модификация D. van der Heijde). Согласно данному методу, максимальный счет эрозий у одного пациента может составлять 280 баллов (кости — 160 баллов, стопы — 120 баллов), максимальный счет сужений межсуставных щелей — 168 баллов (кости — 120 баллов, стопы — 48 баллов). Максимальный общий счет (модифицированный счет Шарпа) для 1 пациента составляет 448 баллов [18]. В нашем исследовании максимальный счет эрозий для каждого сустава кисти был равен 5, для каждого сустава стопы — 10 баллам. Максимальный счет сужения межсуставной щели составил 4 балла.

Нежелательные явления, возникавшие с момента начала терапии в стационаре и каждые 6 мес в течение 24 мес, оценивали на основании записей в ежедневных дневниках лечащих врачей и историях болезни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Комитетом по биоэтике при СамГМУ (протокол № 166 от 02.12.2015 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных выполнено с указанием медианы (25-го; 75-го процентилей), их сравнение в независимых группах — с применением критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных показателей проведено с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп

В период с января 2008 по декабрь 2010 г. и с января 2014 по сентябрь 2016 г. в клинический центр были госпитализированы 240 детей с ЮИА. Эффективность и безопасность метотрексата была проанализирована у 22 детей (госпитализировались с января 2008 по декабрь 2010 г.), комбинации метотрексат + тоцилизумаб — у 16 детей (январь 2014 – сентябрь 2016 г.). Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, а также возрасту дебюта ЮИА и степени активности болезни на момент госпитализации (табл. 1).

Все больные в сравниваемых группах получали нимесулид. Доза препарата в группе комбинированной терапии была ниже, чем в группе монотерапии метотрексатом (табл. 2).

Метотрексат назначали 1 раз/нед парентерально (или внутримышечно), в начальной дозе 10 или 15 мг/м². При недостаточности эффекта (сохранение высоких лабораторных показателей активности) дозу препарата постепенно увеличивали до 20 или 25 мг/м² (последнюю применяли в 1 случае) на 1,25 мг/нед под контролем лабораторных показателей (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты). Длительность заболевания

Таблица 1. Общая характеристика больных ЮИА, получавших метотрексат или комбинацию метотрексат + тоцилизумаб (на момент госпитализации)

Table 1. General characteristics of patients with JIA who received methotrexate or methotrexate-tocilizumab combination (at the time of hospitalization)

Показатели	Метотрексат, n = 22	Метотрексат + тоцилизумаб, n = 16	p
Девочки, абс. (%)	17 (77)	10 (63)	0,471
Возраст, лет	7,9 (6,1; 9,2)	9,3 (7,8; 13,9)	0,064
Возраст дебюта ЮИА, лет	6,3 (4,1; 8,6)	6,1 (4,9; 8,0)	0,964
Степень активности ЮИА, абс. (%)			
• II	7 (32)	4 (25)	0,729
• II–III	11 (50)	10 (63)	0,520
• III	4 (18)	2 (13)	0,688

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis.

Таблица 2. Характеристика терапии детей с ЮИА, получавших метотрексат и комбинацию метотрексат + тоцилизумаб (на момент госпитализации)

Table 2. Characteristics of therapy for children with JIA who received methotrexate and methotrexate-tocilizumab combination (at the time of hospitalization)

Препарат	Метотрексат, n = 22	Метотрексат + тоцилизумаб, n = 16	p
Метотрексат, мг/м ²	16 (13; 19)	14 (12; 17)	0,018
• внутримышечно, абс. (%)	22 (100)	14 (88)*	0,171
• начальная доза 15 мг/м ² **, абс. (%)	14 (64)	9 (56)	0,743
• увеличение дозы ≥ 20 мг/м ² , абс. (%)	6 (27)	10 (63)	0,047
Тоцилизумаб, мг/кг	-	8,5 (8; 12)	-
Нимесулид, мг/кг	6,9 (3,5; 11,3)	4,0 (3,2; 6,7)	0,043

Примечание. * — 2/16 пациентов получали метотрексат подкожно, остальные пациенты — ** — получали метотрексат в дозе 10 мг/м².

Note. * — 2/16 patients received methotrexate subcutaneously. ** — The other patients received methotrexate in a dose of 10 mg/м².

Таблица 3. Изменение оценки рентгенологического прогрессирования ЮИА в течение 24 мес монотерапии (метотрексат) и комбинированной терапии (метотрексат + тоцилизумаб)

Table 3. Changes in the evaluation of radiographic progression of JIA within 24 months of monotherapy (methotrexate) and combined therapy (methotrexate + tocilizumab)

Группы	Исходно	Продолжительность лечения, мес		
		6	12	24
Метотрексат, n = 22	165 (131; 187)	142 (126; 163)	166 (121; 210)	165 (113; 198)
Метотрексат + тоцилизумаб, n = 16	162 (124; 171)	87 (72; 112)	75 (29; 89)	52 (26; 73)
p	0,166	0,001	0,001	0,001

к началу терапии метотрексатом составила 3,5 (2,8; 5,3) года, дебют ЮИА в возрасте до 3 лет был зафиксирован у 5 (23%) больных.

В группе комбинированной терапии до назначения тоцилизумаба метотрексат применяли путем внутримышечных или подкожных инъекций (см. табл. 2). Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно 1 раз в 2 нед в стартовой дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела < 30 кг (n = 6) и 8 мг/кг — пациентам с массой тела ≥ 30 кг (n = 10). Все пациенты получали препарат 1 раз в 2 нед в течение не более 2 мес (4 пациента — 1 мес, 12 человек — 2 мес). Далее на фоне отсутствия у всех пациентов системных признаков болезни интервал увеличивали до 4 нед между введениями. Инфузии осуществляли в течение 1 ч со скоростью 10 мл/ч в течение первых 15 мин, далее скорость увеличивали до 130 мл/ч в соответствии с инструкцией по применению препарата [19]. Длительность заболевания к началу терапии метотрексатом составила 2,9 (1,5; 4,1), тоцилизумабом — 4,9 (2,6; 7,3) года. Дебют ЮИА в возрасте до 3 лет имел место у 3 (19%) больных.

Основные результаты исследования

Оценка рентгенологического прогрессирования суставной деструкции (модифицированный счет Шарпа) через 6 мес терапии была выше у детей, находившихся на лечении только метотрексатом (табл. 3). Комбинированная терапия приводила к замедлению суставной деструкции на протяжении всего периода оценки, т.е. в течение 24 мес, с уменьшением модифицированного счета Шарпа к концу анализируемого периода на 40% (30; 60) в сравнении с 4% (2,5; 7,5) в группе монотерапии метотрексатом.

Нежелательные явления

В группе монотерапии метотрексатом в начале лечения на протяжении 7–10 сут у 5 человек отмечалась тошнота и потеря аппетита, купированные и не повлиявшие на лечение. В группе комбинированной терапии (метотрексат + тоцилизумаб) при первом введении тоцилизумаба у 4 детей зарегистрированы тошнота и боль в животе, у 3 — головная боль: все квалифицированы как нежелательные явления легкой степени, не огра-

ничающие лечение. При анализе записей лечащих врачей в историях болезней нежелательных явлений (включая инфекции верхних дыхательных путей) в течение 24 мес не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У детей с ЮИА с системным началом, активным суставным синдромом, без активных системных проявлений базисная терапия с использованием метотрексата и тоцилизумаба приводила к замедлению темпов рентгенологического прогрессирования деструкции суставов на протяжении 24 мес терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Одной из самых сложных и важных терапевтических задач при ЮИА является борьба с деструктивным поражением суставов, приводящим к инвалидизации детей [3]. Базисная терапия метотрексатом при ЮИА с системным началом в полной мере не обладает антидеструктивными свойствами [20], а длительное применение глюкокортикостероидов приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений.

Ведущую роль в системном воспалении при ЮИА играет интерлейкин (ИЛ) 6 — центральный цитокин, регулирующий развитие заболевания. С эффектами ИЛ 6 связано большинство проявлений системного ЮИА, как системных, так и суставных, в т. ч. и развитие остеопороза через активацию остеокластов и продукцию провоспалительных белков. ИЛ 6 сам по себе не может вызвать системного воспаления, однако это происходит, когда он образует комплекс с растворимым рецептором к ИЛ 6, что создает условия для передачи воспалительного сигнала внутрь клетки. Тоцилизумаб блокирует и растворимый, и мембранный рецептор к ИЛ 6, препятствуя, таким образом, внутриклеточному сигналу. Это первый препарат на российском рынке, который воздействует на механизм заболевания в его ключевом звене и приостанавливает его дальнейшее развитие. Результаты нескольких международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали высокую эффективность препарата для лечения как системных проявлений болезни, так и уменьшения степени деструкции суставов, а также хороший профиль безопасности препарата [21–23].

Известно, что основную роль в ранней диагностике и динамическом наблюдении пациентов, страдающих ЮИА, играют визуализирующие методы исследования. Обычное рентгенологическое исследование остается «золотым стандартом» для выявления структурного поражения суставов и нарушения костей у пациентов с ЮИА [23]. Для оценки рентгенологического прогрессирования суставной деструкции часто используют модифицированный метод Шарпа (Sharp/van der Heijde), рекомендованный Европейской антиревматической лигой (EULAR). Van der Heijde обнаружил, что наиболее часто при полиарткулярном варианте заболевания поражаются суставы рук и запястья [20, 24, 25]. Данный метод доказал свою надежность, продемонстрировал хорошую способность к обнаружению с его помощью рентгенологического прогрессирования деструкции [24, 26], а также возможность оценить влияние терапии на исход болезни [18, 27].

Образование рентгенологических эрозий у пациентов с ювенильным артритом считается объективным и надежным измерением результатов процесса болезни. Деструктивное повреждение суставов, как правило, воз-

никает в начале заболевания, и у 90% пациентов развивается в течение 2 лет от начала болезни [28].

Бесспорно, «золотым стандартом» терапии ЮИА является метотрексат, но зачастую монотерапии для предотвращения деструктивных повреждений суставов оказывается недостаточно. Для ГИБП характерны выраженный клинический эффект и доказанное замедление деструкции суставов. Кроме того, особенностью ГИБП является быстрое (нередко в течение нескольких дней) выраженное улучшение, а характерной чертой — потенцирование эффекта в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом [1, 2, 6].

В наше исследование были включены дети с ЮИА из группы риска по формированию деструктивных поражений суставов. Это были пациенты с диагнозом «ЮИА с системным началом, с активным суставным синдромом, без активных системных проявлений», длительность заболевания которых составила 12 и более месяцев. Анализ результатов комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом спустя 2 года свидетельствует о способности тормозить прогрессирование деструктивных изменений суставов у детей при ЮИА.

Как правило, лечение тоцилизумабом переносится хорошо, и большинство нежелательных явлений — легкие или средние по степени тяжести, обратимые и не ограничивающие лечения. Нежелательные явления можно подразделить на 2 группы — инфекционные и нарушения со стороны лабораторных показателей [2, 22]. Данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у больных ЮИА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, изучали в клиническом исследовании III фазы (в плацебоконтролируемом и открытом периоде последующего наблюдения). Частота всех инфекций в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, составила 344,7 случаев против 287 на 100 пациенто-лет в группе детей, получавших плацебо. В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования (часть II) общая частота инфекций оставалась на уровне 306,6 случаев на 100 пациенто-лет. В 12-недельном контролируемом периоде исследования частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 11,5 случаев на 100 пациенто-лет. В продолжающемся открытом расширенном периоде исследования частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, оставалась стабильной на уровне 11,3 случаев [1]. В нашем исследовании анализировались только инфекционные нежелательные явления, которые были расценены как легкой степени (тошнота, боль в животе, потеря аппетита, головная боль) и не повлияли на дальнейший ход лечения. Инфузионные реакции (реакции, возникавшие во время введения препарата и в течение 24 ч после введения) не зарегистрированы.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, неоднородностью возрастного состава детей с ЮИА (что могло повлиять на эффективность комбинированной терапии), сроками наблюдения (что требует продолжения исследования как с целью увеличения выборки, так и для увеличения периода наблюдения) и спецификой проведения модифицированного метода Шарпа (имеет высокую чувствительность, если оценку проводит один специалист [13, 18]). Важно отметить, что лечащие врачи, возмож-

но, не указывают клинически значимую информацию о нежелательных последствиях терапии, в частности о случаях острой респираторной инфекции. Ни одного такого события во врачебных записях зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов исследования продемонстрировал высокую эффективность комбинированной терапии метотрексатом и тоцилизумабом в отношении деструктивного поражения суставов — основного показателя результативности лечения детей с ЮИА. Необходимо также отметить, что нежелательные явления в ответ на введение тоцилизумаба были легкой степени и не повлияли на дальнейшее лечение. Однако, учитывая малую численность выборки и срок наблюдения, целесообразно продолжить исследование для более детальной оценки эффективности как комбинированной (метотрексат + тоцилизумаб), так и монотерапии (тоцилизумаб).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ювенильный артрит. Клинические рекомендации для педиатров: Детская ревматология / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 120 с. [Yuvencil'nyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov: Detskaya revmatologiya. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Paediatrician Publishers; 2013. 120 p. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9. — № 6 — С. 78–104. [Alexeeva EI, Bzarova TM. Algorithm of diagnostics and treatment of juvenile arthritis. *Current pediatrics*. 2010;9(6):78–104. (In Russ).]
3. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:51. doi: 10.1186/1546-0096-12-51.
4. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1771–1774. doi: 10.1002/art.11156.
5. Kearsley-Fleet L, McErlane F, Foster HE, et al. Effectiveness and safety of TNF inhibitors in adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open*. 2016;2(2):e000273. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000273.
6. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
7. Виноградова Н.А. Влияние комбинированной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом на суставную деструкцию при ревматоидном артрите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2004. [Vinogradova NA. Vliyaniye kombinirovannoi terapii glyukokortikosteroidami i metotrexatom na sustavnyuyu destruktivnyuyu pri revmatoidnom artrite. [dissertation abstract] Moscow; 2004. (In Russ).] Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/vliyanie-kombinirovannoi-terapii-glyukokortikosteroidami-i-metotrexatom-na-sustavnyuyu-destr>. Ссылка активна на 12.11.2017.
8. Wallace CA, Sherry DD, Mellins ED, Aiken RP. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment. *J Rheumatol*. 1993;20(1):118–122.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.А. Давыдова <https://orcid.org/0000-0003-2708-8201>

Г.В. Санталова <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>

Е.Р. Стадлер <https://orcid.org/0000-0001-9907-9385>

Е.С. Гасилина <https://orcid.org/0000-0002-9991-8430>

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

С.М. Хохлунову — д.м.н., проф., главному врачу ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за предоставление доступа к архиву.

С.Е. Шорохову — д.м.н., зав. отделением детской кардиохирургии и детской кардиоревматологии ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за предоставление возможности работы с историями болезни, архивом и регистром больных.

М.М. Мустафину — зав. рентгенологическим отделением ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» за помощь в анализе рентгенограмм.

9. Reiff A, Shaham B, Wood BP, et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(1):113–118.

10. Harel L, Wagner-Weiner L, Poznanski AK, et al. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(10):1370–1374. doi: 10.1002/art.1780361007.

11. Prieur AM, Malleson PN, Kimura Y. Systemic arthritis. In: Szer LS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. *Arthritis in children and adolescents: juvenile idiopathic arthritis*. NY, USA: Oxford University Press; 2006. pp. 210–222.

12. Szer LS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. *Arthritis in children and adolescents: juvenile idiopathic arthritis*. NY, USA: Oxford University Press; 2006. 456 p.

13. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф. Прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 3 — С. 69–74. [Vakulenko OYu, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):69–74. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2011-575.

14. 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.

15. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5. — № 3 — С. 31–39. [Rodionovskaya SR, Nikishina IP. «Methotrexate era» in children rheumatology. *Current pediatrics*. 2006;5(3):31–39. (In Russ).]

16. Матвеева Н.В., Манеров Ф.К., Котович М.М. Применение высоких доз метотрексата в лечении системных форм ревматоидного артрита у детей // Мать и дитя в Кузбассе. — 2005. — № 1 — С. 16–19. [Matveeva NV, Manerov FK, Kotovich MM. Primenenie vysokikh doz metotrexata v lechenii sistemnykh form revmatoidnogo artrita u detei. *Mat' i ditya v Kuzbase*. 2005;(1):16–19. (In Russ).]

17. Матюнова А.Е. Факторы риска деструктивных повреждений суставов у детей с ювенильным идиопатическим артритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск; 2013. [Matyunova AE. *Faktory riska destruktivnykh povrezhdenii sustavov u detei s yuvenil'nym idiopatcheskim artritom*. [dissertation abstract] Novosibirsk; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/factory-riska-destruktivnykh-povrezhdeniy-sustavov-u-detey-s-yuvenilnym-idiopatcheskim-artritom>. Ссылка активна на 12.11.2017.
18. Кричевская О.А., Горячев Д.В., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Некоторые методы оценки прогрессирования рентгенологических проявлений ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2007. — Т. 45. — № 2 — С. 56–63. [Krichevskaya OA, Goryachev DV, Smirnov AV, Erdes SF. Methods of rheumatoid arthritis radiological progression assessment. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(2):56–63. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2007-839.
19. rlsnet.ru [интернет]. Справочник «Электронная энциклопедия лекарств». Серия РЛС. 2017 [доступ от 21.11.2017]. [Spravochnik «Elektronnaya entsiklopediya lekarstv». Seriya RLS. 2017 (In Russ.)] Доступ по ссылке <https://www.rlsnet.ru/>.
20. Ravelli A. The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2008;35(4):553–557.
21. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
22. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 282 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: Geotar-Media; 2008. 282 p. (In Russ.)]
23. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):20. doi: 10.1186/s12969-017-0151-7.
24. Ravelli A, Ioseliani M, Norambuena X, et al. Adapted versions of the Sharp/van der Heijde score are reliable and valid for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3087–3095. doi: 10.1002/art.22835.
25. Horneff G, Klein A, Klotsche J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3.
26. Shepherd J, Cooper K, Harris P, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1–222. doi: 10.3310/hta20340.
27. Brennan P, Harrison B, Barrett E. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ*. 1996; 313(7055):471–476. doi: 10.1136/bmj.313.7055.471.

Из истории медицины



ДОМИНИК ЛАРРЕЙ — КЛАССИК ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ХИРУРГИИ* (8.07.1766–25.07.1842)

Доминик Ларрей получил медицинское образование в 20-летнем возрасте и был назначен судовым врачом на фрегат *Vigilante*, где получил не только уникальную возможность для научных исследований заболеваний, считавшихся тогда специфическими «морскими» (таких как цинга), но также проведения естественно-научных наблюдений за климатом, птицами и животными, обитавшими в Северной Атлантике.

В 1792 г. был призван в ряды армии и отправлен на Рейн, где войска несли большие потери. Понаблюдав за страданиями раненых воинов и действиями военных медиков, впервые в мировой практике Ларрей провел полную реор-

ганизацию эвакуации раненых с поля боя и системы их лечения, за что впоследствии получил звание «отца скорой помощи». На специальных санитарных экипажах (летучие амбулансы) — легких двухколесных повозках, запряженных двумя лошадьми, — можно было быстро добраться до поля боя, собрать раненых (этим занимались специально обученные помощники хирургов) и в полевом госпитале оказать им необходимую помощь. В дальнейшем Ларрей усовершенствовал предложенную им же систему, введя в состав амбуланса хирургов, конных и пеших санитаров.

Ларрею принадлежит метод ранних (в течение 24 ч) ампутаций при огнестрельных ранениях конечностей, позволявший выигрывать время и не допускать возникновения сепсиса, господствовавший в военно-полевой хирургии до середины XIX в., когда на смену ему пришел предложенный Н.И. Пироговым «сберегательный метод лечения».

Ларрей впервые ввел в практику военных хирургов операцию экзартикуляции в тазобедренном и плечевом суставах. Он был сторонником трепанации черепа при ранениях в голову. При нередких тогда ранениях грудной клетки использовал широкую торакотомию и производил резекцию ребер при внутриплевральном кровотечении, а при открытом пневмотораксе накладывал obturatorные повязки. Считал рациональным рассекать и дренировать раны: свежие ранения обычно промывал теплым соевым раствором, а гнойные и гнилостные раны — хлорноватистой жидкостью; был убежден, что «раздражать» раны следовало как можно меньше и потому перевязывать редко — 1 раз в 4–9 дней.

В составе наполеоновской армии Ларрей-хирург принял участие в исторической битве при Бородине. По свидетельствам очевидцев, оперировал быстро, ампутации выполнялись каждые 7 мин. Как только французская армия заняла Москву, Ларрей познакомился с продолжавшими работать городскими больницами: «Госпитали, которые привлекли мое особенное внимание, могут служить украшением самой культурной нации в мире... Залы занимают всю длину здания, в них много света, т.к. окна простираются от пола почти до самого потолка. Рамы всюду двойные... печи изразцовые. В залах находится 4 ряда кроватей, отстоящих друг от друга на такое расстояние, какое требует чистота... Московский военный госпиталь представляет собой красивейшее и обширнейшее здание, которое я когда-либо видел. Гражданские больницы, которые я также осматривал при посещении наших раненых, заслуживают не меньшего внимания. Больших больниц в Москве четыре: Шереметьевская, Голицынская, Александровская и при воспитательном доме. Кровати и все предметы содержатся в них в большой чистоте и опрятности». В больницах разместились французские госпитали, в которых наряду с французами лежали и раненые русские солдаты. Ларрей на какое-то время стал даже главным доктором Голицынской больницы, где вместе со своими помощниками оперировал раненого при Бородине артиллерийского офицера А.С. Норова, впоследствии ставшего министром народного просвещения России.

* — использованы материалы статьи М. Мирского «Классик военно-полевой хирургии». *Медицинская газета*, 12 декабря 2017 г.

Л.В. Рычкова, Ж.Г. Аюрова, А.В. Погодина, А.С. Косовцева

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования

Контактная информация:

Погодина Анна Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Статья поступила: 25.08.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Ожирение развивается в результате взаимодействия генетических и средовых факторов. Влияние средовых факторов на риск развития ожирения у детей может определяться социально обусловленными причинами. **Цель исследования:** установить факторы риска, ассоциированные с избыточным весом/ожирением у детей разных этнических групп, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. **Методы.** В поперечное исследование включили подростков в возрасте 11–17 лет. Избыточной массой тела считали значения индекса массы тела (ИМТ), превышающие 85-й перцентиль распределения для данного пола и возраста, ожирением — ИМТ $\geq$ 95-го перцентилля. Оценивали антропометрические показатели подростков и их родителей, социально-демографические характеристики, особенности раннего анамнеза, пищевого поведения и образа жизни. **Результаты.** В исследование были включены 151 представитель коренных азиатских (буряты и сойоты) этносов (девочек — 39,7%) и 118 — славянского (девочек — 42,4%) этноса. Избыточная масса тела и ожирение были выявлены у 53 (35%) и 36 (31%) подростков соответственно. Независимыми факторами риска избыточной массы тела/ожирения у подростков обеих этнических групп были ИМТ у их матерей [отношение шансов (ОШ) 1,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,3 и 1,3; 95% ДИ 1,1–1,4 соответственно]; у подростков коренных азиатских этносов редкий прием пищи (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,1–16,1), проживание в неполной семье (ОШ 4,4; 95% ДИ 1,3–14,1) и мать-домохозяйка (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,3–9,7), у подростков славянского этноса — прием пищи по ночам (ОШ 17,3; 95% ДИ 1,8–163,0). **Заключение.** Факторами риска избыточной массы тела/ожирения у сельских подростков независимо от их этнической принадлежности являются избыточная масса тела у матерей и нерегулярное питание детей. У подростков коренных азиатских этносов к числу факторов риска относятся социальные (связанные с семьей) характеристики, такие как проживание в неполных семьях и семьях с неработающими матерями.

Ключевые слова: подростки, сельские жители, ожирение, избыточная масса тела, факторы риска, Республика Бурятия, этнос.

(Для цитирования: Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В., Косовцева А.С. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 509–515. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1824)

ОБОСНОВАНИЕ

За прошедшее столетие высокая распространенность избыточной массы тела стала актуальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире: в период с 1980 по 2013 г. число взрослых с таким нарушением увеличилось на 27,5%, детей — на 47,1% [1]. В России, по результатам многоцентрового исследования, избыточный вес имеют около 20% детей, ожирение — 5% [2].

Наличие избыточного веса в детском возрасте сказывается в последующей взрослой жизни, угрожая развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, а также сахарного диабета 2-го типа, синдрома обструктивного апноэ сна, некоторых видов новообразований [3–5]. Это диктует необходимость разработки и внедрения комплексной лечебно-профилактической стратегии, включающей оценку и мониторинг веса, про-

паганду здорового образа жизни, устранение модифицируемых факторов риска.

Ожирение является мультифакториальным нарушением, развивающимся в результате сложного взаимодействия генетических и средовых факторов, приводящих к формированию дисбаланса между расходом и потреблением энергии [6]. Роль этих факторов варьирует в странах с разным экономическим уровнем развития [1, 5], а также в зависимости от типа населенного пункта (город, село) [7–9]. Имеют значение также и этнокультуральные особенности [1, 6]. Важно, что в азиатских популяциях кардиометаболические осложнения ожирения развиваются при меньшем избытке веса, чем в европейских [10]. В исследовании P. Deurenberg и соавт. было показано, что китайские подростки в Сингапуре имеют более высокий процент жира, чем подростки-европеоиды с тем же индексом массы тела (ИМТ) [11]. Связь социально-экономических, поведенческих и других факторов

риска изучали и в ряде российских исследований [12, 13]. Однако среди доступных источников мы не обнаружили работ, в которых бы выделяли факторы риска развития ожирения в сельских популяциях российских подростков разной этнической принадлежности.

Целью нашего исследования было установить факторы риска, ассоциированные с избыточной массой тела/ожирением у подростков в этнических группах, проживающих в сельских районах Республики Бурятия.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 11–17 лет;
- наличие по меньшей мере в двух поколениях родителей одной (буряты, сойоты, русские) национальности;
- постоянное с момента рождения проживание ребенка на территории данного поселения;
- наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей подростков, а также самих подростков старше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- задержка физического развития (SDS роста менее 2 для данного возраста и пола по референсным таблицам Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ);
- дефицит веса (SDS ИМТ < 5-го перцентилья).

Условия проведения

Исследование проводили с января 2015 по апрель 2016 г. на территории 9 из 15 сельских муниципальных

районов Республики Бурятия. Набор участников проводили из числа всех подростков (слепая выборка), прошедших плановый ежегодный медицинский осмотр. Исчерпывающая информация о настоящем исследовании в устной и письменной форме была доведена до родителей/законных представителей подростков на школьных собраниях. Получение доступа к персональной информации, анкетирование и антропометрические измерения стали возможными после подписания родителями/законными представителями подростков, а также подростками старше 15 лет информированного добровольного согласия на участие в данном исследовании.

Антропометрические данные

При включении в исследование измеряли линейный рост, массу тела, окружность талии, рассчитывали ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Определяли стадию полового созревания по Таннеру. Оценка роста-весовых параметров подростков проводилась с использованием референсных значений ВОЗ при помощи калькулятора AnthroPlus. Масса тела считалась избыточной при ИМТ > 85-го перцентилья распределения для данного пола и возраста, ожирение устанавливали при ИМТ $\geq$ 95-го перцентилья [6]. Для роста и ИМТ были определены значения стандартного отклонения от средних популяционных значений (standard deviation score, SDS).

Данные о росте и весе родителей были выкопированы из карт ежегодных профилактических осмотров. Избыточной считали массу тела при ИМТ в пределах 25,0–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение — $\geq$ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ [14]. Семейная отягощенность по ожирению устанавливалась при наличии заболевания по крайней мере у одного из родителей подростка.

Оценка физической активности проводилась на основании данных анкет и расценивалась как низкая в том

Ljubov V. Rychkova, Zhanna G. Ajurova, Anna V. Pogodina, Arjuna S. Kosovtseva

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Risk Factors for Obesity in Adolescents of Ethnic Groups in Rural Areas of the Republic of Buryatia: a Cross-Sectional Study

Background. Obesity develops as a result of interaction of genetic and environmental factors. The impact of environmental factors on the risk of obesity in children can be determined by socially conditioned causes. **Objective.** Our aim was to identify the risk factors associated with overweight/obesity in children of different ethnic groups living in rural areas of the Republic of Buryatia. **Methods.** The cross-sectional study included adolescents aged 11–17 years. Overweight was considered to be the body mass index (BMI) values exceeding the 85th percentile of distribution for a given sex and age, obesity was considered to be the BMI $\geq$ the 95th percentile. We assessed the anthropometric measures of adolescents and their parents, socio-demographic characteristics, features of early history, eating behaviour, and lifestyle. **Results.** The study included 151 adolescents of the indigenous Asian (girls — 39.7%) and 118 Slavic (girls — 42.4%) ethnic groups. Overweight and obesity were detected in 53 (35%) and 36 (31%) adolescents, respectively. Independent risk factors for overweight/obesity in adolescents of both ethnic groups were BMI in their mothers — odds ratio (OR) 1.2 (95% confidence interval [CI] 1.1–1.3) and 1.3 (95% CI 1.1–1.4), respectively; in adolescents of indigenous Asian ethnic groups, infrequent food intake — OR 4.2 (95% CI 1.1–16.1), living in an incomplete family — OR 4.4 (95% CI 1.3–14.1), and mother-housewife — OR 3.6 (95% CI 1.3–9.7); in adolescents of the Slavic ethnic groups — eating at night [OR 17.3 (95% CI 1.8–163.0)]. **Conclusion.** The risk factors for overweight/obesity in rural adolescents, regardless of their ethnicity, are overweight in mothers and irregular food intake of children. The risk factors for adolescents of indigenous Asian ethnic groups include social (family-related) characteristics such as living in single-parent families and families with non-working mothers.

Key words: adolescents, rural residents, obesity, overweight, risk factors, the Republic of Buryatia, ethnic groups.

(**For citation:** Rychkova Ljubov V., Ajurova Zhanna G., Pogodina Anna V., Kosovtseva Arjuna S. Risk Factors for Obesity in Adolescents of Ethnic Groups in Rural Areas of the Republic of Buryatia: a Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 509–515. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1824)

случае, если подросток не посещал занятий физкультурой в школе и не занимался в спортивных секциях, умеренная — если подросток посещал школьные уроки физкультуры и высокая — если кроме школьных занятий физкультурой подросток также занимался в спортивной секции. Также в анкетах учитывали характер, частоту и длительность физической работы по дому (колка дров, уход за скотом и т.д.).

Сведения о социально-демографических характеристиках подростка, раннем анамнезе, особенностях образа жизни и пищевого поведения были получены в ходе анкетирования родителей и подростков.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 9 от 08.10.2014).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 12.5 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки различий между группами подростков с нормальной и избыточной (включая ожирение) массой тела по непрерывным переменным (возраст, ИМТ, масса тела, окружность талии и др.) использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки различий категориальных переменных (пол, социально-демографические характеристики) использовали критерий Пирсона χ^2 . Для выявления факторов, ассоциированных с избытком массы тела/ожирением, применяли метод бинарной логистической регрессии. Первым этапом анализа было изучение связи избыточной массы тела с полом, возрастом и этапом полового созревания подростков. Затем для каждой этнической группы была построена серия первичных моделей (модель 1), в которых в качестве независимых переменных анализировали социально-демографические, анамнестические и поведенческие характеристики подростков, рассчитывая отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). В итоговой многофакторной модели (модель 2) для группы подростков коренных этносов были использованы независимые переменные, связь которых с избыточной массой тела/ожирением в первичных моделях была статистически значимой ($p < 0,05$), с поправкой по возрасту подростков и стадии полового развития по Таннеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Исследуемая выборка сформирована из 1456 подростков в возрасте 11–17 лет, прошедших ежегодный профилактический осмотр. В исследование были включены 269 подростков, в числе которых 151 представитель коренных азиатских (29 сойотов и 122 бурята) и 118 представителей славянского (русские) этносов. Избыточная масса тела была зафиксирована у 11 (7,3%) подростков азиатских и у 12 (10,2%) — славянского этносов ($p = 0,535$), ожирение — у 42 (27,8%) и 24 (20,3%)

соответственно ($p = 0,204$). Всего избыточный вес (избыточная масса тела или ожирение) был определен у 89 (33,1%) подростков.

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических и социально-демографических показателей подростков с нормальной и избыточной массой тела/ожирением разных этнических групп приведена в табл. 1–3. Особенности семейного анамнеза подростков с избыточной массой тела в обеих этнических группах были значительно более высокие ИМТ у их матерей, при том что ИМТ отцов был сопоставим. Высокая семейная отягощенность по ожирению в группе с избыточной массой тела/ожирением была подтверждена только для подростков славянского этноса. Значительно больший процент длительного (более года) грудного вскармливания в группах детей с нормальным весом отмечен в обеих этнических группах. Подростки славянского этноса с избыточным весом чаще, чем их сверстники с нормальной массой тела, указывали на нарушения режима питания: прием пищи в течение суток 5 и более раз, в том числе значительно чаще — в ночное время. В группе подростков славянского этноса с избыточной массой тела/ожирением не имели каких-либо нарушений режима приема пищи только 4 (11,1%) участника, тогда как среди подростков с нормальной массой тела — 29 (35,4%) ($p = 0,007$), в группе подростков азиатских этносов — соответственно 5 (9,4%) и 17 (17,3%) ($p = 0,188$).

Независимые предикторы избыточной массы тела

На первом этапе анализа факторов риска была показана значимая связь избыточной массы тела/ожирения с возрастом (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,5 для коренных азиатских и 0,5; 95% ДИ 0,3–0,7 для славянского этноса), а также с этапом полового созревания подростков (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,6–9 и 3,0; 95% ДИ 1,7–5,4 соответственно), но не с их полом. При коррекции с учетом пола, возраста и периода полового развития было показано (модель 1), что из всех тестируемых характеристик значимую ассоциацию со статусом веса ребенка в обеих этнических группах имел ИМТ матери (табл. 4). Нами не было показано значимых ассоциаций между особенностями раннего анамнеза подростков, уровнем их физической активности, временем, проводимым у экрана, и наличием у них избытка веса. В обеих этнических группах была показана значимая связь избыточной массы тела с нарушением суточного паттерна питания: с редкими приемами пищи у подростков коренных этносов и с едой в ночное время у русских подростков (см. табл. 4). У подростков азиатских этносов, кроме того, было показано наличие значимой связи избыточной массы тела/ожирения с такими социально-демографическими характеристиками, как проживание в неполной семье и в семье с неработающей матерью. Однако, поскольку обе эти характеристики потенциально могут быть связаны с ИМТ матерей, для данной этнической группы мы дополнительно построили итоговую модель, которая тестировала независимость связи указанных характеристик со статусом веса подростков (модель 2). В этой модели значимость указанных ассоциаций была подтверждена (см. табл. 4).

Таблица 1. Клинико-anamnestic особенности подростков разной этнической принадлежности с нормальной и избыточной массой тела/ожирением

Table 1. Clinical and anamnestic features of adolescents of different ethnicity with normal and excess body weight/obesity

Показатели	Подростки азиатских этносов		p	Подростки славянского этноса		p
	Избыточный вес*, n = 53	Нормальный вес, n = 98		Избыточный вес*, n = 36	Нормальный вес, n = 82	
ИМТ матери, кг/м ²	27,6 ± 4,7	24,4 ± 4,9	0,001	28,2 ± 5,2	23 ± 4,3	0,001
ИМТ отца, кг/м ²	26,8 ± 4,2	26,9 ± 3,4	0,947	26,6 ± 4,5	25,7 ± 3,2	0,228
Ожирение у родителей, абс. (%)	22 (42)	28 (29)	0,060	18 (50)	9 (11)	0,001
Масса тела ребенка при рождении, г:						
• < 2500	3276 ± 417	3344 ± 496	0,400	3352 ± 432	3318 ± 422	0,685
• 2500–4000	1 (2)	4 (4)	0,808	1 (3)	3 (4)	0,757
• > 4000	51 (96)	85 (87)	0,115	32 (89)	76 (93)	0,747
	1 (2)	9 (9)	0,168	3 (8)	3 (4)	0,542
Ранний (до 4 мес) перевод на искусственное вскармливание, абс. (%)	12 (23)	14 (14)	0,284	9 (25)	16 (19)	0,669
Длительность грудного вскармливания > 1 года, абс. (%)	3 (6)	25 (26)	0,006	2 (6)	26 (32)	0,005
Первый прикорм, мес	4,8 ± 1,3	4,7 ± 0,7	0,539	5,1 ± 1,4	4,9 ± 1,2	0,430
Введение прикорма после 6 мес, абс. (%)	1 (2)	2 (1)	0,585	4 (12)	4 (4)	0,400
Антропометрические характеристики						
Рост, см	163 ± 12	161 ± 9	0,320	164 ± 11	163 ± 10	0,607
SDS роста	0,3 ± 1	-0,2 ± 0,9	0,001	0,56 ± 1,2	0,09 ± 1,03	0,029
Масса тела, кг	74,8 ± 17,3	50,6 ± 7,7	0,001	76,4 ± 14,9	53,3 ± 9,6	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 4,1	19,5 ± 1,5	0,001	28,2 ± 4,4	19,8 ± 1,9	0,001
SDS ИМТ	2,2 ± 0,7	-0,09 ± 0,6	0,001	2,2 ± 0,8	-0,005 ± 0,6	0,001
Окружность талии, см	86 ± 14	64 ± 7	0,001	87 ± 12	67 ± 7	0,001
Отношение окружность талии/рост	0,5 ± 0,07	0,4 ± 0,04	0,001	0,5 ± 0,07	0,4 ± 0,04	0,001
Стадия полового созревания по Таннеру, абс. (%):						
• 1	8 (15)	25 (25)	0,203	9 (25)	16 (19)	0,669
• 2	18 (34)	35 (36)	0,971	9 (25)	33 (40)	0,166
• 3	5 (9)	19 (19)	0,173	4 (16)	23 (28)	0,075
• 4	8 (34)	7 (7)	0,203	2 (6)	2 (2)	0,757
• 5	14 (26)	11 (11)	0,030	12 (33)	8 (10)	0,003

Примечание. * — дети с избыточной массой тела (ИМТ > 85-го процентиля распределения для данного пола и возраста) и ожирением (ИМТ ≥ 95-го процентиля). ИМТ — индекс массы тела, SDS — стандартное отклонение от средних популяционных значений.

Note. * Overweight (BMI > the 85th percentile of distribution for a given sex and age) and obese (BMI ≥ the 95th percentile) children.

ИМТ (BMI) — body mass index, SDS — standard deviation of the mean population values.

Таблица 2. Особенности поведения и образа жизни подростков разной этнической принадлежности с нормальной и избыточной массой тела/ожирением

Table 2. Peculiarities of behaviour and lifestyle in adolescents of different ethnicity with normal and excess body weight/obesity

Показатели	Подростки азиатских этносов		p	Подростки славянского этноса		p
	Избыточный вес*, n = 53	Нормальный вес, n = 98		Избыточный вес*, n = 36	Нормальный вес, n = 82	
Физическая активность, абс. (%)						
• низкая	2 (4)	0	0,234	1 (3)	0	0,671
• умеренная	33 (62)	67 (68)	0,564	24 (67)	55 (67)	0,866
• высокая	18 (34)	31 (32)	0,913	11 (31)	27 (33)	0,968
Просмотр телевизора, пользование компьютером > 3 ч/сут	26 (49)	50 (51)	0,952	16 (44)	23 (28)	0,126
Кратность приема пищи (в сут), абс. (%)						
• 3–4	19 (36)	36 (37)	0,945	18 (50)	64 (78)	0,005
• < 3	7 (13)	7 (7)	0,351	0	1 (1)	0,660
• > 4	25 (47)	55 (56)	0,378	18 (50)	17 (21)	0,003
Прием пищи на ночь (после 19:00)	28 (53)	44 (45)	0,447	23 (64)	46 (56)	0,557
Прием пищи ночью	2 (4)	7 (7)	0,635	6 (17)	1 (1)	0,004

Примечание. * — дети с избыточной массой тела (ИМТ > 85-го процентиля распределения для данного пола и возраста) и ожирением (ИМТ ≥ 95-го процентиля). ИМТ — индекс массы тела.

Note. * Overweight (BMI > the 85th percentile of distribution for a given sex and age) and obese (BMI ≥ the 95th percentile) children.

ИМТ (BMI) — body mass index.

Таблица 3. Социально-демографические характеристики подростков разной этнической принадлежности с нормальной и избыточной массой тела/ожирением

Table 3. Socio-demographic characteristics of adolescents of different ethnicity with normal and excess body weight/obesity

Показатели	Подростки азиатских этносов		p	Подростки славянского этноса		p
	Избыточный вес*, n = 53	Нормальный вес, n = 98		Избыточный вес*, n = 36	Нормальный вес, n = 82	
Девочки, абс. (%)	18 (34)	42 (42,9)	0,372	14 (38,9)	36 (43,9)	0,760
Возраст, лет	13,7 ± 1,9	14,1 ± 1,8	0,203	13,9 ± 1,9	14,3 ± 1,8	0,286
Социальный статус матери, абс. (%)						
• служащая	20 (38)	50 (51)	0,164	6 (17)	23 (28)	0,276
• рабочая	13 (25)	22 (22)	0,931	18 (50)	24 (29)	0,050
• домохозяйка	20 (3/8)	26 (27)	0,214	12 (33)	33 (40)	0,513
Образование матери, абс. (%)						
• высшее	18 (34)	32 (33)	0,986	4 (11)	10 (12)	0,887
• среднее	33 (62)	65 (66)	0,749	32 (89)	72 (87)	0,887
• начальное	2 (4)	1 (1)	0,585	0	0	-
Высшее образование у родителей	23 (43)	50 (51)	0,469	6 (17)	13 (16)	0,872
Неполная семья	16 (31)	19 (19)	0,194	3 (8)	14 (17)	0,337
Возраст матери на момент рождения ребенка, лет	25,4 ± 6	25,4 ± 4,7	0,954	24,5 ± 6	24,3 ± 5,1	0,814
Возраст отца на момент рождения ребенка, лет	29 ± 6	27,3 ± 4,7	0,096	27,7 ± 8	26,9 ± 6,2	0,583

Примечание. * — дети с избыточной массой тела (ИМТ > 85-го перцентиля распределения для данного пола и возраста) и ожирением (ИМТ ≥ 95-го перцентиля). ИМТ — индекс массы тела.

Note. * Overweight (BMI > the 85th percentile of distribution for a given sex and age) and obese (BMI ≥ the 95th percentile) children. ИМТ (BMI) — body mass index.

Таблица 4. Независимые предикторы избыточной массы тела/ожирения у подростков разных этнических групп

Table 4. Independent predictors of overweight/obesity in adolescents of different ethnic groups

Показатели	Подростки азиатских этносов		Подростки славянского этноса
	Модель 1	Модель 2	Модель 1
Мать-домохозяйка	2,46 (1,01–5,97)	3,58 (1,31–9,73)	0,86 (0,36–2,36)
Неполная семья	2,86 (1,06–7,73)	4,37 (1,35–14,11)	0,52 (0,14–1,95)
ИМТ матери	1,13 (1,04–1,22)	1,16 (1,06–1,26)	1,26 (1,13–1,40)
Редкие приемы пищи	4,21 (1,10–16,13)	-	1,40 (0,62–3,14)
Еда в ночное время	0,40 (0,07–2,46)	-	17,26 (1,83–162,96)

Примечание. Модель 1 — при многофакторном анализе величину ОШ (95% ДИ) для независимой переменной рассчитывали с поправкой на пол, возраст, период полового созревания. Использование переменной «пол подростков» обосновывали результатами ранее выполненных исследований [15]. Модель 2 — при многофакторном анализе величину ОШ (95% ДИ) для независимой переменной рассчитывали с поправкой на возраст и стадию полового созревания.

Note. Model 1 — during multivariate analysis, the value of OR (95% CI) for the independent variable was calculated with allowance for sex, age, and puberty. The use of the variable «sex of adolescents» was justified by the results of previous studies [15]. Model 2 — during multivariate analysis, the values of OR (95% CI) for the independent variable was calculated with allowance for age and puberty stage.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали, что факторами, ассоциированными с избыточной массой тела/ожирением у сельских подростков в Республике Бурятия независимо от их этнической принадлежности, являются наличие избыточного веса у матерей и неоптимальное питание подростков. Кроме того, у сельских подростков коренных азиатских этносов существуют дополнительные факторы риска развития избыточной массы тела/ожирения, лежащие в сфере семьи — проживание в неполной семье и в семье с неработающей матерью.

Обсуждение основного результата исследования

Из всех исследуемых нами факторов наиболее значимые ассоциации с избыточной массой тела/ожирением у подростков обеих этнических групп имел ИМТ их матерей. Ассоциация избыточного веса и ожирения в подростковом возрасте с их очевидной семейной агрегацией показана в ряде исследований [16, 17]. Важной находкой исследования было то, что избыточный вес у подростков коррелировал с ИМТ их матерей, но не отцов. Такой же результат был получен ранее А.В. Солнцевой при обследовании минских школьников [18]. В большинстве же других исследований обнаружили значимые связи избы-

точной массы тела детей с весом обоих родителей [19]. Можно предположить, что установленная нами ассоциация во многом реализуется через преимущественную роль матери в формировании семейной среды в сельских общинах. Именно мать определяет паттерны питания и образа жизни ребенка.

Существенно, что ассоциация избыточной массы тела/ожирения с проживанием в неполной семье и наличием матери-домохозяйки была показана только для подростков коренных этносов. Эти связи подтвердили свою независимую значимость и после корректировки для ИМТ матерей подростков. Связь ожирения у детей с наличием неработающих матерей также показана в популяционном исследовании детей в Египте [20], но результаты других исследований, напротив, свидетельствуют о том, что вероятность ожирения у ребенка тем выше, чем дольше времени проводит на работе его мать [21, 22]. Что касается ассоциации ожирения с проживанием ребенка в неполной семье, то подобная связь была показана в исследовании А.В. Солнцевой и соавт. [18], а также в американском Национальном лонгитюдном исследовании молодежи (NLSY97) [23]. J. Blain и J. Barkow, объясняя ассоциацию ожирения у детей с неполной семьей, предполагают, что она может быть обусловлена социально-экономическим статусом неполной семьи, т.к. большинство таких семей относятся к низкодоходным группам населения [24]. Кроме того, проживание ребенка в неполной семье имеет ряд неблагоприятных особенностей стиля воспитания матерью-одиночкой [24].

Ассоциация избыточной массы тела/ожирения с проживанием в неполной семье подростков азиатских этносов, но не подростков в группе сравнения, может быть обусловлена наличием культурно-специфических особенностей воспитания детей. В работе В.А. Дубановой показано, что в бурятских семьях со стороны матерей преобладает гиперпротекция наряду с высокими требованиями/запретами по отношению к девочкам, а по отношению к мальчикам — требовательность в сочетании с недостатком учета потребностей ребенка [25]. Указанные особенности воспитания в семьях подростков коренных азиатских этносов в нашем исследовании могут усугублять и без того неблагоприятный психологический климат неполной семьи, провоцируя «заедание» негативных эмоций, формируя «психологическую броню» и желание приобрести «весомость» своей фигуры и потребностей.

Связь ожирения с нерегулярным питанием и неправильным распределением рациона в течение суток описана во многих исследованиях [12, 13, 15]. Мы выявили, что избыточная масса тела/ожирение у сельских подростков коренных этносов ассоциирована с редкими приемами пищи (реже 3 раз в день), а у подростков-славян — с указаниями на приемы пищи в ночное время. Результаты опросов, проведенных среди городских детей и подростков России в 2006 г., также показали, что распространенность ожирения среди детей, питающихся 1–2 раза в день, выше, чем среди детей, которые едят часто [12]. Вероятно, это связано тем фактом, что редкие приемы пищи ведут к нарушениям липидного обмена,

гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии, накоплению жира в жировых депо [26, 27], так же как и еда по ночам, в период физиологического усиления липогенеза и при отсутствии условий для расходования энергии за счет физической активности.

Ограничения исследования

Главным ограничением нашего исследования является его поперечный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных отношениях обнаруженных ассоциаций. Еще одним важным ограничением было то, что с целью увеличения мощности исследования мы объединили в одну группу подростков с избыточной массой тела и ожирением. Также в одну группу были объединены подростки двух коренных азиатских этносов — буряты и сойоты. Мы не применяли специальные технические средства для оценки рутинной физической активности подростков, и заключение об уровне их физической активности было сделано лишь на основании данных анкетирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что основным фактором, ассоциированным с избыточной массой тела/ожирением у сельских подростков в Республике Бурятия, является избыточная масса тела их матерей. Факторы низкой физической активности и повышенной медианнагрузки, по-видимому, не имеют такой же значимости у сельских школьников для развития ожирения, как для подростков, проживающих в городах. В то же время фактор нерегулярного питания свою значимость сохраняет. Кроме того, у сельских подростков коренных азиатских этносов существуют дополнительные факторы риска развития избыточной массы тела/ожирения, лежащие в сфере семьи. Это требует адресной профилактической работы с детьми из неполных семей и семей с неработающими матерями. Указанные факты важно учитывать при разработке программ первичной и вторичной профилактики основных неинфекционных заболеваний в республике Бурятия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л. В. Рычкова <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Ж. Г. Аюрова <https://orcid.org/0000-0002-9100-8360>

А. В. Погодина <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

А. С. Косовцева <https://orcid.org/0000-0002-4832-3875>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Тутельян В.Л., Батурин 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. [Tutel'yan VL, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatriia*. 2014;93(5):28–31. (In Russ).]
3. Дубровская М.И., Володина И.И., Мухина Ю.Г., Нетребенко О.К. Факторы риска развития поражений пищевода у детей с избыточной массой тела и меры профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8. — № 4 — С. 125–129. [Dubrovskaya MI, Volodina II, Mukhina YuG, Netrebenko OK. FRisk factors of esophagus lesions in children with overweight and measures of prophylaxis. *Current pediatrics*. 2009;8(4):125–129. (In Russ).]
4. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(Suppl 1):S60–65. doi: 10.1038/ijo.2009.20.
5. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):571–579. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012.
6. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity — assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709–757. doi: 10.1210/je.2016.2573.
7. Ghosh A. Rural-urban comparison in prevalence of overweight and obesity among children and adolescents of Asian Indian origin. *Asia Pac J Public Health*. 2011;23(6):928–935. doi: 10.1177/1010539511428697.
8. Befort CA, Nazir N, Perri MG. Prevalence of obesity among adults from rural and urban areas of the United States: findings from NHANES (2005–2008). *J Rural Health*. 2012;28(4):392–397. doi: 10.1111/j.1748-0361.2012.00411.x.
9. Gokler ME, Bugrul N, Metintas S, Kalyoncu C. Adolescent obesity and associated cardiovascular risk factors of rural and urban life (Eskisehir, Turkey). *Cent Eur J Public Health*. 2015;23(1):20–25. doi: 10.21101/cejph.a3958
10. Мягмарсүрэн Т. Характеристика кардиометаболического риска и его взаимосвязи с поражением миокарда, сосудов и почек среди организованного трудоспособного населения Монголии: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск; 2015. — 140 с. [Myagmarsuren T. *Kharakteristika kardiometabolicheskogo riska i ego vzaimosvyazi s porazheniem miokarda, sosudov i pochek sredi organizovannogo trudospobnogo naseleniya Mongolii*. [dissertation] Irkutsk; 2015. 140 p. (In Russ).]
11. Deurenberg P, Bhaskaran K, Lian PL. Singaporean Chinese adolescents have more subcutaneous adipose tissue than Dutch Caucasians of the same age and body mass index. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12(3):261–265.
12. 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; 3(4):30–34. (In Russ).]
13. Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Образ жизни детей и подростков с ожирением. Результаты анкетирования пациентов и их родителей // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — № 2 — С. 33–40 [Vitebskaya AV, Pisareva EA, Popovich AV. Lifestyle in children and adolescents with obesity: results of the survey of patients and their parents. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):33–40. (In Russ).] doi: 10.14341/OMET2016233-40.
14. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. [Obesity and overweight. Fact sheet (In Russ).] Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. Ссылка активна на 01.11.2017.
15. Lazzeri G, Giacchi MV, Spinelli A, et al. Overweight among students aged 11–15 years and its relationship with breakfast, area of residence and parents' education: results from the Italian HBSC 2010 cross-sectional study. *Nutr J*. 2014;13(1):69. doi: 10.1186/1475-2891-13-69.
16. Кобец Т.В., Яковенко В.В. Влияние перинатальных, постнатальных и наследственных факторов на возникновение избыточной массы тела и развитие ожирения у детей и подростков. [Kobets TV, Yakovenko VV. Vliyanie perinatal'nykh, postnatal'nykh i nasledstvennykh faktorov na vzniknovenie izbytochnoi massy tela i razvitie ozhireniya u detei i podrostkov. (In Russ).] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/v/vliyanie-perinatalnyh-postnatalnyh-i-nasledstvennyh-faktorov-na-vozniknovenie-izbytochnoy-massy-tela-i-razvitie-ozhireniya-u-detey-i>. Ссылка активна на 01.11.2017.
17. Bahreynian M, Qorbani M, Khaniabadi BM, et al. Association between obesity and parental weight status in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):111–117. doi: 10.4274/jcrpe.3790.
18. Солнцева А.В. Значение факторов семейного воспитания в формировании избыточной массы тела у детей // *Здравоохранение (Минск)*. — 2015. — № 2 — С. 56–61. [Solntseva AV. Znachenie faktorov semeinogo vospitaniya v formirovanii izbytochnoi massy tela u detei. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2015;(2):56–61. (In Russ).]
19. Wan Y, Xu R, Feng H, et al. Is parental body weight related with their children's overweight and obesity in Gao Hang Town, Shanghai? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(3):509–514. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.09.
20. Hassan NE, El-Masry SA, Farid T, Khalil A. Influence of parental and some demographic characteristics on overweight/obesity status among a sample of Egyptian children. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(3):342–347. doi: 10.3889/oamjms.2016.088
21. Thibault H, Contrand B, Saubusse E, et al. Risk factors for overweight and obesity in French adolescents: physical activity, sedentary behavior and parental characteristics. *Nutrition*. 2010;26:192–200. doi: 10.1016/j.nut.2009.03.015.
22. Hawkins SS, Cole TJ, Law C. Maternal employment and early childhood overweight: findings from UK Millennium Cohort Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(1):30–38. doi: 10.1038/sj.ijo.0803682
23. fatherhood.org [Internet]. National Fatherhood Initiative. National Longitudinal Survey of Youth [cited 18 Aug 2017]. Available from: <http://www.fatherhood.org/why-fatherhood-matters>.
24. Blain J, Barkow J. *Father involvement, reproductive strategies, and the sensitive period*. In: *Sociobiological perspectives on human development*. New York: Springer; 1988. pp. 373–396.
25. Дубанова В.А. Этнопсихологический подход к проблеме влияния стилей семейного воспитания на личностные особенности подростков // *Вестник Бурятского государственного университета*. — 2009. — № 5 — С. 119–127. [Dubanova VA. Etnopsikhologicheskii podkhod k probleme vliyaniya stilei semeinogo vospitaniya na lichnostnye osobennosti podrostkov. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009;5:119–127. (In Russ).]
26. Загоруйко М.В., Бардымова Т.П., Рычкова Л.В. Ожирение у детей и подростков // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2010. — Т. 97. — № 6 — С. 16–19. [Zagoruiko MV, Bardymova TP, Rychkova LV. Obesity in children and adolescents. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk, Russia)*. 2010;97(6):16–19. (In Russ).]
27. Павловская Е., Каганов Б., Строкова Т. Ожирение у детей и подростков — патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения. [Pavlovskaya E, Kaganov B, Strokovaya T. Ozhirenie u detei i podrostkov — patogeneticheskie mekhanizmy, klinicheskie proyavleniya, printsipy lecheniya. (In Russ).] Доступно по: <http://ijpog.org/downloads/5/12.pdf>. Ссылка активна на 01.11.2017.

О.Л. Лукоянова¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, А.В. Суржик¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Новые взгляды на понятие «пребиотики» и их влияние на организм ребенка

Контактная информация:

Лукоянова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (495) 132-26-00, e-mail: anlouk@yandex.ru

Статья поступила: 20.11.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Обнаружение большого количества олигосахаридов в грудном молоке предопределило их использование в составе детских молочных смесей. Наиболее изученным пребиотиком, имитирующим уникальные свойства олигосахаридов грудного молока, является комплекс scGOS/lcFOS. Его эффективность подтверждена в клинических исследованиях. В 2017 г. эксперты Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (ISAPP) приняли новое определение понятия «пребиотики», что значительно расширило концепцию их использования. Всемирная организация по аллергии рекомендует использовать пребиотики у детей с повышенным риском развития аллергии. Рекомендации основаны на результатах исследований влияния пребиотиков на микробиом кишечника, нарушение состава и функций которого предрасполагает к развитию аллергии. В настоящее время продолжается поиск более перспективных технологий по производству пребиотиков.

Ключевые слова: дети, грудное молоко, олигосахариды, детские молочные смеси, пребиотики, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды.

(Для цитирования: Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Суржик А.В. Новые взгляды на понятие «пребиотики» и их влияние на организм ребенка. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 516–521. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1825)

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья человека посредством модуляции его микробиома считается современной развивающейся стратегией, которая является частью целостной концепции формирования здорового образа жизни [1]. Исследования показали, что с помощью диетологического вмешательства можно оказать влияние на состав и метаболизм микробных популяций человека [2]. Более 20 лет назад класс соединений, способных «управлять»

микробиотой хозяина, стали называть пребиотиками [3]. Фруктаны (фруктоолигосахариды и инулин) и галактаны (галактоолигосахариды) полностью соответствуют этому определению в связи с их эффектами стимулировать рост *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium* spp. [4].

На сегодняшний день пребиотическая концепция расширяется в связи с современными возможностями изучения микробиома человека, получением новых знаний о его составе и обнаружением новых веществ,

Olga L. Lukoyanova¹, Tatyana E. Borovik^{1, 2}, Aleksandra V. Surzhik¹¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Reconsidered Concept of «Prebiotics» and Their Impact on the Child's Organism

Detection of a large number of oligosaccharides in breast milk predetermined their use in the composition of infant formula. The most studied prebiotic simulating the unique properties of breast milk oligosaccharides is the scGOS/lcFOS mixture. Its efficacy is confirmed in clinical studies. In 2017, the experts of the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) adopted a new definition for «prebiotics», which greatly expanded the concept of their application. The World Allergy Organization (WAO) recommends the use of prebiotics in allergy-prone children. The guidelines are based on the results of studies of the influence of prebiotics on the intestinal microbiota, a violation of the composition and functions of which predisposes to the development of allergy. Currently, the search for more promising technologies for the production of prebiotics continues.

Key words: children, breast milk, oligosaccharides, infant formula, prebiotics, galacto-oligosaccharides, fructo-oligosaccharides.

(For citation: Lukoyanova Olga L., Borovik Tatyana E., Surzhik Aleksandra V. Reconsidered Concept of «Prebiotics» and Their Impact on the Child's Organism. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 516–521. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1825)

влияющих на микробную колонизацию. Получены многочисленные свидетельства в пользу благоприятного воздействия пребиотиков на метаболическую активность кишечной микробиоты, консистенцию и частоту стула, а также влияния на некоторые параметры иммунной системы [5–7]. Детская молочная смесь на основе молока сельскохозяйственных животных, не обогащенная олигосахаридами, не обеспечивает этими важными нутриентами ребенка по причинам их относительно низкого содержания и более простой структуры в сравнении с олигосахаридами грудного молока [8].

ОЛИГОСАХАРИДЫ ЖЕНСКОГО МОЛОКА

Олигосахариды грудного (женского) молока представляют собой семейство уникальных структурно разнообразных неконъюгированных гликанов и делятся на фукозилированные и сиалированные. Количество олигосахаридов в женском молоке в сотни раз больше, чем в коровьем молоке. По количеству в грудном молоке — это третий компонент после лактозы и жира (табл. 1) [8]. Однако количество и состав олигосахаридов варьируют в большом диапазоне значений и зависят от возраста женщины, ее расовой принадлежности, группы крови, периода лактации и срока гестации [8, 9].

Выделяют нейтральные — фукозилированные, включая 2'фукозиллактозу (2'FL), и нефукозилированные, включая лакто-N-тетраозу (LNnT), и кислые олигосахариды — сиалированные, включая 3'сиалиллактозу (3'SL) и 6'сиалиллактозу (6'SL) [10]. Синтез олигосахаридов осуществляется гликозил- и фукозилтрансферазами, присутствие которых в клетках молочной железы предопределено генетически. Количественный и качественный состав олигосахаридов также кодируется определенными генами [11]. На сегодняшний день идентифицировано более 1000 различных видов олигосахаридов женского молока. Разнообразие фукозилолигосахаридов с разными связями обуславливает 4 комбинации олигосахаридов. Так, фукозилолигосахари́ды α -1,2, α -1,3, α -1,4 синтезируются у большинства женщин европейской популяции — 70%, α -1,3, α -1,4 — у 20%, α -1,2, α -1,3 — у 9%, α -1,3 — у 1% [11].

МЕТАБОЛИЗМ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Метаболизм олигосахаридов грудного молока — сложный многоступенчатый процесс. Важной особенностью олигосахаридов является их устойчивость к гидролизу ферментами желудочно-кишечного тракта. По этой причине большая их часть поступает в неизмененном виде в толстую кишку, в которой до 50–65% метаболизируют-

ся путем усвоения кишечными бактериями и гидролиза (с образованием фукозы и сиаловой кислоты) фукозидазами — ферментами грудного молока. До 35–50% олигосахаридов обнаруживается в неизмененном виде в фекалиях детей, находящихся на грудном вскармливании [12]. В работах S. Rudloff и соавт. [12, 13] было показано, что ~1% олигосахаридов обнаруживается в неизмененном виде в сыворотке крови и моче грудных детей, что свидетельствует об их способности проникать из кишечника в системный кровоток, принимая, по всей видимости, участие в защите ребенка от инфекционных заболеваний не только на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, но и на уровне верхних дыхательных путей и мочевыводящей системы [13]. В исследованиях *in vitro* было показано прямое взаимодействие олигосахаридов грудного молока с клетками иммунной системы, а именно с Toll-подобными рецепторами Т клеток [14], что также указывает на возможность системного влияния олигосахаридов грудного молока на иммунную систему.

Первоначально олигосахари́ды грудного молока были описаны как пребиотический «фактор-бифидус», служащий метаболическим субстратом для роста полезных бактерий и формирования оптимального состава микробиоты кишечника у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании [3]. В настоящее время олигосахари́ды грудного молока известны как нечто большее, чем просто «пища для микробов». Накопленные данные свидетельствуют о том, что данные углеводы обладают антиадгезивными противомикробными свойствами, служат в качестве рецепторов-ловушек, предотвращающих прикрепление патогенов к поверхности слизистой оболочки кишечника и снижающих риск развития вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций [15, 16]. Эта способность олигосахаридов связана с их структурным сходством с рецепторами клеток слизистых оболочек, которые синтезируются при участии тех же ферментов — гликозилтрансфераз [15, 17].

Большая значимость олигосахаридов грудного молока показана в модуляции эпителиального и иммунного клеточного ответа, уменьшении чрезмерной инфильтрации слизистых оболочек организма лейкоцитами, снижении риска развития некротического энтероколита [16]. Кроме того, они являются источником сиаловой кислоты, которой принадлежит ключевая роль в развитии головного мозга и когнитивных функций ребенка [18].

Таким образом, результаты изучения уникальных свойств олигосахаридов подтверждают важность длительного использования грудного молока в рационе ребенка, а также необходимость включения ингреди-

Таблица 1. Макронутриенты и олигосахари́ды зрелого женского и коровьего молока (адаптировано из [8])

Table 1. Macronutrients and oligosaccharides of mature breast and cow's milk (adapted from [8])

Ингредиенты	Женское молоко	Коровье молоко
Белок, г/л	10–11	32
Жир, г/л	41	37
Лактоза, г/л	70	48
Олигосахари́ды, г/л:	5–15	0,05
• фукозилированные, %	50–80	1
• сиалированные, %	10–20	70

тов, имитирующих их свойства, в состав адаптированных молочных смесей для детей, находящихся на искусственном вскармливании.

НОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНА «ПРЕБИОТИКИ»

Впервые определение пребиотикам было дано G. Gibson и M. Roberfroid в 1995 г. [3], после чего оно многократно изменялось. В 2017 г. эксперты Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) приняли очередное решение о необходимости изменения этого термина. Целью текущего обновления было внести разъяснения для врачей, научных сотрудников и потребителей, облегчить процесс регистрации и создать единую терминологию для будущих исследований данных компонентов пищи. Согласно последнему консенсусу экспертов ISAPP (2017), под «пребиотиком» следует понимать «субстрат, который селективно используется микроорганизмами хозяина, что обеспечивает пользу для его здоровья» [19]: такое определение значительно расширяет и изменяет представления о пребиотиках.

В настоящее время под пребиотиками может подразумеваться любое вещество (в том числе не углеводного происхождения), благоприятные эффекты которого совсем не обязательно должны быть связаны с желудочно-кишечным трактом. Комментируя потенциальные эффекты, оказываемые пребиотиками на здоровье, эксперты отметили их положительное влияние на желудочно-кишечный тракт (ингибирование патогенов, иммунная стимуляция), а также кардиометаболизм (снижение уровня липопротеидов в крови, влияние на инсулинорезистентность), психическое здоровье (метаболиты, влияющие на функцию головного мозга, когнитивное развитие), костную систему (повышение биодоступности минеральных веществ). Кроме того, подчеркивается, что хотя современные пребиотики назначаются перорально, они также могут применяться непосредственно на участки тела, колонизированные микроорганизмами, такие как вагинальный тракт или кожа [19]. В документе также указывалось, что вместе с признанными пребиотиками — производными углеводов (галакто-, фрукто-, ксилоолигосахариды, инулин и т.д.) — пребиотические свойства имеют такие вещества, как полифенолы, конъюгированные жирные кислоты, полученные из полиненасыщенных жирных кислот [19].

ПРЕБИОТИКИ И АЛЛЕРГИЯ

Ожидается, что продолжающиеся исследования влияния пробиотиков на кишечный микробиом позволят расширить показания к их применению. Так, в рекомендациях Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organisation, WAO), опубликованных в 2016 г., была отмечена важность использования пребиотиков у детей с повышенным риском развития аллергии, находящихся на искусственном вскармливании [20].

Большой интерес представляют международные рекомендации по бронхиальной астме у детей (Practical Allergology, PRACTALL; 2017), которые объединили последние научные данные в области аллергологии и иммунологии под эгидой Европейской академии аллергии

и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EACCI) и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI) [21]. Документ посвящен анализу роли микробиома у пациентов с астмой, атопическим дерматитом и пищевой аллергией. Результаты исследований показали, что характер кишечной микробиоты косвенным образом может оказывать влияние и на состояние респираторного тракта. Так, в исследовании A. Trompette и соавт. впервые был продемонстрирован потенциальный механизм влияния кишечной микробиоты на аллергический воспалительный процесс в респираторном тракте [22]. У мышей, получавших диету с высоким содержанием пищевых волокон, увеличивалось число *Bacteroidetes*, продуктами жизнедеятельности которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, бутират, пропионат), уменьшались инфильтрация слизистой оболочки лейкоцитами и число эозинофилов, снижался титр антител IgE и IgG1 к клещам домашней пыли, что указывало на снижение активности воспалительного процесса в легочных путях на фоне воздействия аллергена. Дополнительное введение в рацион мышей пропионата также снижало основные показатели аллергического воспаления в легких. Аллергопротективный эффект пропионата был обусловлен влиянием на гемопоэз дендритных клеток и зависел от рецепторов, сопряженных с белком GPR41, в результате чего подавлялась индуцированная дендритными клетками Th2 дифференцировка клеток. При диете с низким содержанием пищевых волокон понижалось разнообразие кишечной микробиоты, уменьшалась концентрация короткоцепочечных жирных кислот в крови, а инфильтрация слизистой оболочки лейкоцитами, эозинофилами и уровень цитокинов (IL 4, 5, 13, 17A), напротив, увеличивались, что в целом обуславливало риск развития аллергического воспаления [22].

ОЛИГОСАХАРИДЫ В ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ

Грудное молоко характеризуется содержанием большого числа олигосахаридов, обычная детская молочная смесь не содержит в своем составе подобных ингредиентов. В настоящее время наибольшая доказательная база клинической эффективности представлена именно в отношении пребиотиков класса галакто- и фруктоолигосахаридов. Галактоолигосахариды представляют собой галогенные олигомеры, которые синтезируются из лактозы путем ферментативного трансгалактозилирования с использованием β-галактозидазы из дрожжей или бактерий и лактозы в качестве субстрата [23]. Фруктоолигосахариды представляют собой, главным образом, связанные с фруктозой олигомеры инулина, часто извлекаемого из растений семейства *Compositae* — цикория. Но их также можно синтезировать с помощью трансфруктозилирования с использованием β-фруктозидаз из дрожжей или бактерий и сахарозы в качестве субстрата [24]. Важно отметить, что гало- и фруктоолигомеры не представлены естественным образом в материнском молоке. Они не являются фукозилированными или сиалированными, но, несмотря на их структурные

различия с олигосахаридами грудного молока, их применение самым положительным образом влияет на состав микробиоты кишечника младенцев, регулирует частоту и консистенцию стула [25].

Наиболее изученным на сегодняшний день пребиотиком с доказанными эффектами, имитирующим многие преимущества олигосахаридов грудного молока, является комплекс scGOS/lcFOS. В 2001 г. этот комплекс был одобрен Европейским научным комитетом по питанию (Scientific Committee on Food, SCF) для добавления в детские смеси [26]. В 2006 г. Европейская комиссия (European Commission, EC) [27], а в 2014 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) [28] подтвердили возможность добавления scGOS/lcFOS в детские смеси в количестве 0,8 г/100 мл в соотношении 9:1.

В многочисленных исследованиях с участием как здоровых, так и недоношенных детей с высоким и низким риском развития аллергии, а также детей с функциональными нарушениями пищеварения были доказаны следующие **клинические эффекты комплекса scGOS/lcFOS**:

- бифидогенный эффект и нормализация частоты и консистенции стула [4];
- снижение частоты инфекционных заболеваний и длительности антибактериальной терапии [29];
- аллергопротективный эффект (снижение частоты развития атопического дерматита, бронхообструктивного синдрома, крапивницы) [30, 31];
- модуляция местного иммунного ответа за счет увеличения выработки sIgA [6].

Важно отметить, что комплекс scGOS/lcFOS полностью соответствует новым критериям пребиотиков, предложенным экспертами Научной ассоциации по пре- и пробиотикам (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) в 2017 г. [19].

Учитывая уникальность структуры олигосахаридов женского молока, полное их воспроизведение на сегод-

няшний день в лабораторных условиях считается невозможным. Однако ученые продолжают разрабатывать новые методы получения различных олигосахаридов, повторяющих структуру олигосахаридов грудного молока. Например, в исследовании G. Sprenger и соавт. применялся метод (химии-)ферментативного синтеза или биотрансформации целых клеток с рекомбинантными бактериальными клетками. При этом в зависимости от применяемого фермента получали фукозилированные или сиалированные олигосахара [32]. Также было описано производство олигосахаридов грудного молока с использованием рекомбинантных бактерий *Escherichia coli*, полученных методами биологической инженерии [33]. При этом был выявлен дозозависимый эффект на рост бифидобактерий, аналогичный таковому в исследованиях с применением комплекса галакто- и фрукто-олигосахаридов [34].

В 2012 г. было опубликовано исследование с результатами биотехнологического изготовления двух из десяти наиболее часто встречающихся олигосахаридов женского молока — 2'FL и LNnT — путем ферментации с применением 2'-фукозиллактозы и лакто-N-неотетраозы [8]. Хотя безопасность этих олигосахаридов ранее была установлена в доклинических исследованиях [35, 36], клинические данные о влиянии этих пребиотических комбинаций на младенческий рост и переносимость остаются крайне ограниченными [37, 38]. В исследовании G. Руссио и соавт. была показана безопасность и хорошая переносимость комплекса 2'FL+LNnT в детских смесях у здоровых детей [38]. Указанные олигосахариды были добавлены в детскую смесь в полном соответствии с их концентрацией и соотношением в грудном молоке, однако общая концентрация олигосахаридов в смеси была намного меньше таковой в грудном молоке. Сравнительная характеристика олигосахаридов грудного молока, комплекса scGOS/lcFOS и комбинации 2'FL+LNnT представлена в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика олигосахаридов грудного молока, комплекса scGOS/lcFOS и комбинации 2'FL+LNnT
Table 2. Comparative characteristics of breast milk oligosaccharides, scGOS/lcFOS complex and combination of 2'FL+LNnT

Показатели	Олигосахариды грудного молока	Комплекс Nutricia scGOS:lcFOS (9:1)	Комбинация 2'FL + LNnT
Короткоцепочечные олигосахариды (КЦ)	Да	Да	Да
Длинноцепочечные олигосахариды (ДЦ)	Да	Да	Нет
Соотношение КЦ:ДЦ	9:1	9:1	-
Число видов	> 1000	0 (> 100 видов GOS и FOS)	2
Концентрация 2'FL	1,1–4,3 г/л	-	1 г/л
Концентрация LNnT	0,1–0,6 г/л	-	0,5 г/л
Общая концентрация олигосахаридов в ГМ или ДМС	12–13 г/л (в ГМ)	8 г/л (в ДМС)	1,5 г/л (в ДМС)
Процесс производства	Естественное содержание в грудном молоке	scGOS: из лактозы lcFOS: из корня цикория	Биотехнологический синтез, ферментация
Число клинических исследований	Многочисленные	30	2

Примечание. ГМ — грудное молоко, ДМС — детская молочная смесь.
Note. * ГМ — breast milk; ** ДМС — infant formula.

В настоящее время продолжается поиск альтернативных компонентов с пребиотическими эффектами. Так, в недавнем исследовании с участием недоношенных детей в качестве пребиотической добавки к молочной смеси оценивалась эффективность применения клеверного меда (после специальной обработки) как источника фруктоолигосахаров. В фекалиях детей, получающих смесь, обогащенную медом, было обнаружено значимое увеличение количества колоний *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus* и уменьшение численности *Enterobacteriaceae* по сравнению с детьми, не получавшими эту добавку [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пребиотики оказывают положительное влияние на здоровье человека. Их применение должно стать частью комплексного подхода к профилактике и лечению отдельных заболеваний, а также для организации рационального питания и здорового образа жизни. Ввиду расширяющихся возможностей применения пребиотиков и необходимости выпуска их в промышленных объемах, в том числе в качестве необходимого ингредиента для детских молочных смесей, остаются актуальными поиски наиболее перспективных технологий по их производству. Несмотря на появление новых возможностей лабораторного синтеза пребиотических субстанций, на сегодняшний день комплекс scGOS/lcFOS остается наиболее изученным в большом числе клинических исследований, проведенных с участием детей. Для изучения безопасности эффективных доз и комбинаций пребиотиков требуются дальнейшие научные исследования. Необходимо сосредоточиться на изучении механизмов действия пре-

биотиков, характеристике факторов, влияющих на их функции, получении нового знания о связи структуры пребиотиков с оказываемыми эффектами на здоровье человека.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Нутриция».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Nutricia.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. Л. Лукоянова — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Nestle, Heinz, Хироу Рус, Philips.

Т. Э. Боровик — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Nestle, Heinz, Хироу Рус, Philips.

А. В. Суржик — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компании Nutricia.

CONFLICT OF INTERESTS

Olgia L. Lukoyanova — conducting research works with the support of Nestle, Heinz, Hero Rus, Philips.

Tatyana E. Borovik — conducting research works with the support of Nestle, Heinz, Hero Rus, Philips.

Aleksandra V. Surzhik — conducting research works with the support of Nutricia.

ORCID

О. Л. Лукоянова <http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Prescott SL, Logan AC, Millstein RA, Katszman MA. Biodiversity, the human microbiome and mental health: moving toward a new clinical ecology for the 21st Century? *International Journal of Biodiversity*. 2016;2016:2718275. doi: 10.1155/2016/2718275.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484):559–563. doi: 10.1038/nature12820.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401–1412.
- Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(3):291–295. doi: 10.1097/00005176-200203000-00014.
- Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):36–42.
- Scholtens PA, Alliet P, Raes M, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr*. 2008;138(6):1141–1147.
- van Hoven E, Ruter B, Faber J, et al. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy*. 2009;64(3):484–487. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01765.x.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147–1162. doi: 10.1093/glycob/cws074.
- Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-function relationship of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):383S–391S. doi: 10.3945/an.111.001404.
- Bao Y, Chen C, Newburg DS. Quantification of neutral human milk oligosaccharides by graphitic carbon high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2013;433(1):28–35. doi: 10.1016/j.ab.2012.10.003.
- Thurl S, Henker J, Siegel M, et al. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J*. 1997;14(7):795–799.
- Rudloff S, Obermeier S, Borsch C, et al. Incorporation of orally applied C-galactose into milk lactose and oligosaccharides. *Glycobiology*. 2006;16(6):477–487. doi: 10.1093/glycob/cwj092.
- Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, et al. Urinary excretion of in vivo ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br J Nutr*. 2011;107(7):957–963. doi: 10.1017/S0007114511004016.
- Vos AP, M'Rabet L, Stahl B, et al. Immune-modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates. *J Crit Rev Immunol*. 2007;27(2):97–140.
- Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T. Prebiotics in human milk: a review. *Dig Liver Dis*. 2006;38 Suppl 2:S291–294. doi: 10.1016/S1590-8658(07)60013-9.

16. Jantscher-Krenn E, Zhrebtsov M, Nissan C, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut*. 2013;61(10):1417–1425. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301404.
17. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4653–4658. doi: 10.1073/pnas.1000083107.
18. Wang B, Brand-Miller J, McVeagh P, Petocz P. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(4):510–515.
19. Gibson G, Hutkins R, Sanders M, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
20. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016;9:10. doi: 10.1186/s40413-016-0102-7.
21. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
22. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20(2):159–166. doi: 10.1038/nm.3444.
23. Fransen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, et al. alpha-D-Glcp-(1->1)-beta-D-Galp-containing oligosaccharides, novel products from lactose by the action of beta-galactosidase. *Carbohydr Res*. 1998;314(1–2):101–114. doi: 10.1016/S0008-6215(98)00285-7.
24. Valdes-Varela L, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M. In vitro fermentation of different fructo-oligosaccharides by *Bifidobacterium* strains for the selection of synbiotic combinations. *Int J Food Microbiol*. 2017;242:19–23. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.11.011.
25. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1150–1158. doi: 10.1111/apa.13844.
26. ec.europa.eu [Internet]. Additional statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligofructosyl-saccharose and oligogalactosyl-lactose) in infant formulae and in follow-on formulae [cited 2017 Oct 19]. Available from: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out109_en.pdf.
27. fsvps.ru [интернет]. Директива комиссии (ЕС) № 2006/141/ЕС от 22.12.06 о смесях для детского питания первой и второй ступеней, вносящая изменения в Директиву 1999/21/ЕС [доступ от 21.10.2017]. Доступ по ссылке <https://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/laws/eu/2006-141.pdf>.
28. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014;12(7):3760. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
29. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr*. 2009;28(2):156–161. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.008.
30. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Immunoactive prebiotics transiently prevent occurrence of early atopic dermatitis among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1696–1698.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.049.
31. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(5):701–710. doi: 10.1111/all.12848.
32. Sprenger GA, Baumgartner F, Albermann C. Production of human milk oligosaccharides by enzymatic and whole-cell microbial biotransformations. *J Biotechnol*. 2017;258:79–91. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.07.030.
33. Huang D, Yang K, Liu J, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose through modular pathway enhancement. *Metab Eng*. 2017;41:23–38. doi: 10.1016/j.ymben.2017.03.001.
34. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto-and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(3):291–295.
35. Coulet M, Phothirath P, Constable A, et al. Pre-clinical safety assessment of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide lacto-N-neotetraose (LNnT). *Food Chem Toxicol*. 2013;62:528–537. doi: 10.1016/j.fct.2013.09.018.
36. Coulet M, Phothirath P, Allais L. Pre-clinical safety evaluation of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide 2'-O-Fucosyllactose (2'FL). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;68(1):59–69. doi: 10.1016/j.yrtph.2013.11.005.
37. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, et al. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):649–658. doi: 10.1097/MPG.0000000000000889.
38. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624–631. doi: 10.1097/MPG.0000000000001520.
39. Aly H, Said RN, Wali IE, et al. Medically-graded honey supplementation formula to preterm infants as a prebiotic: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):966–970. doi: 10.1097/MPG.0000000000001597.

С.Г. Макарова^{1, 2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Двенадцать мифов о пищевой аллергии у детей

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 17.10.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Пищевая аллергия часто является дебютным признаком аллергии у ребенка, и эта проблема наиболее актуальна в раннем возрасте. С аллергической реакции на пищу — казалось бы, не очень значимой патологии — может начаться так называемый «атопический марш» с развитием у ребенка тяжелых форм аллергических заболеваний. Вместе с тем возможно и благоприятное течение пищевой аллергии с исчезновением признаков нарушения с возрастом. Прогноз заболевания зависит от многих факторов, как генетических, так и средовых, однако ранняя диагностика и адекватное лечение детей с пищевой аллергией в большинстве случаев позволяют улучшить прогноз формирования толерантности или, как минимум, добиться легкого течения проявлений пищевой аллергии. С ранними проявлениями пищевой аллергии в первую очередь сталкиваются педиатры, и четкое следование клиническим рекомендациям по ведению пациентов позволяет избежать большинства типичных ошибок. Данная статья адресована практическим врачам: в ней рассматриваются наиболее частые ошибки педиатров в ведении детей с пищевой аллергией и обсуждаются прижившиеся «мифы» об этой патологии.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, белки коровьего молока, дисбактериоз, специализированные детские смеси, гидролизаты, аминокислотные смеси, козье молоко.

(Для цитирования: Макарова С.Г. Двенадцать мифов о пищевой аллергии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 522–528. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1826)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в лабораторной аллергодиагностике и успешное применение новых технологий в ведении детей с аллергическими заболеваниями (аллергенспецифическая иммунотерапия, компонентная диагностика и др.), проблемы аллергических состояний у детей сохраняют свою актуальность. Рост распространенности состояний, связанных с нарушением формирования толерантности к пищевым белкам, продолжается [1, 2]. Следует отметить, что, безусловно, проблема пищевой аллергии чрезвычайно важна в первые годы жизни, однако ранняя сенсibilизация к пище-

вым белкам и/или аэроаллергенам является предиктором формирования бронхиальной астмы и поллиноза в старшем возрасте [3]. Поэтому ошибки ведения детей на ранних этапах развития аллергической патологии могут иметь долгосрочные последствия.

Актуальные подходы к диагностике и лечению пищевой аллергии, основанные на данных доказательной медицины, представлены в международных согласительных документах Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) [4], Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society

Svetlana G. Makarova^{1, 2}¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Twelve Myths About Food Allergies in Children

Food allergy is often the first manifestation of allergy in a child, and this problem is most relevant at an early age. With an allergic reaction to food, a seemingly not very significant pathology, a so-called «atopic march» may begin with the development of severe forms of allergic diseases in a child. At the same time, a favourable course of food allergy is possible with the disappearance of disorder signs with age. The disease prognosis depends on many factors, both genetic and environmental, but early diagnosis and adequate treatment of children with food allergies in most cases allow to improve the prognosis of tolerance formation or, at least, to achieve a mild course of food allergy manifestations. It is pediatricians who first deal with early manifestations of food allergies, and adherence to clinical guidelines for managing patients avoids the most common mistakes. This article is addressed to practicing doctors. It considers the most common mistakes of pediatricians in the management of children with food allergies and discusses the surviving «myths» about this pathology.

Key words: children, food allergy, cow's milk proteins, dysbacteriosis, specialized infant formula, hydrolysates, amino acid mixtures, goat's milk.

(For citation: Makarova Svetlana G. Twelve Myths About Food Allergies in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 522–528. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1826)

for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [5], Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [1]. Рекомендации по ведению детей с пищевой аллергией Союза педиатров России, основанные на международных согласительных документах и отечественном опыте лечения детей с данной патологией, также сформированы с позиций доказательной медицины [6]. В 2015 и 2016 гг. Союзом педиатров России совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) были доработаны и представлены в Минздрав России Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, которые в настоящее время доступны на сайте Союза педиатров России [7]. Следование указанным согласительным документам поможет врачам избежать многих ошибок в ведении детей с пищевой аллергией, однако, к сожалению, многие «мифы» о пищевой аллергии настолько живучи, что преодолеть их удается с большим трудом.

Более 25 лет научной и практической работы по решению проблем пищевой аллергии в крупном клиническом педиатрическом центре (ранее Институт педиатрии АМН СССР, в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России) совместно с ведущими специалистами в области аллергологии и детской диетологии (акад. Л.С. Намазова-Баранова, чл.-корр. АМН И.И. Балаболкин, проф. К.С. Ладодо, проф. Т.Э. Боровик) позволили накопить большой практический опыт и сформировать разностороннее понимание проблемы пищевой аллергии и «подводных камней» в ведении этой категории пациентов. Консультирование детей в федеральном центре дает возможность не только наблюдать самые сложные случаи течения пищевой аллергии, но и видеть ошибки врачей на ранних этапах формирования патологии; видеть, как простые случаи превращаются в сложные из-за систематических ошибок лечащих врачей.

Цель настоящей статьи — разбор типичных ошибок, а также обсуждение прижившихся среди педиатров «мифов» о пищевой аллергии.

«МИФЫ» О ДИАГНОСТИКЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Миф 1. «Аллергия на белки продукта может возникнуть только в случае, если ребенок уже употреблял этот продукт в пищу»

В настоящее время хорошо известно, что минимальные количества белковых молекул пищевого происхождения контактируют с иммунной системой ребенка еще во внутриутробном периоде развития [8]. Так ребенок еще до рождения (а потом и во время грудного вскармливания) «знакомится» со своим будущим рационом и таким образом формирует толерантность к пищевым белкам. Однако у некоторых детей этот процесс нарушается. Точные механизмы сбоя иммунного ответа, в результате которого не происходит формирования толерантности, а возникает сенсibilизация, в настоящее время изучаются. Однако факт остается фактом: распространенность подобных сбоев в детской популяции растет, и число детей с нарушенным процессом формирования пищевой толерантности увеличивается [2].

Сенсibilизация к пищевым белкам может сформироваться еще до рождения, и в таком случае возможна аллергическая реакция на продукт, который ребенок получил впервые в жизни

Миф 2. «Нет IgE — нет аллергии»

Довольно стойким оказалось и представление о том, что необходимо выявлять диагностические уровни специфических IgE к пищевым белкам, чтобы подтвердить диагноз пищевой аллергии у ребенка.

Аллергические реакции на пищу могут протекать как по типу атопии (1-й тип реакции по классификации Джелла и Кумбса), так и с участием клеточных механизмов. Во втором случае повышение уровня специфических IgE не происходит. Собственно, это четко отражено в современном определении пищевой аллергии.

Пищевая аллергия — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы — специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание (реакции смешанного типа) [1, 7]

Также не следует пытаться замаскировать не-IgE-опосредованные реакции на пищу термином «пищевая гиперчувствительность», который не отражает патогенетических механизмов пищевой аллергии. Применение этого термина в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу в настоящее время нецелесообразно [7].

Ситуации, когда врач назначает анализы на специфические IgE, получает отрицательный результат и делает заключение об отсутствии пищевой аллергии на данные продукты у ребенка, невзирая на наличие четких анамнестических данных, широко распространены. Вслед за неправильным выводом следуют неверные рекомендации. Между тем, помимо анализа анамнестических данных, назначение диагностической элиминационной диеты и диагностическое введение продукта через 1 мес позволяет установить причинно-следственную связь и назначить адекватную диету даже при отсутствии специфических IgE [1, 7, 9]. Однако регулярно на приеме возникает такая ситуация: мама держит на руках ребенка с атопическим дерматитом и стопку анализов: «Доктор, как же так? Нам наш врач сказал, что у нас никакой аллергии нет, смотрите — и здесь написано». — «Что здесь написано? Что аллергии нет — здесь не писано. Написано только, что нет диагностических уровней IgE».

Миф 3. «Анализ специфических антител к пищевым белкам не следует назначать детям раннего возраста, поскольку уровень антител у них еще низкий, и результаты анализа неинформативны»

Эти представления уходят корнями в те времена, когда для определения специфических IgE в крови использовались методы с низкой чувствительностью и специфичностью. Несмотря на свое «древнее» происхождение, миф оказался живуч, и, невзирая на огромный прогресс в развитии методов аллергодиагностики, некоторые врачи продолжают давать подобные рекомендации.

Современные методы исследования, в особенности хемилюминесцентный метод (в частности, Immunoscap), позволяют определять диагностические титры специфических IgE у детей уже в первые месяцы жизни [8–10]

Миф 4. «Определение специфических IgG (или IgG4) может помочь в диагностике пищевой аллергии»

Этот миф давно развенчан, и все ведущие научные медицинские сообщества в своих клинических реко-

мендациях отвергают такого рода «диагностику» [1, 4, 5]. В учебниках по аллергологии и иммунологии и научной литературе антитела класса G описываются как блокирующие антитела, характеризующие нормальный иммунный ответ на антиген [11, 12]. В недавнем исследовании, проведенном в МНИЦ здоровья детей (Москва), было показано, что уровни специфических IgG4 к пищевым белкам у детей без пищевой аллергии значимо выше, чем у детей этого же возраста с пищевой аллергией [13]. А дальнейшее наблюдение за группой детей с пищевой аллергией позволило установить, что пациенты, которые имели изначально высокие уровни антител класса IgG4 к белкам коровьего молока, быстрее формировали толерантность к этому продукту. Результаты этого исследования опубликованы, и получен патент на способ прогнозирования (но не диагностики!) формирования толерантности по уровню IgG4 [14].

Почему же так живуч этот миф? Не будем останавливаться на коммерческой составляющей вопроса (хотя она и велика). Из вопросов коллег и обсуждения можно выделить еще две причины:

- упорное нежелание отказаться от старой привычки считать это правильным, невзирая на абсолютно противоположные данные научных исследований;
- неправильная интерпретация взаимосвязи явлений: следует понимать, что два явления могут сосуществовать одновременно и не иметь никакой причинно-следственной связи.

Приведу пример из одной беседы с коллегами: «Я наблюдала ребенка с повышенным уровнем IgG к белкам коровьего молока. Мы убрали молоко из питания, и аллергия прошла. Как же так?» — «Это возможно, но в этой ситуации отсутствует причинно-следственная связь: да, у ребенка аллергия на белки коровьего молока, и, соответственно, симптомы полностью купировались на безмолочной диете. Но (!) IgG не имеют к этому отношения, уровень их мог быть высоким, а мог быть и низким. Это никак не влияет на симптомы». Собственно, отсутствие какой-либо связи уровня IgG с тяжестью и характером симптомов также показано в нашем исследовании [14].

Миф 5. «Пищевую аллергию нужно обязательно подтвердить лабораторно»

Собственно, этот миф включает три предыдущих и влечет за собой неоправданное дорогостоящее обследование детей, в том числе и с использованием инвазивных методов. Однако во всех согласительных документах это признано необязательным [1, 4, 9]. При этом чрезвычайно эффективен исключительно клинический алгоритм диагностики:

- наличия очевидных воспроизводимых реакций на один и тот же продукт уже достаточно для назначения элиминационной диеты;
- при неясных данных анамнеза назначение диагностической элиминационной диеты с полным исключением (но не ограничением!) подозреваемых причинно-значимых аллергенов позволяет в течение 7–30 сут (в зависимости от клинической формы пищевой аллергии) подтвердить диагноз;
- при неясном результате элиминации диагностическое введение продукта в рацион позволяет установить или отвергнуть наличие пищевой аллергии к данному продукту.

И совершенно недопустимо использование невалидированных экспериментальных методов исследования с неизвестной диагностической ценностью в практиче-

ской деятельности. В качестве примера можно привести анализ кала с определением специфических IgE и IgG. Анализ углеводов кала и диагностика лактазной недостаточности сами по себе не являются ошибкой. Однако у детей с пищевой аллергией они не имеют дополнительной диагностической ценности, а только уведат врачебную мысль, а заодно и лечебный процесс совершенно в другую сторону. Клинически симптомы лактазной недостаточности действительно могут превалировать, и недооценка анамнестических данных и других симптомов у ребенка способствует тому, что основной диагноз остается неустановленным, и ребенок получает неадекватную диету (безлактозное питание вместо безмолочного). К сожалению, таких детей встречается довольно много. Важно помнить, что проявления первичной лактазной недостаточности возникают с первых дней жизни ребенка. Возникновение характерных симптомов на 2–3-м мес и в последующем говорит о вторичном характере дефицита лактазы. И если явной причины для ее возникновения — кишечной или вирусной инфекции — не было, то в первую очередь следует думать об аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) и, соответственно, назначать диагностическую безмолочную диету (матери и/или ребенку), то есть диету с исключением всех молочных продуктов, а не только цельного молока.

«МИФЫ» О ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Миф 6. «Ничего делать не надо, пищевую аллергию ребенок „перерастет”»

Возможно, когда-то так было. Возможно, в случаях легкого течения пищевой аллергии это происходит и сейчас. Мы таких случаев не наблюдаем в силу специфики своей работы узкого специалиста. К сожалению, факты говорят об увеличении распространенности именно тяжелых, плохо поддающихся лечению форм нарушения формирования пищевой толерантности, развитии множественной пищевой аллергии. Помимо того, отсутствие адекватного ухода за кожей при кожных проявлениях пищевой аллергии приводит к нарушению кожного барьера и сенсибилизации к аэроаллергенам. А рекомендации педиатра для ребенка с atopическим дерматитом «не волнуйтесь, перерастет» свидетельствуют о низкой квалификации врача.

Миф 7. «Если аллергия возникла на грудном вскармливании, то это аллергия на грудное молоко, и нужно перевести ребенка на искусственную смесь»

Миф этот просто катастрофический по своим последствиям. Дети-атопики — это дети с особым иммунным ответом, и лишение их грудного молока, являющегося не только идеальным питанием, но и источником иммунологически активных факторов, позволяющих ребенку оптимально формировать иммунный ответ, приводит к утяжелению течения аллергии. К сожалению, таких детей в нашей практике много. В подавляющем большинстве случаев в результате прекращения грудного вскармливания и перевода ребенка на искусственное происходит не улучшение, а ухудшение его состояния. И подбор смеси (даже при правильном назначении — аминокислотной или высокогидролизованной) зачастую вызывает большие трудности.

Важно знать, что аллергии на белки грудного молока у ребенка не бывает. Реакция может отмечаться только на те крайне малые количества чужеродных белков пищи, которые проникают в грудное молоко [4, 5].

Сохранение грудного вскармливания и формирование у матери гипоаллергенного рациона с исключением всех аллергенов (причинно-значимых в отношении аллергии у ее ребенка) является оптимальной тактикой ведения ребенка. Рацион кормящей матери при этом должен быть тщательно скорректирован по составу и содержать достаточное количество белка [6, 7]. При соблюдении безмолочной диеты должны быть исключены из питания все продукты, содержащие молочные белки (в том числе и кисломолочные), а также говядина и телятина. Дополнительно должны быть назначены препараты кальция [7]

Миф 8. «Ребенка с пищевой аллергией нужно обязательно «полечить»»

Собственно лечебным эффектом обладает само исключение причинно-значимых продуктов. Тем не менее преодолеть желание еще и «полечить» докторам удается не всегда.

Клинический пример. Ребенок Н., возраст 11 мес. Из анамнеза: наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца бронхиальная астма, поллиноз. Беременность протекала нормально, роды физиологические. Грудное вскармливание до 2 мес. Мама (по рекомендации врача) активно использовала в питании молочные продукты: выпивала по 2 л молока в день. В первые 2 мес прибавка массы тела составляла 1000 и 1600 г соответственно. С возраста 1 мес появились колики, большое количество слизи в стуле, периодически — прожилки крови. Назначение препаратов симетикона, лактазы, энтеросорбентов не давало существенного эффекта. В возрасте 2 мес ребенок госпитализирован в детскую клиническую больницу г. Москвы, где помимо обследования сразу была назначена безмолочная диета матери, на фоне чего отмечалось быстрое (в течение 1 нед) и полное купирование симптомов. Однако, когда были готовы результаты анализа «на дисбактериоз», лечащий врач назначил «лечение от дисбактериоза», включавшее пробиотик и метронидазол, на фоне чего произошел возврат симптоматики — появление колик, диареи, крови и слизи в стуле. Назначение пробиотических препаратов не давало эффекта. Следующее «катастрофическое» назначение с постепенным ухудшением состояния ребенка — рекомендация отказаться от грудного вскармливания: ребенок был переведен сначала на высокогидролизованную смесь (возникли рвота и колики), затем на аминокислотную (колики, диарея, кровь в стуле), затем на рисовый гидролизат.

С 3 мес в питание была введена соевая смесь, на фоне чего отмечалась некоторая стабилизация состояния. Но при введении всех видов прикорма отмечались реакции в виде высыпаний на коже, а также со стороны желудочно-кишечного тракта — срыгивание, колики, жидкий стул со слизью. При повторной госпитализации в другую детскую клиническую больницу г. Москвы были проведены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия, при которых выявлены лишь проявления дуоденита. Прибавка массы тела за 8–11 мес составляла по 50–100 г/мес. К 11 мес масса тела ребенка составляла 9 кг (что соответствует 5-му перцентилю) при росте 74 см (50-й перцентиль); z-score индекса массы тела к возрасту (BAZ, body mass index-for-age Z-score) — 0,65. Прикорм был введен в минимальном объеме, и основу рациона составляла смесь на основе изолята соевого белка.

К сожалению, это клиническое наблюдение демонстрирует ситуацию, когда простой случай — аллергия

на белки коровьего молока у ребенка на грудном вскармливании, требующая назначения безмолочной диеты матери (собственно, что и было очевидно из ее эффективности), — в результате непоследовательных и ошибочных действий лечащего врача и неоправданной полипрагмазии (лечение от дисбактериоза), отмены грудного вскармливания в возрасте 2 мес был превращен в сложный случай множественной пищевой аллергии, потребовавший длительной диетотерапии и медикаментозного лечения.

При легких проявлениях пищевой аллергии у детей назначение элиминационной диеты (ребенку и/или матери в случае грудного вскармливания) может использоваться как монотерапия, и при достаточной ее эффективности никакие другие назначения не требуются

Миф 9. «Если у ребенка аллергия на белки коровьего молока, то в питании можно использовать продукты на основе козьего молока»

Гомологичность (биохимическая и иммунологическая идентичность) белков козьего и коровьего молока достигает 85–95% [4], с чем связывают высокую частоту перекрестных аллергических реакций на козье и коровье молоко у 95–97% детей с аллергией к БКМ [4]. Вместе с тем в литературе рекламного характера распространены абсолютно не соответствующие истине сведения о якобы принципиальных различиях в их составе, в частности об отсутствии в козьем молоке α S1-казеина и в связи с этим меньшей его аллергенности. Навязывание этой заведомо ложной информации педиатрам и родителям в рекламных материалах формирует представление о том, что смеси на основе козьего молока могут применяться с целью профилактики (или лечения) аллергии, что влечет за собой ошибки ведения и откладывает адекватное лечение.

На самом деле, все звенья этой «логической» цепочки — отсутствие в козьем молоке α S1-казеина → более низкая аллергенность α S2 фракции казеина → более низкая аллергенность козьего молока — являются ложными. Во-первых, α S1 фракция казеина присутствует как в коровьем, так и в козьем молоке [4, 15], при этом соотношение α S1 и α S2 фракции казеина генетически детерминировано и колеблется в довольно широких пределах [16, 17]. Во-вторых, α S1- и α S2-казеин (как козьего, так и коровьего молока) относятся к мажорным аллергенам [18, 19] и не отличаются по своей аллергенности [4]. Кроме того, у пациентов с персистирующей аллергией выявляются IgE-антитела к эпитопам как α S1-, так и α S2-казеина [20, 21]. Соответственно, информация о том, что α S1 фракция казеина менее аллергенна, чем α S2 фракция, не имеет никакой научной основы. В любом случае следует иметь в виду, что у пациентов с аллергией на казеин превалирует полисенситизация ко всем фракциям казеина [22].

Гомологичность (антигенная идентичность) α S1 фракции казеина козьего и коровьего молока составляет 87,9% [4]. Но, помимо широкой известной и хорошо изученного факта перекрестной сенситизации к белкам коровьего молока и молока других парнокопытных, козье молоко само по себе обладает высокой аллергенностью. Продукты, содержащие козье [23–25] и/или овечье молоко [26, 27], могут вызывать тяжелые клинические реакции и при отсутствии сенситизации к БКМ. При этом реакции на козье молоко развиваются в более старшем возрасте по сравнению с аллергией к БКМ, и для них характерна более высокая частота тяжелых реакций,

вплоть до анафилаксии [28]. S. Ah-Leung и соавт. провели обследование 28 детей с тяжелыми аллергическими реакциями на козье молоко при отсутствии аллергии на продукты, содержащие БКМ, при этом у всех детей определялись IgE к α S1-, α S2- и β -казеину козьего молока и не выявлялись IgE к белкам сывороточной фракции, а также к фракциям БКМ [28].

Недавно проведенное двойное слепое рандомизированное исследование с участием детей первого года жизни, получавших грудное молоко, смесь на основе коровьего молока и смесь на основе козьего молока, показало отсутствие различий в нормативах физического развития и биохимических показателях крови, а также в частоте формирования пищевой аллергии и атопического дерматита между группами детей, получающих смеси на основе козьего или коровьего молока. Однако, оказалось, что у детей, получающих смесь на основе козьего молока, по сравнению с детьми, получавшими смесь на основе коровьего молока или грудное вскармливание, значительно чаще наблюдались случаи гемоколита [29].

Почему же так живуч этот миф? Причин несколько:

- активная и недобросовестная реклама;
- продукты на основе козьего молока нередко переносят дети, у которых аллергия к БКМ не подтверждена, а только предполагалась, тем самым создается иллюзия их эффективности у этой категории больных;
- козье молоко действительно переносится крайне малым числом детей с аллергией к БКМ (см. выше данные о гомологичности белков коровьего и козьего молока);
- симптомы аллергии на белки коровьего и козьего молока могут отличаться у одного и того же ребенка. В результате часто приходится наблюдать случаи, когда родители и врачи игнорируют появление новой симптоматики. Так, при улучшении со стороны кожи «закрывают глаза» на появление выраженных симптомов со стороны, например, гастроинтестинальной системы.

Нередко встречаются случаи, когда после кратковременного улучшения при переводе с одного продукта на другой симптомы возвращаются. Связано это в основном с тем, что у детей с пищевой аллергией отмечается повышенная проницаемость тонкого кишечника. Это, кстати, показано и в исследованиях, проведенных в НМИЦ здоровья детей [30]. Из-за нарушения функции кишечного барьера массивное поступление нового чужеродного белка быстро приводит к сенсибилизации к новым белкам, даже когда ее не было. Именно поэтому в настоящее время все международные согласительные документы по ведению детей с пищевой аллергией категорически не рекомендуют смеси на основе нативного белка — не только молочного от других животных, но и соевого [1, 4, 5]. Также нет никаких оснований для применения их с целью профилактики аллергии у детей [1, 4, 5].

Козье молоко не является гипоаллергенным. Применение продуктов на его основе не имеет доказанного профилактического эффекта в отношении аллергии у ребенка, а использование их у детей с уже имеющейся аллергией к белку коровьего молока противопоказано

Миф 10. «Лечебная смесь может быть назначена лишь на непродолжительный период времени»

Это довольно распространенное заблуждение, и возникает эта путаница, по всей видимости, именно из-за

слова «лечебная». Ведь мы прекрасно знаем, что любой курс лечения должен иметь определенную продолжительность. Однако это совершенно не применимо в отношении назначения лечебных смесей. В данном случае необходимо понимать, что лечебную роль играет не назначение смеси, а само по себе соблюдение элиминационной диеты (в частности, безмолочной диеты при аллергии к БКМ). Собственно диета имеет определенную продолжительность — не менее 6 мес, но всегда индивидуальную, именно ту продолжительность, которая необходима каждому конкретному ребенку для формирования толерантности и которая обеспечивает успех всех лечебных мероприятий. «Лечебная» смесь на основе высокогидролизованного белка или аминокислот, по сути, остается просто питанием, которое позволяет создать ребенку полноценный рацион. Такая смесь лишь заменяет исключенные продукты, и применяться должна так долго, сколько это необходимо для создания полноценного рациона. Безусловно, если ребенку старше 1 года не удастся ввести в питание молочные продукты, то сформировать рацион ему можно и без использования смеси. Однако при этом, даже если удастся компенсировать дефицит белковой составляющей рациона, потребление витаминов и минеральных веществ остается недостаточным.

Добавление в питание лечебной смеси позволяет полностью компенсировать рацион не только по макро-, но и микронутриентам, и в результате обеспечить оптимальные показатели роста и развития ребенка даже при необходимости длительного соблюдения элиминационной диеты, что и было подтверждено в клинических исследованиях [31–33]

Миф 11. «Нужно вылечить дисбактериоз, и аллергия пройдет»

Сегодня уже не вызывает сомнений, что микробиота кишечника является фактором, в значительной степени влияющим на здоровье человека. Микробные сообщества во многом определяют иммунный ответ и влияют на устойчивость к патогенам, а также участвуют во всех видах обмена макро- и микронутриентов [34, 35]. Вместе с тем состояние здоровья макроорганизма, его питание и окружающая среда в значительной степени сказываются на микробиоценозе кишечника.

В последние годы в представлениях о микробиоценозах различных экологических ниш человека произошли значительные изменения в связи с применением новых молекулярно-генетических методов исследования, при помощи которых были идентифицированы многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию и ранее не изученные. Оценка микробиоты молекулярно-генетическими методами также показала крайне низкую информативность прежних методов ее исследования. Так, анализ на «дисбактериоз» позволяет оценить лишь несколько видов бактерий из ~10 тыс., населяющих кишечник человека [34, 35].

Микробиологический анализ кала, определяющий несколько видов бактерий, не позволяет оценить состояние кишечной микробиоты

В настоящее время очевидно, что микробное программирование иммунной системы начинается внутриутробно и является главным фактором развития сбалансированной иммунной системы слизистой оболочки у новорожденных. Определенные виды бактерий совместно с их

продуктами, влияя на иммунный ответ на самых ранних этапах его формирования, оказывают непосредственное воздействие на здоровье новорожденного, что имеет весьма отдаленные последствия. В системе этих сложных взаимодействий «мать–ребенок» играют роль как генетические, так и экологические факторы [36] и, начавшись антенатально, программирование, по существу, модулируется во время и после рождения.

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз кишечника ребенка на постнатальном этапе его формирования, относятся перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание [34, 35]. В дальнейшем на составе микробиоты сказываются характер питания, любые отклонения здоровья, использование фармакопрепаратов, в первую очередь антибиотикотерапия [34, 35].

Микробиота кишечника ребенка отличается большей нестабильностью, чем микробиота взрослых, при этом формирование относительно устойчивого ее состава происходит примерно к 3 годам жизни

Изучение особенностей раннего периода формирования микробиоты у детей, в дальнейшем развивших и не развивших аллергию [37–39], показало, что для детей с аллергией было характерно:

- низкое общее разнообразие микробиоты в возрасте 1 мес,
- низкое разнообразие типов *Bacteroidetes* и рода *Bacteroides* в возрасте 1 мес,
- снижение общего количества и разнообразия *Proteobacteria* в возрасте 12 мес.

Показано также, что более низкое разнообразие микробиоты коррелирует с более тяжелым течением атопического дерматита [40]. Соответственно, действия врача, направленные на «санацию» кишечника (применение антибиотиков или бактериофагов), способствуют еще большей задержке формирования разнообразия микробиоты и, соответственно, более тяжелому течению аллергического заболевания.

Для детей-аллергиков характерно более низкое разнообразие представителей кишечной микробиоты, а назначение антибиотиков и/или бактериофагов приводит к еще большему ее обеднению

К сожалению, наши знания о кишечной микробиоте находятся сейчас в той фазе, когда мы много знаем о ее разнообразных, чрезвычайно важных функциях для организма ребенка, но не имеем возможности быстро и эффективно влиять на процесс ее формирования. Исследования в этом направлении активно ведутся, и, по всей вероятности, в обозримом будущем мы, врачи, будем иметь пробиотики целенаправленного действия. В любом случае эти возможности лежат в области применения про- и пребиотиков, а не в области «селективного санирования».

Применение бактериофагов требует отдельного комментария.

Препараты бактериофагов (действующее вещество — вирус) зарегистрированы как биологические активные добавки и не имеют достаточных исследований по безопасности их применения у детей

Их эффективность также крайне сомнительна с позиций современных представлений о микробиоте: временная «санация» от одного вида бактерий из ~10 тыс. вряд ли улучшит состав биоценоза. А вот еще больше снизить его разнообразие и отдалить формирование более зрелой микробиоты у ребенка-аллергика может. Назначение этих вирусных препаратов с плохо изученным влиянием на организм ребенка не соответствует принципу Гиппократов «*Primum noli nocere*» («Прежде всего — не навреди»).

Миф 12. «Если у ребенка аллергия на пищевой продукт, то это навсегда»

И в заключении самый «приятный» миф, перекочевавший в педиатрию из взрослой медицины. К счастью, мы, педиатры, имеем дело с развивающимся организмом и формирующейся иммунной системой, поэтому формирование толерантности к пищевым белкам, которые вызывают аллергическую реакцию в раннем возрасте (особенно к белкам коровьего молока, куриного яйца, пшеницы), — это как раз не миф, а реальность, что довольно часто случается при правильном ведении ребенка. Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от особенностей сенсибилизации и формы аллергии к БКМ, а также от адекватности тактики ведения ребенка на ранних этапах развития заболевания. При не-IgE-опосредованной форме аллергии переносимость белков коровьего молока к 5 годам может достигать 100% [41], при IgE-опосредованной — цифры существенно ниже: по разным данным, они составляют 41% к 2-летнему возрасту [42], 19–57% — к 4 годам [41, 42], 74% — к 5 [40], 85% — к 8–9 [40], 64% — к 12 и 79% — к 16-летнему возрасту [43].

Однако, и этот «миф» способен нанести вред ребенку: он влечет за собой неоправданно длительную ограничительную диету, тогда как, согласно существующим рекомендациям [1, 4, 7], актуальность рекомендаций по диете должна регулярно пересматриваться: каждые 6–12 мес (за исключением случаев тяжелых реакций на пищу) может проводиться диагностическое введение продуктов и/или повторное определение уровней специфических IgE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, «мифология» пищевой аллергии на этом не заканчивается, и каждый миф влечет за собой ошибки ведения детей. В современных условиях, когда действия врача должны быть основаны только на данных доказательной медицины, единственно правильный путь — четкое следование клиническим рекомендациям по ведению детей с соответствующей патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи является научным консультантом компании «Нутриция».

CONFLICT OF INTERESTS

The contributor is a scientific consultant of Nutricia.

ORCID

С.Г. Макарова <http://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.
- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):155–160. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.
- Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):30–37. doi: 10.1111/pai.12651.
- Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):57–161. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
- 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.
- Пищевая аллергия. Серия: Болезни детского возраста от А до Я / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Барановой-Намазовой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 160 с. [Pishcheyaya allergiya. Seriya: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya. Ed by A.A. Baranov, L.S. Baranovaya-Namazova. Moscow: Paediatrician Publishers; 2013. 160 p. (In Russ).]
- Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия [интернет]. [Ministerstvo zdravookhraneniya RF. Klinicheskie rekomendatsii. Pishcheyaya allergiya. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa.pdf. Ссылка активна на 12.10.2017.
- Pastor-Vargas C, Maroto AS, Diaz-Perales A, et al. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(7):716–720. doi: 10.1111/pai.12608.
- Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane JO, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195–209. doi: 10.1111/pai.12066.
- Soares-Weiser K, Takwoing Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76–86. doi: 10.1111/all.12333.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. — М.: Мир; 2000. — 592 с. [Right A, Brostoff J, Male D. *Immunology*. Moscow: Mir; 2000. 592 p. (In Russ).]
- Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*. 2008;63(11):1455–1463. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01774.x.
- Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., и др. SIGG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 3 — С. 283–289. [Deev IA, Petrovskaya MI, Namazova-Baranova LS, et al. sigG4 and other tolerance predictors at food allergy in early age children. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):283–289. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i3.1352.
- Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., и др. Прогнозирование формирования толерантности к пищевым белкам у детей раннего возраста с аллергией на белки коровьего молока // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 2 — С. 18–28. [Petrovskaya MI, Namazova-Baranova LS, Makarova SG, et al. Prediction of tolerance formation to food proteins in infants with allergy to cow's milk proteins. *Pediatrya*. 2017;96(2):18–28. (In Russ).]
- Haenlein GF. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res*. 2004;51(2):155–163. doi: 10.1016/j.smallrumres.2003.08.010.
- Selvaggi M, Laudadio V, Dario C, Tufarelli V. Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):1035–1048. doi: 10.1007/s11033-013-2949-9.
- Carillier-Jacquin C, Larroque H, Robert-Granie C. Including α s1 casein gene information in genomic evaluations of French dairy goats. *Genet Sel Evol*. 2016;48(1):54. doi: 10.1186/s12711-016-0233-x.
- Ruiter B, Rozemuller EH, van Dijk AJ, et al. Role of human leucocyte antigen DQ in the presentation of T cell epitopes in the major cow's milk allergen alpha s1-casein. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(2):119–126. doi: 10.1159/000098660.
- Yu J, Pressoir G, Briggs WH, et al. A untied mixed — model method for association mapping that accounts for multiple levels of relatedness. *Nat Genet*. 2006;38(2):203–238. doi: 10.1038/ng1702.
- Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):379–383. doi: 10.1067/mai.2001.112372.
- Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):293–297. doi: 10.1067/mai.2002.126080.
- Bernard H, Creminon C, Yvon M, Wal JM. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115(3):235–244. doi: 10.1159/000023906.
- Umpierrez A, Quirce S, Maranon F, et al. Allergy to goat and sheep cheese with good tolerance to cow cheese. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(8):1064–1068. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00602.x.
- Orlando JP, Breton-Bouveyron A. [Anaphylactoid reaction to goat's milk. (In French).] *Allerg Immunol (Paris)*. 2000;32(6):231–232.
- Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(3):113–116. doi: 10.1157/13106780.
- Calvani M, Jr., Alessandri C. Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 1998;157(1):17–19. doi: 10.1007/s004310050759.
- Munoz Martin T, de la Hoz Caballer B, Maranon Lizana F, et al. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(1):39–42. doi: 10.1016/s0301-0546(04)79222-8.
- Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy*. 2006;61(11):1358–1365. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01193.x.
- Zhou SJ, Sullivan T, Gibson RA, et al. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;111(9):1641–1651. doi: 10.1017/S0007114513004212.
- Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. — 60 с. [Makarova SG. *Obosnovanie i otsenka effektivnosti dietoterapii pri pishchevoi allergii u detei v razlichnye vozrastnye periody*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 60 p. (In Russ).]
- Canani RB, Nocerino R, Frediani T, et al. Amino acid-based formula in cow's milk allergy: long-term effects on body growth and protein metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):632–638. doi: 10.1097/MPG.0000000000001337.
- Dupont C, Bradatan E, Soulaire P, et al. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr*. 2016;16:96. doi: 10.1186/s12887-016-0637-3.
- Vandenplas Y, De Greef E, Xinias I, et al. Safety of a thickened extensive casein hydrolysate formula. *Nutrition*. 2016;32(2):206–212. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.008.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
- Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):259s–266s.
- Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(1–2):189–195. doi: 10.1038/pr.2014.163.
- Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440.e1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
- Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487.
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E, et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015;70(2):241–244. doi: 10.1111/all.12549.
- Saarinен KM, Pelkonen AS, Makela M, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):869–875. doi: 10.1016/j.jaci.2005.06.018.
- Elizur A, Appel MY, Goldberg MR, et al. Clinical and laboratory 2-year outcome of oral immunotherapy in patients with cow's milk allergy. *Allergy*. 2016;71(2):275–278. doi: 10.1111/all.12794.
- Skiprak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–1177. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023.

DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1827

И.Ю. Петракова, М.Ф. Губкина, Ю.С. Березовский, М.А. Багиров, Н.В. Юхименко

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Российская Федерация

Случай течения первичного туберкулезного комплекса у ребенка при позднем выявлении

Контактная информация:

Петракова Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением ЦНИИТ

Адрес: 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2, тел.: +7 (499) 785-90-27, e-mail: oleg1879@yandex.ru

Статья поступила: 29.07.2016 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Представлен случай позднего выявления и течения первичного туберкулезного комплекса у ребенка, находившегося в ранее неизвестном контакте с больным туберкулезом на 1-м году жизни. Дебют заболевания под маской пневмонии имел место в возрасте 1 года 8 мес. В дальнейшем у ребенка не отмечалось никаких клинических признаков заболевания. В пятилетнем возрасте ребенок обследован в связи с гиперергической реакцией на туберкулин: по результатам компьютерной томографии выявлены кальцинированные фокусы в ткани легкого и кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах; при бронхоскопии — инфильтративный туберкулез бронхов. Проведено оперативное вмешательство: видеоассистированная торакоскопия, резекция части С_{9,10} левого легкого с прецизионным удалением очага в его С₆ сегменте, экстирпацией бифуркационных и левых бронхопульмональных лимфатических узлов. Результаты гистологического исследования свидетельствовали о хроническом течении туберкулезного процесса с формированием бронхоэктазов, наличием бронхонодулярных свищей. После операции и основного курса противотуберкулезной терапии достигнуто клиническое излечение с малыми остаточными изменениями.

Ключевые слова: дети, туберкулез, первичный туберкулезный комплекс, туберкулез бронхов, хирургическое лечение.

(Для цитирования: Петракова И.Ю., Губкина М.Ф., Березовский Ю.С., Багиров М.А., Юхименко Н.В. Случай течения первичного туберкулезного комплекса у ребенка при позднем выявлении. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 529–534. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1827)

ВВЕДЕНИЕ

Основой диагностики туберкулеза у детей в настоящее время являются результаты специфических кожных проб и компьютерной томографии (КТ) [1]. Острое начало туберкулеза, протекающее под маской других заболеваний, чаще наблюдаемое у детей раннего возраста или подростков, затрудняет своевременную диагностику, что в итоге может приводить к формированию выраженных больших остаточных

изменений [2, 3]. Результаты исследований показывают, что при формировании туберкулем легких и крупных (более 1–2 см) кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах высока вероятность рецидива заболевания [4–6]. В 1960–1970-е гг. был проведен ряд исследований, обосновывающих показания к хирургическому лечению туберкулеза у детей [7, 8]. Вопрос о целесообразности хирургического лечения при посттуберкулезных изменениях у детей актуален

Irina Yu. Petrakova, Marina F. Gubkina, Yuri S. Berezovsky, Mamed A. Bagirov, Natalya V. Yukhimenko

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

The Case of a Primary Tuberculosis Complex in a Child With Late Detection

We present a case of late detection and course of the primary tuberculosis complex in a child who was previously in an unknown contact with a tuberculosis patient at the first year of life. The disease onset simulating pneumonia took place at the age of 1 year 8 months. Hereafter, the child did not have any clinical signs of the disease. At the age of 5 years, the child was examined in connection with the hyperergic reaction to tuberculin: the results of computed tomography revealed calcinated foci in the lung tissue and calcifications in the intrathoracic lymph nodes; bronchoscopy revealed infiltrative bronchial tuberculosis. Surgery was performed: video-assisted thoracoscopy, resection of C_{9,10} part of the left lung with precision removal of the focus in its C₆ segment, extirpation of bifurcation, and left bronchopulmonary lymph nodes. The results of the histological examination indicated the chronic course of the tuberculosis process with formation of bronchiectasis and presence of bronchonodular fistulas. After surgery and the main course of antituberculous therapy, a clinical cure with small residual changes was achieved.

Key words: children, tuberculosis, primary tuberculosis complex, bronchial tuberculosis, surgical treatment.

(For citation: Petrakova Irina Yu., Gubkina Marina F., Berezovsky Yuri S., Bagirov Mamed A., Yukhimenko Natalya V. The Case of a Primary Tuberculosis Complex in a Child With Late Detection. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 529–534. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1827)

до настоящего времени и является предметом изучения в исследованиях, проводимых с целью совершенствования диагностических методик и хирургической техники [9, 10].

Цель описания настоящего клинического случая — продемонстрировать сложности диагностики туберкулеза органов дыхания с манифестацией под маской неспецифической пневмонии при отрицательной реакции на пробу Манту у ребенка раннего возраста, а также определить тактику лечения при формировании выраженных посттуберкулезных изменений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент И., возраст 5 лет, поступил в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ, Москва) в июне 2013 г.

Перинатальный анамнез благополучный, мальчик вакцинирован БЦЖ-М в родильном доме. Имеется поствакцинальный рубчик 6 мм. При сборе эпидемического анамнеза установлено, что члены семьи, постоянно проживающие с ребенком, по результатам флюорографического исследования признаны здоровыми. В 2008 г. в течение нескольких недель с семьей проживала сестра отца, которая ухаживала за грудным ребенком. Сестра отца приехала из Узбекистана с целью лечения, но диагноз «Туберкулез» от родственников скривала. Через несколько месяцев она умерла от фиброзно-кавернозного туберкулеза в стационаре. Мальчик по контакту не обследовался. В возрасте 1 года 2 мес перенес бронхит с бронхообструктивным синдромом. В возрасте 1 года 8 мес госпитализирован в соматический стационар по месту жительства в связи с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, одышку, кашель. При рентгенологическом исследовании диагностирован двусторонний воспалительный процесс в легких, расцененный как пневмония (рис. 1, 2). При ультразвуковом исследовании органов грудной

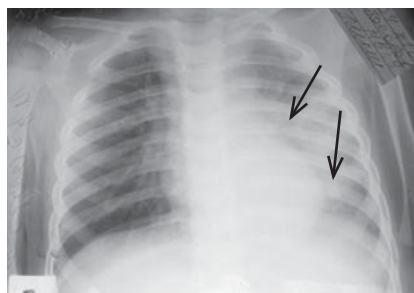
полости заподозрено наличие кисты в нижней доле левого легкого.

В течение 2 нед ребенку проводилась неспецифическая антибактериальная и патогенетическая терапия (указаний на конкретные препараты в выписке нет). В связи с устранением клинических признаков заболевания (нормализация температуры тела, регресс симптомов интоксикации и одышки, уменьшение интенсивности и частоты кашля) и нормализацией лабораторных показателей (клинический анализ крови), а также положительной рентгенологической динамикой (регресс инфильтративных изменений в легочной ткани) (рис. 3) ребенок был выписан домой. Контрольное КТ-исследование не проводилось.

С 2-летнего возраста ребенок посещает детский сад. Согласно данным из истории развития ребенка, острыми респираторными инфекциями болеет 1–2 раза в год. Динамика туберкулиновой чувствительности по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л: февраль 2009 г. (возраст 1 год) — 7 мм папула, октябрь 2009 г. — результат отрицательный (манифестация заболевания), 2011 г. (возраст 3 года) — 10 мм папула, 2012 г. (4 года) — 15 мм папула, май 2013 г. — 22 мм папула. В связи с гиперергической реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в мае 2013 г. направлен на обследование в противотуберкулезный диспансер (ПТД). Реакция на пробу с АТР (аллергеном туберкулезным рекомбинантным) от 17.05.2013 г. — 17 мм папула (гиперергическая). По данным КТ органов грудной клетки от 22.05.2013 г., в нижней доле слева, преимущественно перигилярно и паравертебрально, определяются участки пневмофиброза с бронхоэктазами. На фоне пневмофиброза, сливаясь с паракостальной и диафрагмальной плеврой, определяется конгломерат частично кальцинированных образований общими размерами 15×15×30 мм (рис. 4). В лимфатических узлах левой трахеобронхиальной, бронхопульмональной, параплеводной группы визуализируются множественные кальцинаты максимальным размером до 9 мм (рис. 5).

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента И. (октябрь 2009 г.), выполненная в соматическом стационаре

Fig. 1. Plain chest X-ray of the patient I. (October 2009) performed in a somatic hospital

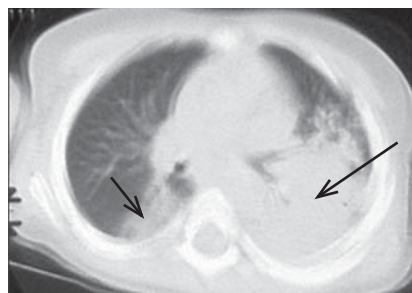


Примечание. Стрелками обозначены инфильтративные изменения в левом легком.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.
Note. The arrows indicate infiltrative changes in the left lung

Рис. 2. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента И. на уровне C_{4–6} (октябрь 2009 г.), выполненная в соматическом стационаре

Fig. 2. Computer tomography of the patient I. at the level of C_{4–6} (October 2009) performed in a somatic hospital



Примечание. Стрелками обозначены двусторонние инфильтративные изменения в легких, более выраженные слева.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.
Note. The arrows indicate bilateral infiltrative changes in the lungs, more pronounced on the left

Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента И. через 2 нед после курса неспецифической антибактериальной терапии (ноябрь 2009 г.), выполненная в соматическом стационаре

Fig. 3. Plain chest X-ray of the patient I. 2 weeks after the course of non-specific antibiotic therapy (November 2009) performed in a somatic hospital

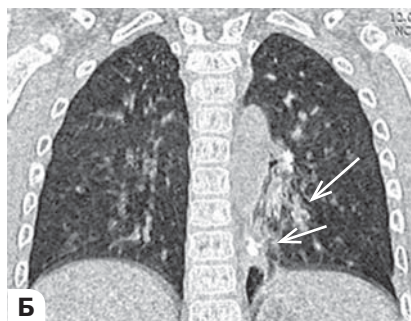


Примечание. Отмечено рассасывание инфильтративных изменений в левом легком.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.
Note. The dispersion of infiltrative changes in the left lung was noted

Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента И. (22.05.2013 г. — через 3 года от начала заболевания). Легочное окно, аксиальная (А) и фронтальная проекции (Б)

Fig. 4. CT chest scan of the patient I. (May 22, 2013 — 3 years from the disease onset). Lung window, axial (A) and frontal projection (B)



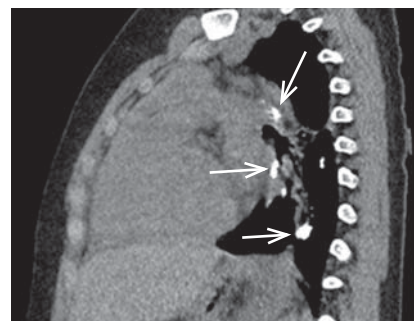
Примечание. Стрелками обозначены частично кальцинированные туберкулемы на фоне фиброзных изменений в нижней доле левого легкого.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

Note. The arrows indicate partially calcified tuberculomas against fibrotic changes in the lower lobe of the left lung

Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента И. (22.05.2013 г. — через 3 года от начала заболевания). Мякотканное окно, сагиттальная проекция

Fig. 5. CT chest scan of the patient I. (May 22, 2013 — 3 years from the disease onset). Soft-tissue window, sagittal projection



Примечание. Стрелками обозначены множественные кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

Note. The arrows indicate multiple calcifications in the intrathoracic lymph nodes

На основании эпидемического анамнеза, результатов кожных проб и характерной КТ-картины врачом противотуберкулезного диспансера поставлен диагноз: «Первичный туберкулезный комплекс С₁₀ левого легкого в фазе частичной кальцинации, МБТ (-)».

Ребенок направлен в ЦНИИТ для дообследования и определения лечебной тактики.

При поступлении в детское отделение ЦНИИТ 19.06.2013 г. жалоб нет. Рост на момент осмотра — 115 см, масса тела — 39,5 кг. Индекс массы тела — 30 кг/м², физическое развитие выше среднего, дисгармоничное за счет избытка массы тела I степени. Симптомов интоксикации — утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения аппетита, потливости, субфебрилитета, снижения тургора тканей — нет. Кожный покров и слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Тургор тканей не снижен. Периферические лимфатические узлы затылочных и заушных групп не определялись, подчелюстных, подбородочных, шейных, над- и подключичных, подмышечных, локтевых, паховых, подколенных групп — недоступны пальпации из-за избытка жировой клетчатки. При физикальном обследовании патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено.

Показатели периферической крови (число эритроцитов, концентрация гемоглобина, число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов) — в пределах нормы. Клинический анализ мочи без патологических изменений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. Проведено трехкратное исследование смывов с ротоглотки на микобактерию туберкулеза методами люминесцентной микроскопии и посева, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением ДНК микобактерии туберкулеза. Результаты всех тестов отрицательные. Определение антител класса G к микобактерии туберкулеза методом иммуноферментного анализа дало резкоположительный (391 мкг/мл) результат. Показатели функции внешнего дыхания находились

в пределах нормы. Электрокардиограмма без патологических изменений.

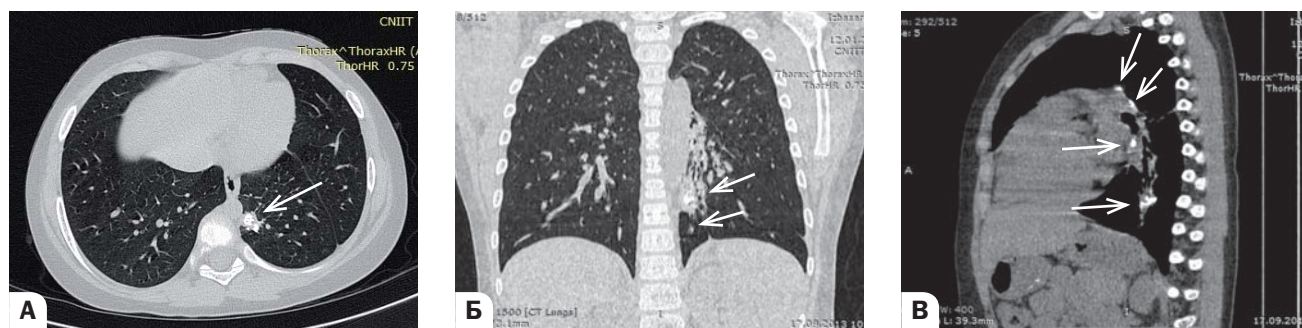
Бронхоскопия (от 12.07.2013 г.): выявлена инфильтрация слизистой оболочки на уровне В₈₋₁₀ левого легкого, в просвете бронхов слева — вязкое слизисто-гнойное отделяемое. Выраженный компрессионный синдром с расширением шпор бронхов, сужением устьев крупных бронхов до II степени за счет сдавления извне. Исследование аспирата из бронхов на микобактерию методом люминесцентной микроскопии и посева — результат отрицательный. ДНК микобактерии методом ПЦР не обнаружена. Исследование браш-биоптата слизистой оболочки бронха на цитологию и кислотоустойчивые микроорганизмы: в препаратах — пласты клеток бронхиального эпителия с умеренно выраженной макрофагальной и небольшой лимфоидно-нейтрофильной инфильтрацией, единичными клетками Пирогова–Лангханса; кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены.

В связи с выявленными при бронхоскопии изменениями и результатами цитологического исследования браш-биоптата слизистой оболочки бронха диагноз был уточнен: «Первичный туберкулезный комплекс С₁₀ левого легкого в фазе частичной кальцинации, осложненный инфильтративным туберкулезом В₈₋₁₀ левого легкого, МБТ (-)».

Учитывая наличие активного специфического процесса в бронхах, начат курс противотуберкулезной терапии. Интенсивная фаза: изониазид 0,3 г/сут + рифампицин 0,15 г/сут + пипразинамид 0,625 г/сут + этамбутол 0,5 г/сут, всего 90 доз на 3 мес терапии. Переносимость препаратов удовлетворительная. Для улучшения дренажной функции бронхов проведено несколько курсов ингаляций с Беродуалом и амброксолом.

При контрольной бронхоскопии (от 30.10.2013 г.) к 3-му мес лечения отмечена значительная положительная динамика в виде регресса инфильтративных изменений в В₈₋₁₀ левого легкого. В просвете бронхов слева — стекловидное отделяемое в небольшом количестве. Сохранялся выраженный компрессионный синдром. Исследование аспирата на микобактерию тубер-

Рис. 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента И. через 6 мес от начала противотуберкулезной терапии
Fig. 6. CT chest scan of the patient I. 6 months after the beginning of antituberculous therapy



Примечание. Легочное окно, аксиальная (А) и фронтальная проекции (Б); мягкотканное окно, сагиттальная проекция (В). Стрелками обозначены кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах. Динамика КТ-картины отсутствует.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

Note. Lung window, axial (A) and frontal projection (B); soft-tissue window, sagittal projection (C). The arrows indicate calcified foci in the intrathoracic lymph nodes. There is no dynamics of CT image

кулеза методом люминесцентной микроскопии, посева и ПЦР — результат отрицательный. Фаза продолжения противотуберкулезной терапии проводилась в комбинации: изониазид 0,3 г/сут + рифампицин 0,15 г/сут + пиразинамид 0,625 г/сут, всего 138 доз на 4,5 мес.

С целью уточнения активности туберкулезного процесса проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99}Tc -технетрилом (08.11.2013 г.). Патологического накопления радиофармпрепарата в легких и внутригрудных лимфатических узлах не обнаружено. КТ-картина легких оставалась стабильной к 3, 6 (рис. 6) и 8-му мес лечения.

Таким образом, у ребенка в исходе первичного туберкулезного комплекса имело место формирование больших остаточных изменений в виде множественных туберкулем нижней доли левого легкого, множественных кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, пневмофиброза в нижней доле левого легкого, что требовало оперативного лечения для уменьшения риска рецидива заболевания.

В конце февраля 2014 г. (в возрасте 6 лет) выполнены видеоассистированная торакоскопия, резекция части $\text{C}_{9,10}$ левого легкого с прецизионным удалением очага в C_6 левого легкого, а также бифуркационных и левых бронхоппульмональных лимфатических узлов.

Исследование операционного материала на микобактерию методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие питательные среды BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США) дало отрицательный результат. Методом ПЦР выявлена ДНК микобактерии туберкулеза. Чувствительность микобактерии к изониазиду и рифампицину сохранена (тест-система «Синтол», Россия). Количества ДНК для постановки теста на лекарственную чувствительность к препаратам 2-го ряда было недостаточно.

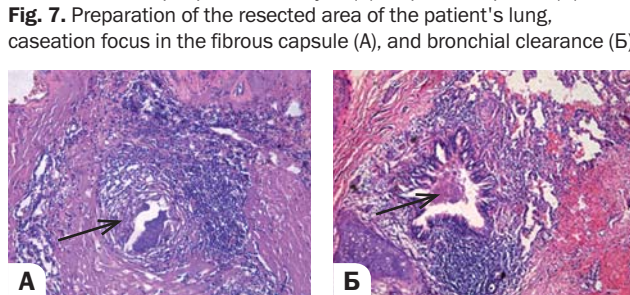
Описание макропрепарата резецированного участка легкого: «Участок легочной ткани $5 \times 5,5 \times 2,5$ см. Плевра гладкая, синюшная, с очагом белесоватых втяжений диаметром 0,8 см. На разрезе легочная ткань бурого цвета, неправильной формы, с отходящей от него трапециевидной зоной пневмосклероза. Морфологическая картина операционного материала отражает волны затихания и обострения туберкулезного воспаления. В легочной

ткани определяется фокус уплотненного, частично кальцинированного казеоза, окруженного фиброзной капсулой со скудной очаговой лимфоидной инфильтрацией. В стенке бронхиол — туберкулезные гранулемы с начинающимися признаками фиброизирования. Свищ бронха с казеозными массами. Дистелектазы и поля гемолизованных эритроцитов с признаками прорастания грануляционной тканью. Гранулемы расположены в зоне щелей лимфатических коллекторов. Отмечается периваскулярный и перибронхиальный склероз, интерстициальный отек» (рис. 7).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проведена противотуберкулезная терапия в комбинации изониазид 0,3 г/сут + рифампицин 0,15 г/сут + пиразинамид 0,625 г/сут + амикацин внутримышечно 0,5 г/сут, всего 60 доз на 2 мес, с последующим переходом на комбинацию изониазид + рифампицин + пиразинамид в тех же дозировках, всего 120 доз на 4 мес. Курс лечения после операции составил 180 доз на 6 мес.

Хронология течения болезни ребенка представлена на рис. 8.

Рис. 7. Препарат резецированного участка легкого пациента И., очаг казеоза в фиброзной капсуле (А) и просвет бронха (Б)
Fig. 7. Preparation of the resected area of the patient's lung, caseation focus in the fibrous capsule (A), and bronchial clearance (B)

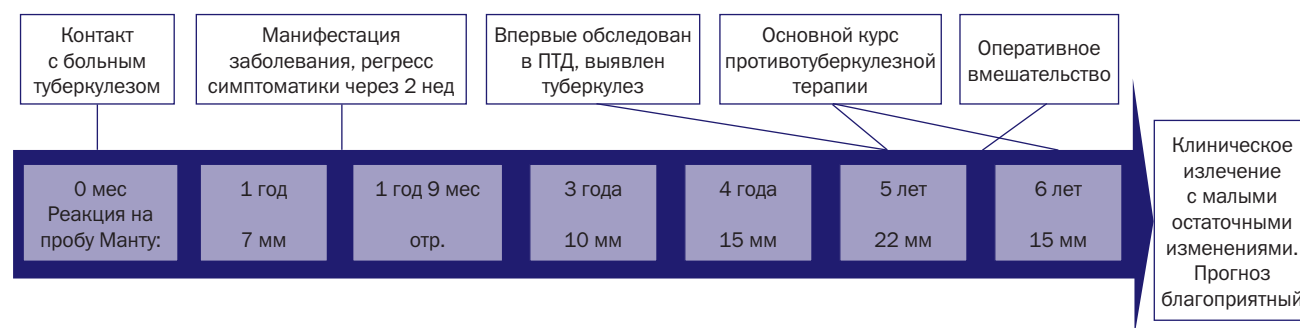


Примечание. Стрелками обозначены фокус частично кальцинированного казеоза в фиброзной капсуле (А) и казеозные массы в просвете бронха (Б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

Note. The arrows indicate the focus of partially calcified caseation in the fibrous capsule (A) and caseous masses in the bronchial lumen (B). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Рис. 8. Хронология течения заболевания пациента И.
Fig. 8. Chronology of the disease course in the patient I.



Примечание. ПТД — противотуберкулезный диспансер.
 Note. ПТД — antituberculosis dispensary.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует характерное течение первичного туберкулеза у вакцинированного ребенка раннего возраста, имевшего бациллярный контакт с больной туберкулезом в период формирования противотуберкулезного иммунитета. Наше желание опубликовать его вызвано разными причинами.

Во-первых, это трудности диагностики туберкулеза при манифестации заболевания под маской неспецифической пневмонии. Острое начало с выраженной легочной симптоматикой при неосложненном первичном туберкулезе встречается довольно редко, но в раннем возрасте его частота достигает 30% [11]. Применение антибиотиков способствовало устранению признаков неспецифического компонента воспаления, исчезновению легочной симптоматики и улучшению самочувствия ребенка. Это в сочетании с отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволило отвергнуть туберкулезную этиологию заболевания. Установить диагноз в момент манифестации заболевания в таких случаях обычно удается только при отсутствии эффекта от лечения. Недостаточный объем контрольного рентгенологического обследования (только обзорная рентгенограмма в прямой проекции) не позволил обнаружить патологические изменения, сохраняющиеся за тенью сердца.

Во-вторых, описанный клинический случай наглядно демонстрирует, что туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л имеет большое диагностическое значение при ее правильной интерпретации. Отрицательная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л при проведении массовой туберкулинодиагностики не является показанием для обследования у фтизиатра [1]. После вакцинации БЦЖ отрицательная реакция на пробу Манту в течение 1-го года после вакцинации отмечается в 2% случаев [12], при вакцинации БЦЖ-М — возможно, несколько чаще. У наблюдаемого нами пациента размер поствакцинального рубца и положительная реакция на пробу Манту в возрасте 1 года свидетельствовали об эффективной вакцинации и адекватном иммунном ответе. У здорового ребенка отрицательная реакция на пробу Манту в возрасте 2 лет расценивалась бы как естественное угасание поствакцинальной аллергии. Однако при подозрении на туберкулез у пациентов с выраженной легочной патологией отрицательная туберкулиновая проба не должна являться ключевым критерием, позволяющим исключить

диагноз туберкулеза, т.к. может быть следствием анергии при тяжелом туберкулезном процессе, что имело место у нашего пациента. По литературным данным, отрицательная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей раннего возраста с активным туберкулезным процессом встречается в 16% случаев [11].

В последующие годы (в возрасте 3 и 4 лет) у мальчика имелись показания для обследования фтизиатром по результатам массовой туберкулинодиагностики. Однако обследование было проведено лишь вследствие нарастания чувствительности к туберкулину до гиперергической, когда изменения в легких были уже необратимыми (хронология течения заболевания представлена на рис. 8).

Изменить направление диагностического поиска в пользу туберкулеза и избежать развития необратимых туберкулезных изменений могли бы своевременное установление факта контакта с больной туберкулезом, адекватный объем контрольного рентгенологического обследования в период манифестации заболевания и правильная интерпретация результатов туберкулинодиагностики.

В-третьих, вопрос, до настоящего времени вызывающий дискуссии среди фтизиатров и педиатров, — это оценка активности туберкулезного процесса при наличии кальцинатов в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах. В нашем случае наличие вакцинации против туберкулеза, прекращение контакта, благоприятные бытовые условия длительное время позволяли реализовываться процессам самозаживления, свойственным первичному туберкулезу. По данным осмотра ребенка и результатам обследования создавалось впечатление полного устранения туберкулезного процесса. О сохраняющейся активности свидетельствовали результаты бронхологического исследования и проведенного в последующем гистологического исследования операционного материала. В случае отказа от операции у этого ребенка можно было бы ожидать прогрессирования туберкулеза, т.к. после 8-месячного курса лечения регрессировали только изменения в крупных бронхах, определяемые при бронхоскопии. При этом свищи в мелких бронхах сохранялись и были выявлены при гистологическом исследовании операционного материала. После завершения основного курса лечения мальчик регулярно наблюдался в противотуберку-

лезном диспансере, получал противорецидивные курсы в комбинации изониазид + пиразинамид по 3 мес в течение 2 лет. Обследование, проведенное в апреле 2017 г. (через 3 года после операции и 2,5 года после завершения основного курса противотуберкулезной терапии), показало отсутствие признаков рецидива туберкулезного процесса. Показатели функции внешнего дыхания находились в норме. По данным КТ сохранялись 3 мелких (до 5–6 мм) кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах. Остаточные изменения такого объема характеризуются как малые. Отсутствие рецидива в течение 2 лет после завершения основного курса лечения при малых остаточных изменениях позволяет снять ребенка с диспансерного учета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае у ребенка раннего возраста после манифестации туберкулеза под маской пневмонии отмечался быстрый регресс симптоматики. В дальнейшем при видимом клиническом благополучии отмечалось формирование хронически текущего туберкулезного процесса. К моменту нарастания туберкулиновой чувствительности до гиперергической у ребенка зарегистрированы необратимые изменения в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Клиническое излечение было достигнуто только после хирургического вмешательства. Проблема оценки сохраняющейся актив-

ности посттуберкулезных изменений остается актуальной даже при использовании современных диагностических методов: наличие кальцинации не исключает активности процесса даже при отсутствии клинико-лабораторной симптоматики и существовании стабильной рентгенологической картины, что подтверждается результатами патогистологического исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И. Ю. Петракова <http://orcid.org/0000-0001-5644-0687>

М. Ф. Губкина <http://orcid.org/0000-0001-9724-9862>

Ю. С. Березовский <http://orcid.org/0000-0001-8917-3589>

М. А. Багиров <http://orcid.org/0000-0001-9788-1024>

Н. В. Юхименко <http://orcid.org/0000-0002-9455-5597>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.: РООИ «Здоровье человека»; 2015. — 36 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2015. 36 p. (In Russ).]
2. Бронхолегочный туберкулез у детей раннего возраста // Под ред. С.В. Рачинского. — М.: Медицина; 1970. — 288 с. [Bronkholegocnyy tuberkulez u detei rannego vozrasta. Ed by S.V. Rachinsky. Moscow: Meditsina; 1970. 288 p. (In Russ).]
3. Владимиров М.И., Елизаров Б.М. Клинические аспекты первичного туберкулеза у детей раннего возраста // Проблемы туберкулеза. — 1987. — № 5 — С. 32–35. [Vladimirova MI, Elizarov BM. Klinicheskie aspekty pervichnogo tuberkuleza u detei rannego vozrasta. *Probl Tuberk.* 1987;(5):32–35. (In Russ).]
4. Кудрявцева А.И., Похитонов М.П., Ойфебах М.И., и др. Процессы заживления при первичном туберкулезе у детей // Проблемы туберкулеза. — 1950. — № 2 — С. 23–36. [Kudryavtseva AI, Pokhitonova MP, Oifebakh MI, et al. Protsessy zazhivleniya pri pervichnom tuberkuleze u detei. *Probl Tuberk.* 1950;(2):23–36. (In Russ).]
5. Головкин А.Ф. Прогностическое значение остаточных изменений в легких // Проблемы туберкулеза. — 1973. — № 9 — С. 3–5. [Golovko AF. Prognosticheskoe znachenie ostatocnykh izmenenii v legkikh. *Probl Tuberk.* 1973;(9):3–5. (In Russ).]
6. Богущ Л.К., Пузик В.И., Огай И.В., Макаревич Н.М. Клинико-морфологические и бактериологические сопоставления у детей и подростков, оперированных по поводу туберкулеза органов дыхания // Проблемы туберкулеза. — 1976. — № 2 — С. 21–25. [Bogush LK, Puzik VI, Ogai IV, Makarevich NM. Kliniko-morfologicheskie i bakteriologicheskie sopostavleniya u detei i podrostkov, operirovannykh po povodu tuberkuleza organov dykhaniya. *Probl Tuberk.* 1976;(2):21–25. (In Russ).]
7. Курбанов А. Клинико-рентгенологическая характеристика и лечение туберкулом легких у детей и подростков: Автореф. дис.

- ... канд. мед. наук. — М.; 1975. — 152 с. [Kurbanov A. Kliniko-rentgenologicheskaya kharakteristika i lechenie tuberkulom legkikh u detei i podrostkov. [dissertation] Moscow; 1975. 152 p. (In Russ).]
8. Огай И.В., Шмелев М.М. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Проблемы туберкулеза. — 1991. — Т. 68. — № 11 — С. 44–48. [Ogai IV, Shmelev MM. Khirurgicheskoe lechenie tuberkuleza organov dykhaniya u detei i podrostkov. *Probl Tuberk.* 1991;68(11):44–48. (In Russ).]
9. Кессель М.М., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Перельман М.И. Показания к операции и выбор времени проведения хирургического лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 8 — С. 23–25. [Kessel' MM, Aksenova VA, Klevno NI, Perel'man MI. Pokazaniya k operatsii i vybor vremeni provedeniya khirurgicheskogo lecheniya pri tuberkuleze vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detei i podrostkov. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2009;(8):23–25. (In Russ).]
10. Мартель И.И. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2015. [Martel' II. Khirurgicheskoe lechenie tuberkuleza organov dykhaniya u detei i podrostkov. [dissertation abstract] Moscow; 2015. (In Russ).]
11. Поддубная Д.В., Дубакова Г.Ф., Курдаева А.Н., и др. Локальный туберкулез у детей раннего возраста // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — № 6 — С. 8–11. [Poddubnaya DV, Dubakova GF, Kurdaeva AN, et al. Lokal'nyi tuberkulez u detei rannego vozrasta. *Tuberculosis and lung diseases.* 2016;94(6):8–12. (In Russ).]
12. Борис В.М. Особенности послевакцинной и послеинфекционной аллергии у детей раннего и дошкольного возрастов, привитых БЦЖ внутрикожным методом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львов; 1969. [Boris VM. Osobennosti poslevaktsinnoi i posleinfektsionnoi allergii u detei rannego i doskol'nogo vozrastov, privitykh BTsZh vnutrikozhnym metodom. [dissertation abstract] Lvov; 1969. (In Russ).]

Ладодо Калерия Сергеевна

22 октября 1924 г. – 10 ноября 2017 г.



10 ноября 2017 г. на 94-м году ушла из жизни старейший сотрудник Института педиатрии **Калерия Сергеевна Ладодо** — доктор медицинских наук, почетный профессор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член-корреспондент РАЕН, основоположник отечественной школы детской диетологии, выдающийся ученый, педиатр и нутрициолог. Ее ученики — известные педиатры и ученые — в настоящее время трудятся не только на просторах России, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья: Средней Азии, Азербайджане, Латвии, Грузии, Китае, Вьетнаме, Монголии. В течение 30 лет Калерия Сергеевна была главным внештатным специалистом по детскому питанию МЗ СССР.

Калерия Сергеевна на протяжении 70 лет преданно служила педиатрической науке и здравоохранению, из них более четверти века — в Институте педиатрии.

Калерия Сергеевна родилась 22 октября 1924 г. в семье военного. Годы учебы во 2-м Московском медицинском институте пришлось на трудное военное время. Обучение проходило сначала в Омске, а с 1943 г. — уже в Москве. Условия были тяжелые: студенты испытывали холод и голод, сдавали кровь для больных и раненых, трудились на лесозаготовках и в госпиталях.

После окончания с отличием в 1947 г. педиатрического факультета 2-го Московского мединститута

К.С. Ладодо было предложено заведование детским отделением в больнице Риги, но она предпочла дальнейшее образование в клинической ординатуре Института педиатрии РАМН. Ее учителями были известные профессор-педиатры Г.Н. Сперанский и А.И. Доброхотова, видный физиолог Н.М. Щелованов. Основным направлением учебы в ординатуре для К.С. Ладодо стали детские инфекционные болезни на базе Русаковской больницы (ныне Детская городская клиническая больница им. Святого Владимира). В то время среди детей «процветали» коклюш, дифтерия, скарлатина, паротит, ветряная оспа, полиомиелит, были случаи брюшного тифа и менингита. Заболевания, как правило, протекали в тяжелой форме. Вакцинация только начинала внедряться.

В своей книге воспоминаний «История моей жизни (записки врача-педиатра)» о своем жизненном пути Калерия Сергеевна писала: «Особые сложности всегда вызывали дежурства, <...> ответственность и переживания были очень большими». Ежедневная практика тоже требовала много знаний, физических и душевных сил. Калерия Сергеевна вспоминала: «Когда я вела тяжелого больного, я не отходила от него и просиживала с ним до поздней ночи, стараясь не оставить его на попечение дежурного врача, возвращалась домой на последней электричке».

В Институте педиатрии Калерия Сергеевна успешно окончила клиническую ординатуру, затем аспирантуру, защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-морфологические изменения центральной нервной системы при коклюше». В дальнейшем она продолжила работу в этом направлении и в 1969 г. защитила докторскую диссертацию. Научными консультантами работы были профессора С.Д. Носов и Л.О. Бадалян, оппонентами — директор Института педиатрии и детской хирургии МЗ РФ Ю.Е. Вельтищев и ведущий детский инфекционист М.Е. Сухарева.

Как писала о себе К.С. Ладодо, «после защиты докторской диссертации направление деятельности круто изменилось». Волею судьбы в 1970 г. она возглавила только что созданное в Институте питания АМН СССР «отделение питания больного ребенка», где стала активно заниматься актуальными проблемами детской диетологии, в том числе вопросами вскармливания недоношенных и новорожденных детей, лечебного питания при алиментарнозависимых состояниях, различных формах пищевой непереносимости, заболеваниях почек и органов пищеварения, врожденных и приобретенных нарушениях обмена веществ и др.

Базой для научных исследований оставались клинические подразделения Института педиатрии.

Особым направлением деятельности К.С. Ладодо стали разработка и создание отечественных продуктов детского и лечебного питания. В качестве руководи-



В инфекционном отделении: К.С. Ладодо в нижнем ряду справа

теля медицинского раздела научно-технической программы Государственного комитета по науке и технике СССР в 1980–1985 гг. Калерии Сергеевне приходилось много контактировать с различными министерствами, ведомствами, промышленными институтами, выступать на общественных трибунах, защищая интересы детей. Тесные контакты были налажены с Министерством сельского хозяйства, институтами молочной и мясной промышленности, Институтом крахмалопродуктов.

В качестве главного внештатного специалиста по детскому питанию в МЗ СССР Калерия Сергеевна часто выезжала в союзные республики, интересуясь основными проблемами и недостатками в организации детского питания. Благодаря ее усилиям в различных регионах страны постепенно налаживалось обеспечение детей сбалансированным питанием, на местах открывались молочные кухни и цеха по производству продуктов для детей грудного и раннего возраста.

При непосредственном участии Калерии Сергеевны на крупнейших молочно-консервных комбинатах детского питания, расположенных на территории бывшего СССР (Балта, Одесская область, УССР; Волковыск, Гродненская область, БССР; Истра, Московская область, РСФСР; Сибай, Башкирская АССР; Хорол, Полтавская область, УССР), впервые стало возможным промышленное производство разработанных отечественных сухих детских молочных смесей, а также жидких и пастообразных молочных продуктов на молочных кухнях, цехах

детских молочных продуктов и в условиях специализированного завода в Лианозово (Москва).

Калерия Сергеевна стояла у истоков создания отечественной компании по производству детского и специализированного лечебного питания «Нутритек» (ныне компания «Инфаприм»). Завод «Инфаприм» по своей гибкости и многофункциональности в настоящее время не имеет аналогов в России. Предприятие укомплектовано самым современным оборудованием и выпускает более 100 наименований продукции, которая полностью соответствует мировым и российским стандартам.

До последнего времени Калерия Сергеевна работала главным научным сотрудником отделения питания здорового и больного ребенка НМИЦ здоровья детей (с 2000 г.) и занималась главным образом вопросами поддержки и поощрения грудного вскармливания в Российской Федерации, проблемами питания беременных и кормящих женщин.

Калерия Сергеевна имеет 25 авторских свидетельств на изобретения, награждена медалями СЭВ и ВДНХ, Премией Правительства Российской Федерации, медалью Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», почетной грамотой Союза педиатров России «Лучший врач. Ученый. Педагог».

Калерия Сергеевна была мудрым руководителем и воспитателем молодых врачей и ученых, чутким и отзывчивым человеком, опытным клиницистом и организатором здравоохранения, она снискала огромную любовь и уважение среди учеников и коллег, маленьких пациентов и их благодарных родителей.

Работать рядом с ней, учиться у нее было для всех нас большим подарком судьбы.

Весь коллектив Центра скорбит о невозможности утрате уникального человека с большим сердцем и душой, всегда восхищавшего нас своей стойкостью и мудростью, жизнелюбием и справедливостью.

Мы выражаем искренние соболезнования всем родным и близким.

Калерия Сергеевна навсегда останется в нашей памяти!

*Ученики, друзья, коллеги,
редакция журнала «Вопросы современной
педиатрии»*