

# 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.;  
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,  
проф., академик РАН;  
Эрих Й., проф.

### Научные редакторы

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.

### 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

- Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Баранов К.Н. (Москва), к.м.н., доцент  
Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Боровик Т.Э. (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., член-корр. РАН  
Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Дворяковский И.В. (Москва), 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.  
Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.  
Конова С.Р. (Москва), д.м.н.  
Константинопoulos 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.  
Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН  
Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.  
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.  
Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Моя М. (Аликанте, Испания), проф.  
Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.  
Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
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  
Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.  
Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.  
Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
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., академик РАН  
Школьникова М.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.  
Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

177

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 3

### Издатель

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



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

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель», 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

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

# 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.;

Namazova-Baranova L.S., PhD,

professor, academician of RAS;

Van Den Anker D., PhD, prof.

### Research editors

Litvitsky P.F., MD, PhD,

RAS corresponding member;

Saygitov R.T., MD, PhD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD

### Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD, PhD

### 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

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

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

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

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

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

Baranov K.N. (Moscow), MD

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

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

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), 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.

Klochkova O.A. (Moscow), MD

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

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

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

Makarova S.G. (Moscow), PhD

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.

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

Rakhmanina N. (Washington, USA), 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.

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

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

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG

2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

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



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.

Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

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

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,  
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.

Tel. +7 (499) 737-78-04.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

# Multi-tabs®

## Мульти-табс® Малыш Кальций Плюс – витамино-минеральный комплекс с содержанием кальция и витамина D<sub>3</sub>

- содержит **12 витаминов и 6 минералов**
- кальций и витамин D<sub>3</sub> в период интенсивного роста
- при недостаточном потреблении молочных продуктов

Кальций важен для здоровья не только в детстве, но и на протяжении всей жизни. Однако, для правильного формирования костной ткани и гармоничного развития ребенка, кроме кальция и витамина D, необходимы и другие соединения, такие как железо, цинк, витамины группы B, витамины C, A и K\*.

\* Васильева Т.Г., Трофимова А. и соавт. Актуальные аспекты проблемы раннего выявления и профилактики нарушений кальций-фосфорного обмена у детей // Acta Biomedica Scientifica. 2005. №4. С.162–166



**Формы выпуска:** жевательные таблетки, массой 1450 мг, №30, №60

**Область применения:** в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника витаминов (A, E, D, K, C, B1, B2, B6, B12, биотин, ниацин, фолиевой кислоты и минеральных веществ (кальция, железа, цинка, хрома, селена и йода).

**Рекомендации по применению:** детям старше 3-х лет по 1 жевательной таблетке, взрослым по 2 жевательных таблетки в день во время еды. Не превышать рекомендованную суточную дозу. В период беременности и лактации перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Перед применением БАД детьми проконсультироваться с врачом-педиатром.

**Продолжительность приема:** 1 месяц.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов.

**Условия реализации:** через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети.

**Претензии потребителей в Российской Федерации направлять ООО «Пфайзер»:** Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел.: +7 (495) 287-50-00, факс: +7 (495) 287-53-00

**Св-во о гос.рег.** RU.77.99.88.003.E.000248.01.18 от 23.01.2018

### В одной жевательной таблетке с малиново-клубничным вкусом:

#### ВИТАМИНЫ

Витамин А	91,4 мкг РЭ
(бета-каротин)	(548,4 мкг)
Витамин D <sub>3</sub>	7,5 мкг
Витамин Е	4,0 мг ТЭ
Витамин К1	30 мкг
Витамин С	40 мг
Никотинамид	5 мг
Витамин В1	0,5 мг
Витамин В2	0,58 мг
Витамин В6	0,47 мг
Витамин В12	0,7 мкг
Фолиевая кислота	75 мкг
Биотин	9,4 мкг

#### МИНЕРАЛЫ

Кальций	150 мг
Железо	6 мг
Цинк	5,0 мг
Йод	70 мкг
Хром	11 мкг
Селен	15 мкг



ООО «Пфайзер Инновации» 123112, г. Москва, Пресненская наб., д.10, блок С. Тел.: +7 (495) 287-50-00. Факс: +7 (495) 287-53-00

PP-MUL-RUS-0178

# БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 3

## СОДЕРЖАНИЕ

### НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- О.Л. Морозова, П.Ф. Литвицкий, Д.А. Морозов, Л.Д. Мальцева  
**186 МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- М.А. Лаврова, О.А. Львова, Л.В. Токарская, З.С. Лазаускене  
**194 ЗНАЧЕНИЕ ДЕТСКО-РОДИТЕЛЬСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАК ФАКТОРА РИСКА АТИПИЧНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**
- Е.В. Ших, А.А. Махова, Е.Е. Емельяшенков  
**200 ПРИЕМ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА — РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ПОСТУПЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ РЕБЕНКОМ МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяжковская, К.Б. Исаева, Т.В. Слепцова, Р.В. Денисова, М.А. Солошенко, О.Л. Ломакينا, А.Н. Фетисова, М.Г. Рудницкая, Д.Д. Ванькова, А.А. Альшевская, А.В. Москалёв, А.В. Мамутова  
**207 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ТОЦИЛИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- О.А. Жданова, Т.Л. Настаушева, И.В. Гребенникова, Г.А. Батищева, И.Ю. Балалаева  
**216 ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ МОЧИ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ПЕРИОД С 1990 ПО 2015 г.: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ СПЛОШНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ**
- О.П. Ковтун, А.Н. Плаксина, Е.А. Дугина  
**223 СОГЛАСОВАННОСТЬ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ПО РЕГИОНАЛЬНЫМ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ЦЕНТИЛЬНЫМ ШКАЛАМ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- Д.Н. Лир, В.Г. Новоселов, Т.А. Мишукова  
**229 ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова  
**236 АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДСКИХ УСЛОВИЯХ АЛТАЙСКОГО КРАЯ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Т.В. Турти, Е.Г. Бокучава, А.С. Илларионов, А.Г. Селиванова  
**244 СЛУЧАЙ РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У РЕБЕНКА НА ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ**

### В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- В.А. Айсина, А.А. Букш, Л.М. Кузенкова, О.В. Кожевникова, В.В. Лебедев, А.А. Газарян, Т.В. Подклетнова, С.Г. Попович  
**250 ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

### МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- Р.Р. Кильдиярова  
**254 ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ**
- В.К. Таточенко  
**259 О СТАТЬЕ Р.Р. КИЛЬДИЯРОВОЙ «ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ»**

## ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана\*  
Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



**ГИПОАЛЛЕРГЕННО**  
клинически  
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Сок яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

\*Клинические исследования – это научное исследование с участием детей, которое проводится для подтверждения безопасности нового продукта питания. Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из черносливы, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

**CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION**

- Olga L. Morozova, Peter F. Litvitskiy, Dmitri A. Morozov, Larisa D. Maltseva  
**186 MECHANISMS OF NEPHROSCLEROSIS DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX**

**LITERATURE REVIEW**

- Mariia A. Lavrova, Olga A. Lvova, Liudmila V. Tokarskaia, Zoia S. Lazauskene  
**194 THE ROLE OF PARENT-CHILD INTERACTION AS A RISK FACTOR FOR ATYPICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS**
- Evgenia V. Shikh, Anna A. Makhova, Evgeny E. Emelyashenkov  
**200 INTAKE OF A VITAMIN-MINERAL COMPLEX IS A RATIONAL WAY TO MAKE UP A CALCIUM DEFICIENCY IN CONDITIONS OF INSUFFICIENT CONSUMPTION OF DAIRY PRODUCTS BY A CHILD**

**ORIGINAL ARTICLES**

- Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Kseniya B. Isaeva, Tatyana V. Sleptsova, Rina V. Denisova, Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina, Anna N. Fetisova, Mariya G. Rudnickaya, Dariya D. Vankova, Alina A. Alshevskaya, Andrei V. Moskalev, Anna V. Mamutova  
**207 PROGNOSTIC FACTORS FOR THE RESPONSE TO TOCILIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS: A COHORT STUDY**
- Olga A. Zhdanova, Tatyana L. Nastaushcheva, Irina V. Grebennikova, Galina A. Batishcheva, Irina Yu. Balalaeva  
**216 CHANGES IN URINE MICROFLORA IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTION ADMITTED TO HOSPITAL BETWEEN 1990 AND 2015: A RETROSPECTIVE FULL-DESIGN STUDY OF CASE SERIES**
- Olga P. Kovtun, Anna N. Plaksina, Elena A. Dugina  
**223 CONSISTENCY IN ASSESSING PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY ACCORDING TO REGIONAL AND SPECIALIZED CENTILE SCALES: A POPULATION-BASED CROSS-SECTIONAL STUDY**
- Darya N. Lir, Vladimir G. Novoselov, Tatiana A. Mishukova  
**229 NUTRITION OF PRE-SCHOOL CHILDREN WITH OBESITY: A RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY**
- Natalia V. Shakhova, Elena M. Kamaltynova, Yuriy Ph. Lobanov, Tatyana S. Ardatova  
**236 ALLERGIC RHINITIS IN PRE-SCHOOL CHILDREN LIVING IN URBAN SETTINGS OF THE ALTAI REGION: A POPULATION-BASED CROSS-SECTIONAL STUDY**

**CLINICAL OBSERVATIONS**

- Tatiana V. Turti, Ekaterina G. Bokuchava, Alexey S. Illarionov, Anastasiya G. Selivanova  
**244 A CASE OF THE EARLY DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN A NURSING INFANT**

**A DOCTOR'S AID**

- Victoriya A. Aysina, Aleksandr A. Buksh, Ludmila M. Kuzenkova, Olga V. Kozhevnikova, Vladislav V. Lebedev, Andrey A. Gazaryan, Tatyana V. Podkletnova, Sofiya G. Popovich  
**250 EPILEPSY IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC FEATURES**

**EXPERT OPINION**

- Rita R. Kil'diyarova  
**254 PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATION OF HEALTHY CHILDREN**
- Vladimir K. Tatochenko  
**259 COMMENT ON THE ARTICLE BY RITA R. KIL'DIYAROVA «PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATION OF HEALTHY CHILDREN»**



## Возвращая ДЕТСТВО

### Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита<sup>1,2</sup>

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения<sup>3</sup>
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии<sup>4</sup>

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

**АКТЕМРА® (Тоцилизумаб).** Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 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 четыре недели в дозе 10 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.Хорффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 г. Москва  
Трубинная площадь, дом 2  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)





**Ксолар**  
омализумаб

**КСОЛАР® БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИИ<sup>1</sup>.**  
Помогает улучшать качество жизни  
пациентов с бронхиальной астмой,  
снижая риск обострений и число  
госпитализаций, связанных с астмой<sup>2</sup>

- 
- Ксолар® – единственный анти-IgE препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой атопической астмы<sup>3,4</sup>
  - Благодаря связыванию свободного IgE, Ксолар® влияет на ранний и поздний иммунный ответ при воздействии аллергена<sup>5</sup>
  - Ксолар® продемонстрирует снижение числа обострений и благоприятный профиль безопасности в реальной клинической практике<sup>6,\*</sup>

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®**

РУ: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или болезнями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. Побочное действие. Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, зуд, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; Нечасто: фарингит, головноекружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактичные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросса), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6–12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новартис Фарма АГ, Швейцария

**Литература**  
1. Дата государственной регистрации препарата Ксолар® в РФ – 29.05.2007 gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 20.09.2017); 2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16; 3. Критерии: отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов (МНН Омализумаб), gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 22.11.2017) 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (УСР-000082 от 29.05.2007; 5. Palomares O, et al. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1328; 6. Menzella F et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 July;9(4):368-372.

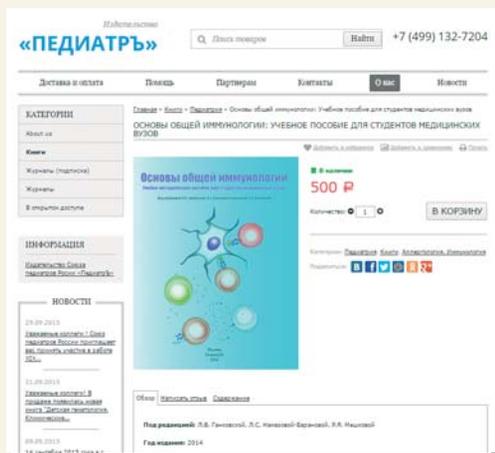
\*В ретроспективном наблюдательном исследовании (8 пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, период наблюдения 9 лет) отмечено снижение среднегодового числа тяжелых обострений астмы с 5 до 0,63, улучшение показателей ОФВ1 (82% исходно и 85,5% через 9 лет наблюдения), качества жизни (AQLQ 5,5 исходно и 5,9 через 9 лет наблюдения). Ни у одного пациента не было зарегистрировано системных или местных нежелательных явлений. Изображения не являются изображениями реальных пациентов

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru 910194/XoL/A4/03.2018/0



**NOVARTIS**

# Информация о сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



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

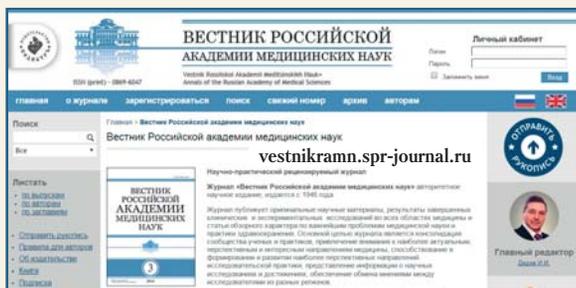
## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

### Преимущества для авторов журналов:

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



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1886

О.Л. Морозова, П.Ф. Литвицкий, Д.А. Морозов, Л.Д. Мальцева

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

# Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом\*

## Контактная информация:

Морозова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: morozova\_ol@list.ru

Статья поступила: 16.05.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

В лекции для специалистов системы высшего медицинского образования обсуждается проблема рефлюкс-нефропатии: дано определение, охарактеризованы эпидемиология и факторы риска ее развития у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, причины и молекулярные механизмы формирования и прогрессирования фиброза почек при рефлюкс-нефропатии, а также маркеры диагностики и прогнозирования течения заболевания. С целью контроля усвоения лекционного материала в текст включены ситуационные задачи и тестовые задания с вариантами ответов.

**Ключевые слова:** рефлюкс-нефропатия, дети, фиброз почек, цитокины, биомаркеры повреждения почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

(Для цитирования: Морозова О.Л., Литвицкий П.Ф., Морозов Д.А., Мальцева Л.Д. Механизмы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 186–193. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1886)

## ВВЕДЕНИЕ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — особая форма врожденных уротатий у детей, которая характеризуется нарушением замыкательной функции уретерovesикального соустья, что приводит к обратному току мочи в верхние отделы мочевыводящих путей, повышению внутримочеточникового и внутримонолоханочного давления, подавлению, вплоть до угнетения, сократительной активности стенок мочеточников и лоханок, лоханочно-почечному рефлюксу [1]. Распространенность ПМР в детской популяции колеблется в диапазоне от 0,4 до 1,8%. Самым опасным осложнением ПМР является фиброз почек, который развивается у 30–60% детей на фоне персистирующей инфекции мочевыводящих путей. Рефлюкс-нефропатия неизбежно приводит

к формированию хронической почечной недостаточности, которая у 1/3 больных требует заместительной терапии и трансплантации почек.

Экспериментально подтверждено, что острое воспаление мочевыводящих путей с последующим развитием рефлюкс-нефропатии возможно даже при однократном забросе инфицированной мочи в вышележащие отделы [1]. ПМР играет ключевую роль в инициации фиброза паренхимы почек и диагностируется у 30–60% детей с фиброзом паренхимы почек, у 100% детей и 50% взрослых с фиброзом паренхимы на фоне хронического пиелонефрита, у 30–50% детей с рецидивирующим пиелонефритом [1]. При этом фиброз паренхимы почек более характерен для пациентов с пиелонефритом, чем для «стерильного» рефлюкса, а частота его возникновения кор-

\* При написании настоящей лекции использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные в работах [1, 2].

Olga L. Morozova, Peter F. Litvitskiy, Dmitri A. Morozov, Larisa D. Maltseva

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

## Mechanisms of Nephrosclerosis Development in Children with Vesicoureteral Reflux

The lecture discusses the issue of reflux nephropathy for specialists of the system of higher medical education: the article provides the definition, characterizes the epidemiology, risk factors for disease development in children with vesicoureteral reflux, causes and molecular mechanisms of renal fibrosis formation and progression in reflux nephropathy, and markers for diagnosing and predicting the disease course. In order to control the retention of the lecture material, the text includes case problems and multiple-choice tests.

**Key words:** reflux nephropathy, children, renal fibrosis, cytokines, kidney injury biomarkers, vesicoureteral reflux.

(For citation: Morozova Olga L., Litvitskiy Peter F., Morozov Dmitri A., Maltseva Larisa D. Mechanisms of Nephrosclerosis Development in Children with Vesicoureteral Reflux. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 186–193. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1886)

релирует со степенью выраженности ПМР. В ряде случаев своевременное выявление и ликвидация высоких степеней ПМР (IV–V) дают возможность предотвратить повреждение почек и замедлить прогрессирование уже имеющейся РН. Однако у отдельных пациентов отмечается прогрессирование РН даже после устранения воспаления мочевыводящих путей на фоне ПМР. Это требует дополнительных исследований для определения факторов риска и изучения механизмов фиброза почечной паренхимы [1, 2].

## РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЯ

### Характеристика понятия

Рефлюкс-нефропатия (РН) — это форма патологии почек, возникающая вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса мочи и характеризующаяся развитием необратимых процессов в почечной ткани в виде фокального склероза [1, 3]. РН сопровождается интерстициальным воспалением, фиброзом паренхимы, дилатацией и атрофией стенок канальцев разной степени выраженности, а в 25–60% случаев становится причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности на фоне ПМР.

Р.Р. Бейли в начале 70-х годов предложил термин «рефлюкс-нефропатия» для описания почечных аномалий, которые были отмечены в почках у пациентов с диагнозом ПМР при морфологическом исследовании [1]. Этот термин обсуждается по настоящее время, и в литературе можно встретить различные его варианты: рефлюкс-нефропатия, сморщивание почек, рубцевание почек, фиброз почек, нефросклероз. Это связано, прежде всего, с отсутствием однозначного понимания механизмов инициации фиброза почечной паренхимы, особенно места его первичной локализации. «Рубцевание почек» — термин, адекватный, в первую очередь, для описания фибротических изменений, обнаруживаемых посредством различных инструментальных методов визуализации — статической нефросцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования. В зависимости от локализации поражения нефрона «фиброз почек» и «нефросклероз» часто разделяют на гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз. В настоящее время четко установлено, что в основе развития фиброза лежит ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани [2]. Именно этот процесс предопределяет скорость прогрессирования хронических заболеваний почек, которые выражаются развитием неспецифического воспаления в интерстиции бактериальной или абактериальной природы с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов. Исход указанного процесса представлен межпочечным фиброзом, атрофией канальцев и вторичным сморщиванием гломерул, которые составляют морфологический субстрат РН [1, 4, 5].

### Факторы риска развития рефлюкс-нефропатии

К основным факторам риска развития РН относят двустороннее поражение при ПМР, рефлюкс высоких степеней (IV–V), мужской пол и персистирующую инфекцию мочевыводящих путей [3].

Риск развития РН определяется также и уровнем внутрилоханочного давления, поскольку его повышение на фоне ПМР приводит к повышению внутриканальцевого давления. Длительное растяжение и компрессия повреждают тубулоэпителиальные клетки и активируют синтез ряда провоспалительных цитокинов, факторов роста, хемокинов и молекул адгезии. Эти цитокины стимулируют пролиферацию окружающих клеток, обеспечивают ремоделирование базальных мембран, приток лейкоцитов в область повреждения, обуславливая фор-

мирование воспалительного инфильтрата. Помимо этого, под действием вышеперечисленных цитокинов происходит ускорение синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса клетками паренхимы почек, что имеет существенное значение в формировании ее фиброза [1, 3].

Важно также, что как в эмбриональном, так и в более позднем периоде формирования мочеточников и нижних мочевыводящих путей решающее значение имеют сигнальные системы, влияющие на процессы роста, развития, репарации и регенерации различных органов и тканей [1]. К ним относятся рецепторы с тирозинкиназной активностью (гены *Gdnf*, *Ret*), сигнальная система Wnt- (гены *Ctnnb1*, *Wnt7b*, *Wnt9b*, *Fzd1*) и сигнальная система Hedgehog (гены *Shh*, *Gli3*, *Smo*, *Tshz3*), участвующие в регуляции процессов деления и созревания клеток, TGF  $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$  — гены *Bmp4*, *Smad4*), ядерный рецептор ретиноевой кислоты (гены *Rara*, *Rarb*), геном ренин-ангиотензиновой системы (гены *Agt*, *Ren*, *Agtr1*, *Agtr2*). Некоторые заболевания нижних мочевыводящих путей, такие как инфекции, а также полиморфизм генов модифицируют активность этих сигнальных систем, что в конечном итоге приводит к возрастанию риска развития как ПМР, так и РН [1].

### Ключевые звенья патогенеза рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Рефлюкс-нефропатия развивается в результате хронического воспалительного процесса в почечной паренхиме под действием повреждающих факторов эндогенной (например, при повышенном давлении в мочевыводящих путях и повреждении тубулоэпителиальных клеток) и экзогенной (присоединение инфекции мочевыводящих путей) природы. Под хроническим понимают длительный (свыше 6 нед) протекающий воспалительный процесс, сопровождающийся повторными эпизодами альтерации, персистирующей инфильтрацией ткани мононуклеарными клетками (макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками и др.) и развитием фиброза [4–6].

Таким образом, в патогенезе РН можно выделить три ключевых компонента:

- повторяющееся повреждение тубулоэпителиальных клеток;
- активацию мононуклеаров и инфильтрацию ими зоны повреждения;
- эпи-/эндотелиально-мезенхимальный переход с образованием избыточного количества миофибробластов [1].

### Роль макрофагов в прогрессировании рефлюкс-нефропатии

В настоящее время роль макрофагов в патогенезе РН у детей изучена еще недостаточно. Предложена теория, согласно которой повреждение и воспаление паренхимы почек находятся в реципрокных отношениях. В зоне альтерации почечной ткани рекрутированные моноциты крови дифференцируются под влиянием микроокружения в макрофаги определенного фенотипа. Под фенотипом макрофага понимается популяция клеток, сходных по поверхностным маркерам, спектру продуцируемых цитокинов, метаболизму и функциям [2, 4, 6]. Согласно существующей в настоящее время концепции, макрофаги делятся на 2 группы — классически активированные (фенотип M1) и альтернативно активированные (фенотип M2) [2, 4]. В процессе повреждения паренхимы продукты распада клеточных элементов стимулируют Toll-подобные рецепторы макрофагов, что обеспечивает их активацию по классическому пути (M1). Активированные макрофаги синтезируют ряд провоспалительных цитокинов — интер-

лейкины (Interleukin, IL) 6 и 1 и фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$ , а также супероксид-анионы и свободные радикалы, что способствует персистенции воспаления в почечной паренхиме и ее дальнейшему неспецифическому повреждению. Фенотип M1 формируется при стимуляции макрофагов липополисахаридом (Lipopolysaccharide, LPS), интерфероном (Interferon, IFN)  $\gamma$  и в целом характеризуется провоспалительной активностью. Макрофаги с фенотипом M2 подразделяются еще на 3 группы — M2a, индуцируемые IL4 и IL13; M2b, активируемые иммунными комплексами и IL-1 $\beta$  (или LPS); M2c, иницируемые IL10 и трансформирующим ростовым фактором  $\beta$  (Transforming growth factor, TGF, или глюкокортикоидными). Для фенотипа M2 характерна противовоспалительная активность [2]. Следует подчеркнуть, что выделение указанных выше фенотипов весьма условно, поскольку *in vitro* они могут формироваться под влиянием определенных комбинаций цитокинов, взятых в конкретной дозировке. При исследовании макрофагов в живых системах выявляется множество неполных и переходных фенотипических состояний. Более того, количество выделяемых фенотипов есть производная числа анализируемых фенотипических маркеров [2].

Важным свойством макрофагов является фенотипическая пластичность, то есть способность макрофагов изменять свой фенотип в зависимости от условий микроокружения [2, 4, 6]. Так, на ранних стадиях развития воспаления макрофаги приобретают фенотип M1, для которого характерна продукция таких медиаторов воспаления, как активные формы кислорода, TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL6, IL12, IL15, IL18, IL23, монооксид азота, матриксная металлопротеиназа-12 (MMP-12) и др., способствующих вторичной альтерации ткани почки и развитию нефросклероза. По мере прогрессирования патологического процесса и развития фиброза наблюдается постепенная трансформация фенотипа M1 в фенотип M2. Макрофаги M2 продуцируют TGF- $\beta$ 1, инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF), фактор роста фибробластов 2 (Fibroblast growth factor, FGF-2) и другие профибротические цитокины. Многочисленные данные литературы [1, 2, 4] указывают на то, что TGF- $\beta$ 1, одним из основных источников которого являются именно рекрутированные макрофаги, играет ведущую роль в формировании и прогрессировании нефросклероза. Так, установлено, что TGF- $\beta$ 1 способствует превращению фибробластов, пероцитов и клеток тубулярного эпителия в миофибробласты, являющиеся основными продуцентами компонентов экстрацеллюлярного матрикса, тогда как IGF-1, PDGF и FGF-2 способствуют выживанию и пролиферации миофибробластов. Определенный вклад в развитие нефросклероза вносят продуцируемые макрофагами галектин-3, стимулирующей активностью фибробластов, и MMP-9, потенцирующая трансформацию клеток тубулярного эпителия в миофибробласты (эпителиально-мезенхимальный переход) [1, 2]. Кроме того, накопление большого количества макрофагов в интерстициальном пространстве приводит к нарушению внутривисцеральной гемодинамики и усиленному образованию ангиотензина II, обладающего выраженным профибротическим действием. Имеются также данные [2], что при изменении микроокружения макрофаги сами могут трансформироваться в коллагенпродуцирующие миофибробластоподобные клетки. Большинство исследований однозначно указывает на ведущую патогенную роль макрофагов в развитии нефросклероза [1, 2, 4]. Вместе с тем не исключено, что макрофаги могут

также способствовать разрешению воспалительного процесса и препятствовать избыточному образованию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Таким образом, макрофаги являются центральным звеном развития нефросклероза при РН. Этому существует ряд экспериментальных доказательств:

- макрофаги всегда присутствуют в зоне активного фиброгенеза почечной паренхимы;
- количество макрофагов в ткани почки прямо коррелирует с выраженностью нефросклероза;
- избирательное удаление макрофагов из очага воспаления значительно уменьшает выраженность нефросклероза;
- трансфузия макрофагов в очаг повреждения потенцирует альтерацию и ускоряет развитие нефросклероза [2].

### **Миофибробласты — основной клеточный субстрат рефлюкс-нефропатии**

В настоящее время вопрос о происхождении миофибробластов, в том числе в тканях почки при РН у детей, остается предметом многочисленных дискуссий исследователей. Допускается, что миофибробласты — результат трансдифференцировки. Этот процесс представляет собой превращение одной зрелой (!) специализированной клетки в другую зрелую (!) специализированную клетку под влиянием микроокружения без перехода в промежуточное плюрипотентное состояние (т.е. превращение «напрямую») [1, 2, 4]. Чаще всего трансдифференцировке подвергаются тубулоэпителиальные клетки. В результате этого происходит так называемый эпителиально-мезенхимальный переход. Существуют данные о преобладании и эндотелиально-мезенхимальной трансформации (прямой трансформации клетки эндотелия в клетку мезенхимы) [1]. Предшественниками миофибробластов также могут быть пероциты, резидентные фибробласты почек и моноцит-дифференцированные фибробласты. TGF- $\beta$ 1 является основным двигателем фиброгенеза почек, который включает повреждение/апоптоз эпителия канальцев клетки, инфильтрацию воспалительными клетками почечной паренхимы, интерстициальную активацию фибробластов и избыточный синтез/накопление избытка внеклеточного матрикса. Это приводит к нарушениям функций почек и в конечном счете к хронической и конечной стадии заболевания [1, 2]. TGF- $\beta$ 1 активирует рецептор ALK5 типа I с серин-тирозинкиназной активностью (который далее участвует в фосфорилировании SMAD2/3), а также неканонические пути (например, src-киназа, EGFR, JAK/STAT, p53), которые интегративно управляют генетической программой фиброгенеза. Такая интеграция сигналов имеет существенные патофизиологические последствия. Действительно, TGF- $\beta$ 1 стимулирует активацию и сборку комплексов p53-SMAD3, необходимых для транскрипции ингибитора активатора плазминогена-1, фиброзных генов, фактора роста соединительной ткани и TGF- $\beta$ 1.

Важную роль в процессе фиброобразования ткани почек играют миофибробласты. Эти клетки экспрессируют  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -Smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) и сходны по своим свойствам и функциям с фибробластами. В процессе повреждения почки в ее интерстиции появляется *de novo* множество  $\alpha$ -SMA-позитивных миофибробластов, которые продуцируют широкий спектр компонентов экстрацеллюлярного матрикса — коллагены, фибронектины, эластины, фибриллины, TGF- $\beta$ -связывающие белки, тенасцины и протеогликаны. Избыточное накопление этих компонентов матрикса ведет к развитию фиброза [1, 2].

В зависимости от источника синтез компонентов соединительной ткани может заканчиваться как их репарацией, так и грубыми фибротическими изменениями. Важную роль в процессе фиброобразования почек играют миофибробласты. Эти клетки экспрессируют  $\alpha$ -SMA и сходны по своим свойствам и функциям с фибробластами. В процессе повреждения почки в ее интерстиции появляется *de novo* множество  $\alpha$ -SMA-позитивных миофибробластов, которые продуцируют широкий спектр компонентов экстрацеллюлярного матрикса — коллагены, фибронектины, эластины, фибриллины, TGF- $\beta$ -связывающие белки, тенасцины и протеогликаны. Избыточное накопление этих компонентов экстрацеллюлярного матрикса сопровождается развитием фиброза [1–3].

### **Диагностика рефлюкс-нефропатии и рубцовых изменений паренхимы почек**

В настоящее время в педиатрической практике применяется широкий арсенал методов диагностики РН: экскреторная урография, ультразвуковое исследование с доплерографией почечного кровотока, магнитно-резонансная и компьютерная томография, радиоизотопное сканирование [1, 3]. Однако каждый из методов имеет свои недостатки и ограничения, которые необходимо учитывать, особенно при обследовании пациентов младшей возрастной группы.

Основным методом стандартного обследования урологического пациента в предыдущее десятилетие являлась экскреторная урография, основанная на рентгенологической оценке состояния функционирующей паренхимы. Низкая информативность в ранней диагностике РН, а также нередкое развитие аллергических и токсических реакций на введение йодосодержащих препаратов привели к ограничению использования этого метода у детей.

В настоящее время в детской урологической практике скрининговым методом изменений структуры и размеров паренхимы, собирательной системы почек является ультразвуковое исследование благодаря своей относительной безопасности, скорости выполнения, экономичности и высокой точности. Однако метод позволяет улавливать фиброзные изменения в почках только на поздних этапах развития РН. Допплерография почечного кровотока и определение индекса резистивности на междолевых артериях позволяют заподозрить фибротические изменения в паренхиме почек. Показано, что у пациентов с тяжелой степенью фиброза, сопровождающейся значимым уменьшением размеров почки и количества функционирующей паренхимы, отмечается значительное разнообразие резистивных показателей ренального кровотока [1]. Однако повышение индекса резистивности у детей с фиброзом почек имело не всегда, что связано с открытием артериовенозных шунтов — универсальным патофизиологическим механизмом компенсации повышенного периферического сопротивления. Этот феномен предопределяет отсутствие прямой зависимости между степенью фиброза почек и показателями периферического сопротивления артериального ренального кровотока. Известно, что у пациентов различных возрастных групп с обструктивными уropатиями скоростные характеристики почечного кровотока переменны, что не позволяет проводить однозначную трактовку результатов и достоверно диагностировать РН. Кроме того, методы ультразвуковой визуализации являются субъективными, зависят от квалификации специалиста, выполняющего их, и не дают информации о функциональном состоянии почек.

«Золотым стандартом» регистрации фиброза почек считается статическая нефросцинтиграфия с димеркап-

тосукциновой кислотой (ДМСА), с помощью которой можно определить степень повреждения и объем функционирующей паренхимы по индексу интегрального захвата радиофармпрепарата. Однако известно, что от начала повреждения почечной паренхимы до образования рубца проходит не менее 6 мес, что ограничивает возможность ранней диагностики и профилактики РН [1]. Помимо этого, статическая нефросцинтиграфия с ДМСА имеет ряд недостатков — высокую стоимость, ограничение применения у детей до трехлетнего возраста и высокий риск радиационного облучения.

Таким образом, несмотря на наличие современных высокотехнологичных методов визуализации фиброза почек, имеются ряд ограничений по их применению у детей, неоднозначность в трактовке их диагностических данных, трудности в оценке начальных этапов развития и мониторинге РН у детей с ПМР.

### **Перспективные молекулярные маркеры в диагностике рефлюкс-нефропатии**

Несовершенство инструментальных методов визуализации начальных этапов фиброобразования почек диктует необходимость разработки альтернативных, более чувствительных методов ранней диагностики РН. Одним из направлений такого поиска является молекулярная диагностика, которая позволяет обнаружить возможные повреждения почечной ткани на субклеточном уровне задолго до клинических проявлений патологии, персонифицировать нефропротективную терапию и профилактику РН. Исследование молекулярных маркеров можно проводить в любых биологических жидкостях, в том числе и моче, что сделает такой метод неинвазивным и доступным, отражающим изменения именно в мочевыводящих путях, а не в организме в целом. Выбор мишеней для молекулярной диагностики РН основан на понимании механизмов инициации и прогрессирования фиброза почек у детей с ПМР.

### **Коллаген IV типа — молекулярная основа образования рубцов в почке**

Коллаген является полиморфным белком и основным молекулярным компонентом рубцовой ткани. Коллаген IV типа — ключевой компонент всех базальных мембран, которые представляют собой основу межклеточного вещества [1, 4, 5]. Известно, что в условиях гипоксии происходит нарушение метаболизма соединительной ткани базальной мембраны канальцев почки, что приводит к формированию рубцов за счет замещения коллагена I и III типов коллагеном IV типа. Коллаген IV типа синтезируется клетками проксимальных канальцев под воздействием TGF- $\beta$ 1, индуцированного ангиотензином II и миофибробластами. Показано [1], что определение уровня коллагена IV типа в моче в комплексе с традиционными показателями прогрессии хронического тубулоинтерстициального нефрита позволяет прогнозировать течение РН. Доказано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа оказывают ренопротективный эффект у пациентов с диабетической нефропатией [1]. Следовательно, уменьшение экскреции коллагена IV типа с мочой на фоне применения таких препаратов указывает на значимость этого фактора в развитии фиброза почек.

### **TGF- $\beta$ 1 — основной регулятор ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса**

TGF- $\beta$ 1 играет ключевую роль в формировании и прогрессировании фиброза паренхимы почек и РН. Этот цитокин вырабатывается мезангиальными клетками,

моноцитами, макрофагами, тромбоцитами. В исследованиях с использованием культуры клеток показана возможность его синтеза тубулоэпителиальными клетками. Действие TGF- $\beta$ 1 на паренхиму почек многогранно и реализуется несколькими путями [1, 2, 4].

Во-первых, TGF- $\beta$ 1 является индуктором эпителиально-мезенхимального перехода [1, 2, 4], стимулируя трансдифференцировку тубулоэпителиальных клеток в миофибробласты, увеличивая тем самым их число в паренхиме почек. Именно это лежит в основе патогенеза фиброза почек [1]. Однако, несмотря на большое число исследований, показывающих возможность трансформации тубулоэпителиальных клеток через механизм эпителиально-мезенхимального перехода, *in vitro* подтверждения существования такой трансформации получить пока не удалось.

Во-вторых, TGF- $\beta$ 1 обеспечивает активацию резидентных фибробластов и миофибробластов через сигнальную систему Smad, что приводит к избыточному синтезу экстрацеллюлярного матрикса и в конечном счете негативно сказывается на функции почек. Аккумуляция коллагена I и IV типа в гломерулярной области ведет к нарушению гемодинамики и, соответственно, падению скорости клубочковой фильтрации. Избыточное образование экстрацеллюлярного матрикса в перитубулярном пространстве ухудшает условия трофики почечных канальцев, снижая устойчивость клеток к ишемии. Расстройство ауторегуляции почечного кровотока, обусловленное усилением синтеза реактогенных форм кислорода под влиянием TGF- $\beta$ 1, усиливает нарушение внутрипочечной гемодинамики. Выраженная гипоксия почечной паренхимы обуславливает последующую гипотрофию и постепенное уменьшение количества функционирующих нефронов [1].

В-третьих, под воздействием TGF- $\beta$ 1 тубулоэпителиальные клетки и миофибробласты синтезируют ряд провоспалительных и профибротических цитокинов, которые поддерживают персистенцию хронического воспаления и провоцируют фиброз паренхимы. Среди них высока значимость IL1 и ангиотензина II, которые замыкают порочный круг, усиливая продукцию TGF- $\beta$ 1 и ускоряя процесс эпителиально-мезенхимального перехода тубулоэпителиальных клеток [1, 2].

TGF- $\beta$ 1 экскретируется с мочой, что делает возможным измерение его уровня в моче. Благодаря этому использование TGF- $\beta$ 1 в качестве маркера РН представляется весьма перспективным.

#### **MCP-1 — ключевой фактор персистенции интерстициального воспаления**

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (Monocytic chemoattractant protein-1, MCP-1) относится к CC-семейству хемокинов и играет ключевую роль в формировании воспалительного инфильтрата в паренхиме почечной ткани [1, 2, 5]. MCP-1 вырабатывается тубулоэпителиальными клетками в ответ на действие провоспалительных цитокинов, гипоксию и протеинурию. Это подтверждается данными исследования образцов мочи детей с обострением хронического пиелонефрита: в моче наблюдалось достоверное повышение уровня как провоспалительных интерлейкинов, так и MCP-1 [1, 2]. MCP-1 активирует рецепторы CCR-2 на мембране подоцитов, вызывая тем самым реорганизацию их цитоскелета и увеличивая подвижность этих клеток. В результате этих процессов повышается проницаемость гломерулярного барьера для альбумина.

Диффундируя через базолатеральную поверхность тубулярных клеток в интерстиций, MCP-1 рекрутиру-

ет туда большое количество моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. Наличие иммунокомпетентных клеток в зоне поражения дает начало формированию воспалительного инфильтрата и нередко — иммунопатологических процессов. Увеличение размеров воспалительного инфильтрата постепенно приводит к внешнему сдавлению области тубулогломерулярного соединения и образованию атубулярных клубочков. MCP-1 увеличивает количество активированных макрофагов по соседству с канальцевыми эпителиальными клетками, что потенцирует их повреждение. Увеличение воспалительного инфильтрата совместно с накоплением компонентов матрикса ухудшает условия трофики почечной паренхимы [1, 2].

Выделение MCP-1 через апикальную мембрану тубулоэпителиальных клеток обуславливает его появление в моче. Также показано, что среди других цитокинов именно MCP-1 является биомаркером раннего формирования почечных рубцов у пациентов с нормальной функцией почек [1].

#### **VEGF — ранний индикатор развития рефлюкс-нефропатии**

Повышение внутрипочечного давления в условиях ПМР изменяет гемодинамику в паренхиме почек, что сказывается на ее трофике и снижает устойчивость клеток к ишемии. В ответ на гипоксию почки в ней происходит активация синтеза васкулоэндотелиального фактора роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) [1, 6]. Он образуется подоцитами и принимает участие в регуляции таких процессов, как ангиогенез, лимфогенез и нефрогенез. В исследованиях на крысах определен основной механизм протективного действия VEGF: этот цитокин обеспечивает сохранение неповрежденных гломерулярных капилляров за счет пролиферации эндотелиальных клеток. При этом VEGF не влияет на гипертрофированные гломерулы. Установлена также важная роль VEGF в поддержании перитубулярного кровотока: он оказывает выраженный вазодилатирующий эффект, обусловленный активацией эндотелиальной NO-синтазы [1, 5].

В исследованиях [1] показано повышение уровня экспрессии VEGF у пациентов с хронической болезнью почек. Кроме того, отмечается, что экспрессия VEGF достоверно коррелирует с уровнем макрофагальной инфильтрации паренхимы, плотностью капиллярной сети и выраженностью рубцевания почек. Эти данные подтверждают возможность использования VEGF в качестве раннего маркера РН.

#### **Макрофаги как мишень антинефрофибротической терапии**

В настоящее время наиболее часто в клинической практике в качестве нефропротекторов используются блокаторы ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина II. Такая терапия имеет ограничения в связи с трудностью подбора индивидуальной дозы и наличием нежелательных эффектов, в том числе гипотензии. В связи с этим продолжается разработка новых антифибротических терапевтических стратегий. Макрофаги, исходя из ключевой роли в патогенезе РН, являются привлекательными мишенями. Существует четыре основных направления антифибротической макрофаг-ориентированной терапии [2].

1. Снижение рекрутирования моноцитов и макрофагов в ткань почки.  
Реализация этой стратегии возможна по нескольким направлениям:

- деплеция (снижение или негативная селекция) пула моноцитов с помощью индукторов апоптоза или препаратов поли- и моноклональных антител;
  - предотвращение взаимодействия моноцитов с сосудистым эндотелием, например путем блокады молекул адгезии;
  - торможение хемотаксиса моноцитов и макрофагов посредством блокады хемокиновых рецепторов;
  - снижение пролиферации рекрутированных моноцитов через блокаду рецептора (с-fms) макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток моноцитарного ряда.
2. Инактивация сигнальных путей и транскрипционных факторов макрофагов.
  3. Блокада медиаторов воспаления, продуцируемых макрофагами.
  4. Перепрограммирование макрофагов:
    - модификация генотипа макрофагов;
    - изменение фенотипа макрофагов при сохранении исходного генотипа.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое внимание к проблеме развития рефлюкс-нефропатии у детей и подростков, до настоящего времени не существует надежных методов ее ранней диагностики и эффективной ренопротективной терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю., и др. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг // *Урология*. — 2017. — № 4 — С. 107–112. [Morozova OL, Morozov DA, Lakomova DY, et al. Reflux nephropathy in children: early diagnosis and monitoring. *Urologia*. 2017;(4):107–112. (In Russ).] doi: 10.18565/urol.2017.4.107-112.
2. Морозова О.Л., Будник И.А., Морозов Д.А., и др. Макрофаги — новая мишень антифибротической терапии у детей с обструктивными уропатиями // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 3 — С. 182–187. [Morozova OL, Budnik IA, Morozov DA, et al. Macrophages — a new target for anti-fibrotic therapy in children with obstructive uropathy. *Pediatrics*. 2015;94(3):182–187. (In Russ).]
3. *Детская хирургия. Национальное руководство* / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — С. 599–604. [*Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Isakov Yu.F., Dronov A.F. M.: GEOTAR-Media; 2014. pp. 599–604. (In Russ).]
4. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Пер. с англ. / Под ред. Коган Е.А., Серова Р.А., Дубовой Е.А., Павлова К.А. — М.: Логосфера; 2016. — Т. 1. — С. 76–84. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 1. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 76–84. (In Russ).]

### СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ ЗАДАЧА 1

Девочка С., 5 мес, находилась на обследовании и лечении в детском урологическом отделении. Перед поступлением двукратно выявлена лейкоцитурия в общем анализе мочи (30–40 лейкоцитов в поле зрения). Других патологических изменений в общем анализе мочи не обнаружено.

Выявлено уменьшение ультразвуковых показателей ширины почек (слева — 26,6 мм, справа — 23 мм) и толщины паренхимы обеих почек (слева — 10,8 мм, справа — 10,2 мм). По результатам микционной цистуретрографии диагностирован двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени. По данным доплерометрии сосудов почек архитектура сосуда

Понимание ключевых молекулярно-клеточных механизмов инициации начальных этапов повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом откроет новые перспективы для разработки методов ранней диагностики рефлюкс-нефропатии, персонализированного лечения и профилактики осложнений этой социально-значимой патологии в широкой педиатрической практике.

### 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

О.Л. Морозова <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

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

Д.А. Морозов <http://orcid.org/0000-0002-1940-1395>

Л.Д. Мальцева <http://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

1. Логосфера; 2016. — Т. 1. — С. 76–84. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 1. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 76–84. (In Russ).]
2. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Пер. с англ. / Под ред. Коган Е.А., Серова Р.А., Дубовой Е.А., Павлова К.А. — М.: Логосфера; 2016. — Т. 2. — С. 1029–1098. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 2. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 1029–1098. (In Russ).]
3. Литвицкий П.Ф. *Клиническая патофизиология*. — М.; 2015. — С. 137–142. [Litvitsky PF. *Klinicheskaya patofiziologiya*. Moscow; 2015. pp. 137–142. (In Russ).]
4. Литвицкий П.Ф. *Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии (профессиональные задачи и тестовые задания)*. Учебное пособие. — М.: Практическая медицина; 2015. — С. 313–324. [Litvitsky PF. *Algorithmy obrazovatel'nykh modulei po klinicheskoi patofiziologii (professional'nye zadachi i testovye zadaniya)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. pp. 313–324. (In Russ).]

дерева в почках не нарушена. Почечный кровоток определялся в достаточном объеме. Экскреторная урография показала нормальную секреторно-эвакуаторную функцию обеих почек. Исследование биомаркеров повреждения почечной паренхимы в моче показало увеличение уровней TGF-β1 и MCP-1.

### ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии имеются у С.? Ответ обоснуйте.
2. Каковы происхождение и ключевые звенья патогенеза этой формы патологии?
3. Есть ли признаки нефросклероза у С.? Ответ аргументируйте.
4. Каковы принципы патогенетической терапии патологии почек у С.?

**ЗАДАЧА 2**

Пациентка Ю., 7 лет, повторно госпитализирована в детское урологическое отделение. Два года назад проведена эндоскопическая коррекция рефлюкса справа. При обследовании зарегистрировано уменьшение ультразвуковых показателей длины (72 мм), ширины (28 мм) правой почки и толщины паренхимы (12,3 мм). По данным доплерометрии сосудов почек — снижение периферического кровотока за счет паренхиматозного кровотока и отсутствия подкапсульного кровотока в проекции верхнего полюса правой почки. Исследование биомаркеров повреждения почечной паренхимы в моче показало повышение уровней МСР-1 (445,6 пг/мл) и TGF-β1 (582 нг/мл). По данным динамической нефроцинтиграфии сохранялись признаки нарушения секреторной функции правой почки. Функция левой почки нормальная. По результатам микционной цистоуретрографии диагностирован правосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс IV степени. При цистоскопии — зияющее значительно латерализованное устье правого мочеточника. В связи с изменениями в общем анализе мочи (лейкоциты до 50 в поле зрения) и трехкратным повышением температуры до фебрильных цифр на протяжении 4 мес и сохраняющимся ПМР той же степени ребенку выполнена повторная эндоскопическая коррекция рефлюкса.

**ВОПРОСЫ**

1. Какие формы патологии имеются у Ю.? Ответ аргументируйте.
2. Есть ли признаки нефросклероза у Ю.? Ответ обоснуйте.
3. Каковы причины и механизмы развития патологии у Ю.?
4. Каковы принципы диагностики и патогенетической терапии при такой форме патологии?

**ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ [7]**

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

**1. Причинами и условиями развития пиелонефрита чаще всего являются: (5)**

- 1) персистенция хронической инфекции в ротовой полости или костной ткани
- 2) иммунодефицитные состояния
- 3) резистентность к инфекции
- 4) нарушение оттока мочи из почек и по мочевыводящим путям при обтурации камнем
- 5) замедление оттока мочи при беременности
- 6) пузырно-мочеточниковый рефлюкс

**2. При развитии пиелонефрита нарушение фильтрации, реабсорбции и секреции возникают в результате: (2)**

- 1) скопления микроорганизмов только в просвете лоханок
- 2) проникновения микроорганизмов в канальцы и клубочки
- 3) деструкции эпителия канальцев и обтурации их просвета детритом
- 4) развития нефротического синдрома

**3. Развитию пиелонефрита способствуют: (3)**

- 1) частое мочеиспускание
- 2) редкое мочеиспускание
- 3) клапаны уретры
- 4) инструментальное исследование или цистоскопия

**4. Наиболее частой причиной хронической болезни почек у детей являются: (2)**

- 1) хронический пиелонефрит
- 2) хронический гломерулонефрит
- 3) пузырно-мочеточниковый рефлюкс
- 4) мочекаменная болезнь

**5. Хроническая болезнь почек — это: (1)**

- 1) состояние, характеризующееся снижением функции почек в течение 3 мес и более независимо от нозологического диагноза, как правило, при наличии маркеров повреждения почек
- 2) состояние, характеризующееся снижением функции почек в течение 6 мес и более независимо от нозологического диагноза, как правило, при наличии маркеров повреждения почек
- 3) состояние, характеризующееся снижением скорости клубочковой фильтрации до 50–60 мл/мин
- 4) состояние, характеризующееся внезапно наступившим выраженным нарушением или прекращением функции почек

**6. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — это: (1)**

- 1) ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник или в мочеточник и почечную лоханку
- 2) ретроградный ток мочи из уретры в мочевой пузырь
- 3) ретроградный ток мочи из мочеточника в лоханку
- 4) патологический процесс, обусловленный врожденной патологией развития мочевыводящей системы и сопровождающийся расширением мочеточника

**7. Нефросклероз развивается вследствие: (1)**

- 1) хронического воспалительного процесса в мочевыводящих путях
- 2) ретроградного тока инфицированной мочи из мочевого пузыря в почечную лоханку
- 3) ремоделирования почечного кровотока вследствие повышения давления в мочевыводящих путях
- 4) всего вышеперечисленного

**8. Центральным звеном патогенеза нефросклероза являются: (1)**

- 1) В-лимфоциты
- 2) Т-лимфоциты
- 3) макрофаги
- 4) эозинофилы

**9. К признакам хронической болезни почек относятся: (2)**

- 1) снижение функции почек в течение 3 мес и более
- 2) снижение функции почек в течение 1 мес и более
- 3) наличие маркеров повреждения почек
- 4) отсутствие маркеров повреждения почек

**10. Назовите основные виды фенотипов макрофагов: (2)**

- 1) M1
- 2) M2
- 3) M3
- 4) M4
- 5) M5

**11. Причины, предрасполагающие к хроническому течению воспаления: (4)**

- 1) персистенция в организме микробов, блокирующих фагосомально-лизосомальное слияние
- 2) персистенция в организме микробов, резистентных к лизосомальным ферментам

- 3) хроническая надпочечниковая недостаточность
- 4) хронический стресс
- 5) первичное нарушение микроциркуляции и накопление нейтрофилов
- 6) первичное накопление активированных макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток

**12. Укажите цитокины, продуцируемые M1-макрофагами: (3)**

- 1) ИЛ1
- 2) ИЛ2
- 3) ИЛ6
- 4) TNF  $\beta$ , TNF  $\alpha$
- 5) TGF- $\beta$ 1

**13. Адаптивные эффекты M2-макрофагов: (1)**

- 1) участвуют в иммунном ответе при паразитарных инфекциях
- 2) необходимы для нормального течения репарации ран
- 3) способствуют поддержанию чувствительности тканей к инсулину
- 4) все вышеперечисленное

**14. Фибробласты при репарации не синтезируют: (1)**

- 1) гликозаминогликаны
- 2) коллаген
- 3) эластин
- 4) ретикулин
- 5) триглицериды

**15. Укажите инициатор трансдифференцировки и эпителиально-мезенхимального перехода: (1)**

- 1) MCP-1
- 2) лейкотриен B4
- 3) интерлейкин 8
- 4) фрагмент комплемента C5a
- 5) TGF- $\beta$ 1
- 6) интерлейкин 2

**ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ К задаче 1**

1. У С. врожденный порок развития мочевыводящих путей, двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени (по результатам микционной цистуретрографии), хронический пиелонефрит (в течение первых 5 мес жизни дважды отмечалась инфекция мочевыводящих путей с лейкоцитурией).
2. ПМР — наиболее часто встречающаяся форма врожденных уротатий у детей, при которой имеется нарушение замыкательной функции уретерovesикального соустья, приводящее к обратному току мочи в верхние отделы мочевыводящих путей. У детей до 1 года в половине случаев может быть самостоятельный регресс ПМР в связи с морфофункциональным созреванием пузырно-мочеточникового сегмента. Заброс мочи в вышележащие отделы мочевыводящих путей приводит к инфицированию и развитию воспалительного процесса. Рецидивирование инфекции мочевыводящих путей активирует процесс фиброгенеза и может привести к рефлюкс-нефропатии и нарушению функции почек.
3. Объективных критериев нефросклероза у С. не выявлено, так как проведение статической нефросцинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой ограничено по возрасту; изменений плотности почечной паренхимы при ультразвуковом исследовании и нарушений кровотока при доплерометрии не выявлено.

Однако в связи с двусторонним поражением мочевыводящих путей, наличием ультразвуковых признаков изменения размеров почек и толщины их паренхимы, увеличением уровня биомаркеров фиброза пациентка должна быть включена в группу риска по развитию рефлюкс-нефропатии и находиться на диспансерном наблюдении урологом и нефрологом.

4. Основным направлением терапии у С., учитывая грудной возраст и низкую степень рефлюкса, должны стать борьба с инфекциями мочевыводящих путей и профилактика рецидивов с длительным применением антибактериальных препаратов, уросептиков. Кроме того, возможно применение иммуномодуляторов и мембранопротекторов.

**К задаче 2**

1. У Ю. правосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс IV степени (по результатам микционной цистуретрографии), хронический пиелонефрит (ежемесячные эпизоды лейкоцитурии с фебрильной лихорадкой), рефлюкс-нефропатия (уменьшение размеров почек и толщины паренхимы по данным ультразвукового исследования; нарушение кровотока, в том числе и подкапсульного при доплерометрии; повышение уровня маркеров фиброза и MCP-1 (445,6 пг/мл) и TGF- $\beta$ 1 (582 нг/мл); нарушение секреторной функции правой почки по данным динамической нефросцинтиграфии).
2. У Ю. выявлены объективные признаки рефлюкс-нефропатии по данным нефросцинтиграфии, результатам ультразвукового исследования с доплерометрией, а также повышение уровней маркеров фиброза в моче.
3. ПМР и персистенция хронического воспаления приводят к постоянному повреждению тубулоэпителиальных клеток, активации и миграции макрофагов в зону повреждения и запуску процесса трансдифференцировки — перехода эпителиальных, эндотелиальных клеток, перитцитов, фиброцитов в миофибробласты, а также к накоплению миофибробластов, избыточно экспрессирующих  $\alpha$ -гладкомышечный актин и синтезирующих избыточное количество экстрацеллюлярного матрикса, что инициирует фиброз в почечной паренхиме.
4. Пациентке Ю. необходимо выполнить статическую нефросцинтиграфию с ДМСА для определения площади повреждения почечной паренхимы. Несмотря на анатомическое изменение устья мочеточника, Ю. выполнена повторная эндоскопическая коррекция рефлюкса. При отсутствии эффекта и сохранении рефлюкса потребуются открытое оперативное вмешательство. Кроме того, необходимо вести борьбу с инфекциями мочевыводящих путей с длительным применением антибактериальных препаратов, уросептиков. Возможно мониторирование мочевых маркеров воспаления и фиброза с целью оценки эффективности проводимого лечения, персонализации тактики и инициации начала нефропротективной терапии.

**ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ**

<b>1</b> — 1, 2, 4, 5, 6	<b>6</b> — 1	<b>11</b> — 1, 2, 4, 6
<b>2</b> — 2, 3	<b>7</b> — 4	<b>12</b> — 1, 3, 4
<b>3</b> — 2, 3, 4	<b>8</b> — 3	<b>13</b> — 4
<b>4</b> — 1, 3	<b>9</b> — 1, 3	<b>14</b> — 5
<b>5</b> — 1	<b>10</b> — 1, 2	<b>15</b> — 5

DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1887

М.А. Лаврова<sup>1</sup>, О.А. Львова<sup>1, 2</sup>, Л.В. Токарская<sup>1</sup>, З.С. Лазаускене<sup>1</sup><sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

# Значение детско-родительского взаимодействия как фактора риска атипичного развития детей с расстройствами аутистического спектра

## Контактная информация:

Львова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии УГМУ, ведущий научный сотрудник Лаборатории мозга и нейрокогнитивного развития УрФУ

Адрес: 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19, тел.: +7 (343) 372-32-59, e-mail: olvova@bk.ru

Статья поступила: 15.03.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Выполнен анализ результатов исследований, опубликованных в период с 2000 по 2016 г., по изучению родительского взаимодействия с детьми, имеющими риск расстройств аутистического спектра (РАС). Показано, что раннее детско-родительское взаимодействие в таких семьях имеет отличительные черты и может быть одним из значимых факторов как риска развития РАС у детей в раннем возрасте, так и компенсации их проявлений. Вместе с тем такие характеристики детско-родительского взаимодействия, как чувствительность матери (способность воспринять и точно интерпретировать сигналы привязанности детей и быть в состоянии ответить оперативно и адекватно на эти сигналы) и синхронность (согласованность движений, действий и других показателей во времени; подстройка взрослого под внимание ребенка), ранними маркерами развития РАС у ребенка не являются. Отмечено, что исследования вопросов детско-родительского взаимодействия редки, а выборки их малочисленны.

**Ключевые слова:** дети, расстройства аутистического спектра, детско-родительское взаимодействие, факторы риска.

**(Для цитирования:** Лаврова М.А., Львова О.А., Токарская Л.В., Лазаускене З.С. Значение детско-родительского взаимодействия как фактора риска атипичного развития детей с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 194–199. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1887)

## ВВЕДЕНИЕ

Детско-родительское взаимодействие оказывает значимое влияние на развитие как здоровых, так и имеющих риски нейрокогнитивных нарушений детей. Именно формирование и развитие этого взаимодей-

ствия расценивается как существенный средовой и модифицируемый фактор риска дисгармоничного развития детей и часто становится объектом междисциплинарных исследований [1–3]. Показано, что спокойная эмоциональная реакция матери на положительные

Mariia A. Lavrova<sup>1</sup>, Olga A. Lvova<sup>1, 2</sup>, Liudmila V. Tokarskaia<sup>1</sup>, Zoia S. Lazauskene<sup>1</sup><sup>1</sup> Ural Federal University n.a. the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

## The Role of Parent-Child Interaction as a Risk Factor for Atypical Development of Children with Autism Spectrum Disorders

The findings of investigations published between 2000 and 2016 on the study of parental interaction with children with a risk of autism spectrum disorders (ASD) were analyzed. The article demonstrates that early parent-child interaction in such families has distinctive features and can be one of the significant factors of both the risk of ASD development in children at an early age and the compensation of their manifestations. At the same time, such characteristics of the parent-child interaction as maternal sensitivity (the ability to perceive and accurately interpret the child's attachment signals and be able to respond promptly and adequately to these signals) and synchronism (the coordination of movements, actions and other time-dependent indicators; joint attention) are not early markers of ASD development in a child. The authors noted that the issues of parent-child interaction are rarely studied, and the survey samples are limited.

**Key words:** children, autism spectrum disorders, parent-child interaction, risk factors.

**(For citation:** Lavrova Mariia A., Lvova Olga A., Tokarskaia Liudmila V., Lazauskene Zoia S. The Role of Parent-Child Interaction as a Risk Factor for Atypical Development of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 194–199. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1887)

события в жизни ребенка позитивно влияет на восстановление детей с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия» [2], а количество уделенного ребенку времени оказывает положительное влияние на его моторное развитие [4].

Термин «детско-родительское взаимодействие» в наиболее широком смысле означает процесс организации совместной деятельности между ребенком и родителем [5]. Наиболее часто исследуют следующие характеристики взаимодействия взрослого и ребенка:

- 1) синхронность (*англ.* synchrony) — согласованность движений, действий и других показателей во времени; подстройка взрослого под внимание ребенка [6–8];
- 2) родительская чувствительность (*англ.* parental sensitivity) — способность родителей воспринять и точно интерпретировать сигналы привязанности детей и быть в состоянии ответить оперативно и адекватно на эти сигналы [2, 9];
- 3) привязанность (*англ.* attachment) — готовность новорожденного к социальному обмену и установлению связи с матерью [10], а также отношение матери к ребенку [2, 9, 11];
- 4) коммуникация (*англ.* communication) — невербальная коммуникация в трех сферах: совместное внимание (*англ.* joint attention), инструментальное и ситуативное взаимодействие; инициативное и ответное поведение [6, 12, 13];
- 5) особенности речевой коммуникации: команды, вопросы, предупреждения, похвалы, поддержка и пр. [6, 14]; поддерживающая речь взрослого (*англ.* supportive language);
- 6) особенности игрового поведения: выбор игрушек, продолжительность игры, инициация или прерывание игры [15];
- 7) реакция ребенка на родителя: вербальная, моторная, эмоциональная [16].

В контексте мультифакторной теории формирования расстройств аутистического спектра (РАС) особенности детско-родительского взаимодействия считают одним из значимых факторов риска развития сопутствующих поведенческих нарушений [17]. Ожидается, что стремительный набор данных в областях нейронаук, психопатологии развития, нейробиологии, генетики и прикладного поведенческого анализа будет способствовать разработке коррекционных методик, успешно адаптирующих детей с РАС [1, 18]. Несмотря на очевидную значимость оценки и изучения влияния детско-родительского взаимодействия на становление и раннее развитие поведенческих нарушений у младенцев с риском РАС, соответствующих исследований этого фактора проведено немного. Кроме того, крайне сложным представляется формализация и объективизация взаимодействия в целом и детско-родительского — в частности.

#### **Роль детско-родительского взаимодействия в раннем развитии детей с РАС**

Авторами проведен поиск исследований, в которых изучалось влияние детско-родительского взаимодействия на раннее развитие младенцев с риском РАС. Под

риском РАС понимали высокий риск формирования расстройств и, в частности, наличие у старшего sibлинга подтвержденного диагноза РАС [19]. Ряд авторов приводят данные, что примерно 2% младших sibлингов аутистов также формируют это заболевание, что в 50 раз превышает уровень заболеваемости в популяции.

Поиск выполнен в реферативных базах научных публикаций Web of Science Core Collection (<https://login.webofknowledge.com>), Scopus (<https://www.scopus.com>), MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) по ключевым словам «early parent-child interaction» и «autism spectrum disorder». В обзоре использованы источники, опубликованные за период с января 2000 по декабрь 2016 г., и рассмотрены только оригинальные работы с участием детей в возрасте до 3 лет [20]. Всего было обнаружено 219 источников (98 в базах Scopus и WoS, 121 в MEDLINE), из которых в анализ включали статьи, описывающие только оригинальные исследования с полно описанным дизайном и результатами статистического анализа полученных данных (табл.).

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Изучение характеристик детско-родительского взаимодействия на ранних этапах жизни ребенка остается актуальной проблемой для специалистов по РАС, поэтому исследования в этой области организуются в научных центрах с определенной регулярностью. В то же время прослеживается разнообразие дизайнов исследований и используемых методов оценки детско-родительского взаимодействия. Более того, число испытуемых редко превышает 20 человек, а в качестве контрольных используют результаты обследования различных категорий детей (типично развивающиеся, умственно отсталые, др.). Использование видеонаблюдения с субъективной трактовкой результатов и различные подходы к кодированию результатов существенно затрудняют процесс их обобщения, сопоставления и экстраполяции на общую популяцию детей раннего возраста с риском и/или верифицированным РАС. Для оценки детско-родительского взаимодействия исследователями зачастую используются формальные критерии, не позволяющие в полной мере оценить многогранность и сложность данного феномена.

В приведенных выше результатах работ показано, что детско-родительское взаимодействие в ряде случаев может выступать протективным фактором, способствуя смягчению проявлений имеющихся нарушений. Исследователи выделяют следующие благоприятные характеристики детско-родительского взаимодействия:

- отзывчивость в поведении родителя (responsive parent behaviors): ясность (salient), своевременность (well timed), аффективно-позитивная реакция на общение и игру (affectively positive reactions) [18];
- умение понять потребности ребенка [28];
- вера родителей в способность ребенка быть самостоятельным, инициативным, ответственным; «оперативность» матери — ее готовность предоставлять ребенку свободу действий и выбора; принятие ребенка таким, какой он есть [2];

**Таблица.** Исследования влияния детско-родительского взаимодействия на развитие детей раннего возраста (до 3 лет) с верифицированным расстройством аутистического спектра и риском его развития\*  
**Table.** Investigations of the influence of parent-child interaction on the development of young children (up to 3 years) with confirmed autism spectrum disorder and the risk of its development\*

Авторы, год, страна	Характеристики выборки, методики исследований	Результаты
L. Adamson и соавт., США, 2001 [24]	9 мальчиков с диагнозом «Аутизм» (средний возраст 32 мес) и 9 типично развивающихся детей (средний возраст 20 мес), их матери. Методика: Communication Play Protocol	Исследовались коммуникативные функции (комментирование, просьбы и взаимодействие) в 6 играх, каждая из которых длилась по 5 мин. Матери сыновей с аутизмом совершали столько же попыток, привлекающих внимание ребенка, как и матери типично развивающихся детей. Но матери последних чаще привлекали внимание ребенка в ситуациях, требующих комментирования, и средняя оценка по этой функции у них была выше, чем в ситуациях, просьбы и взаимодействия. Напротив, матери детей с аутизмом привлекали внимание малышей в ситуациях, требующих комментирования, не больше, чем в ситуациях, требующих взаимодействия, но больше, чем в ситуациях, требующих просьбы. Различался фокус привлечения внимания: матери типично развивающихся детей больше привлекали внимание детей к словам, обозначающим общие объекты или события. Дети с аутизмом в меньшей степени реагировали на привлечение внимания. Трудности в коммуникативных проблемах детей с аутизмом, а именно сложности в регуляции совместного внимания, побуждают взрослого увеличивать обычную коммуникацию через буквальные, объектоориентированные действия
M. Siller, M. Sigman, США, 2002 [8]	Дети с аутизмом ( $n = 18$ ; средний возраст 54 мес); типично развивающиеся дети ( $n = 18$ ; 21,8 мес); дети с умственной и речевой задержкой развития ( $n = 18$ ; 46,1 мес). Методика: Early Social Communication Scale	Оценивались невербальные коммуникации, языковые навыки, детско-родительское взаимодействие с периодичностью 1, 10 и 16 лет. Дети с аутизмом уделяли внимание игрушкам так же долго, как дети в группах сравнения. Три группы не отличались по частоте характеристик поведения и речи взрослого. Родители испытуемых с аутизмом синхронизировали свое поведение к детскому вниманию и активности в той же мере, как и родители из групп сравнения, согласованных по языковым способностям. Обнаружено, что у родителей, показавших более высокий уровень синхронизации во время иницирования игрового взаимодействия, дети с аутизмом развили более высокое совместное внимание и речевые навыки через 1 год, 10 и 16 лет, по сравнению с теми детьми, чьи родители показывали изначально более низкий уровень синхронизации. Более того, сильнейшим предиктором развития языковых навыков ребенка в исследовании было найдено такое вербальное поведение родителей, которое не только было синхронизировано с действиями ребенка, но и было недирективным по смыслу
K. Wachtel, A. Carter, США, 2008 [22]	63 ребенка с РАС (средний возраст 32 мес) и их матери; без контрольной группы. Методики: Parent-Child Interaction Rating Scales, Reaction to Diagnosis Interview	В лонгитудинальном исследовании оценивали траекторию развития детей с РАС, в т.ч. реакции матерей на диагноз ребенка, депрессивные проявления, родительский стиль взаимодействия («когнитивный», «поддерживающий», «невовлеченный»). Дети, которые приняли участие в исследовании, имели значительно более высокие результаты по социальной шкале, чем те, чьи матери решили не принимать участие в дальнейшем исследовании. Стиль «когнитивного» взаимодействия был связан с вербальными способностями ребенка. Эмоциональное проявление реакции на диагноз матери связано с «когнитивным» и «поддерживающим» стилем взаимодействия. Ожидается, что полученные данные позволят в дальнейшем выявлять родителей, которые тяжело переносят негативные эмоции, связанные с впервые установленным диагнозом у ребенка, и работать с ними
D. Akdemir и соавт., Турция, 2009 [23]	19 детей с РАС (средний возраст 38 мес) и 18 умственно отсталых детей без РАС, соответствующих по возрасту, полу, когнитивному развитию. Методики: Relationships Scale Questionnaire; Strange Situation Procedure	По результатам исследования, в отличие от умственно отсталых детей, дети с РАС оставались ближе к своей матери в сравнении со взаимодействием с незнакомыми людьми. В группе РАС привязанность не была связана ни с возрастом, ни с уровнем интеллекта или стилем материнской привязанности
J. Baker и соавт., США, 2010 [19]	33 ребенка (средний возраст 18 мес) с высоким и низким риском РАС (у 12 в последствии диагностирован в 36 мес), их матери. Методики: 5-минутное неструктурированное взаимодействие матери и ребенка, Mullen Scales of Early Learning, Early Child Care Network Scales, Child Behavior Checklist	Исследовалась чувствительность матерей детей с высоким и низким риском РАС как фактор риска поведенческих сложностей ребенка и уровня развития языка. Материнская чувствительность не была определена как фактор, способствующий возникновению РАС. Дети, у которых РАС в дальнейшем не было диагностировано, показали отрицательную связь между материнской чувствительностью и поведенческими проблемами. Дети, которым поставили диагноз РАС, показали положительную связь между этими факторами. Положительная корреляция была обнаружена между материнской чувствительностью и изменением детской экспрессивной речи между 2 и 3 годами жизни детей, которым был поставлен диагноз РАС ( $r_s = 0,66, p < 0,05$ ), но не детей, которым диагноз не поставили ( $r_s = -0,14, p \geq 0,05$ ). Материнская чувствительность в 18-месячном возрасте предсказывает уровень экспрессивной речи в возрасте от 2 до 3 лет только среди детей с верифицированным аутизмом

Таблица. Продолжение

Авторы, год, страна	Характеристики выборки, методики исследований	Результаты
Г. Перминова и соавт., Россия, 2010 [12]	25 типично развивающихся детей (средний возраст 25 мес), 9 детей с синдромом Вильямса (средний возраст 43 мес), 14 детей с аутизмом (средний возраст 43 мес), группы сопоставимы по возрасту психомоторного развития. Методика: Early Social Communication Scale	Полученные данные свидетельствуют о снижении инициативы во взаимодействии со взрослым у детей с аутизмом и синдромом Вильямса. Дети с аутизмом демонстрировали тотальное снижение коммуникативного поведения (5 из 6 показателей), а дети с синдромом Вильямса имели крайне неравномерный профиль системы ранней коммуникации. Дети с аутизмом показывают высокий уровень компетенции в инструментальном взаимодействии
M. Mastgiuserre и соавт., Италия, 2015 [24]	Дети с РАС ( $n = 20$ ), синдромом Дауна ( $n = 20$ ), типично развивающиеся ( $n = 20$ ), их матери; средний возраст детей — 24 мес в каждой группе. Методика: наблюдение и видеозапись за естественным игровым взаимодействием (10 мин)	Анализировались жестовые коммуникации детей с РАС во время спонтанного взаимодействия с матерями. Результаты: <ul style="list-style-type: none"> <li>• различия между тремя группами в общем числе жестов — дети с РАС показали меньшее количество жестов по сравнению с детьми других групп;</li> <li>• различия между тремя группами в распределении типов жестов: указывание (point), просьба (request); жесты общепринятого взаимодействия (conventional-interactive) и др.;</li> <li>• корреляция между жестами, когнитивным развитием и тяжестью РАС [отрицательная корреляция между оценками языковой шкалы и шкалы взаимодействия ADOS и идеативными (ideative) жестами] (<math>r = -0,48, p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>
J. Paig, Великобритания, 2015 [25]	18 матерей детей с РАС, которые приняли участие в программе раннего вмешательства. Методики: JAJA (Joy And Fun Assessment), Vineland Adaptive Behavior Scales, Autism diagnostic observation schedule	Пилотное исследование, изучающее стратегии взаимодействия после прохождения родителями обучающих курсов. Оценивались использование «веселых» слов, упрощенный язык, музыкальность речи, игры, веселый физический контакт, улыбки и смех, очередность, имитация и развигитивные игры. Общий балл фактора ВАР (Broaden Autism Phenotype, фенотипические проявления аутизма) получен на основании следующих оценок: отсутствие заинтересованности в разговоре; качество беседы; прагматика; отчужденность; дружелюбие; привязанность; близость; отзывчивость на эмоциональные сигналы; демонстративность; социальное поведение; ригидность. Была найдена значительная отрицательная корреляция между общим значением ВАР-фактора ( $r_s = -0,472, p = 0,024$ ), общим показателем материнско-детского взаимодействия и оценкой изменений после вмешательства ( $r_s = -0,473, p = 0,024$ ). Изменения в числе понимаемых слов были значительно выше у детей матерей, оцененных в низкой ВАР-группе, по сравнению с детьми матерей из высокой ВАР-группы
С. Harkler и соавт., США, 2016 [26]	30 матерей и их детей с высоким семейным риском РАС и 18 диад с низким риском РАС (средний возраст в обеих группах — 9 мес). Методика: PCFR (Parent-Child Free Play)	Лонгитудинальное исследование показало, что стиль родительства (директивность и отзывчивость) в 9 мес жизни ребенка с высоким и низким риском РАС предсказывает развитие у него социального взаимодействия (социальной улыбки) в 18 мес. Матери детей с высоким риском РАС были более директивны по сравнению с матерями детей группы низкого риска (Cohen's $d = 0,62, p = 0,04$ ), но не менее отзывчивы (Cohen's $d = 0,33, p = 0,26$ ). В 9-месячном возрасте детей в обеих группах более высокий уровень материнской отзывчивости был связан с более высоким уровнем социальной улыбки. В 18 мес, при учете уровня директивности матерей, дети высокого риска РАС проявляли более высокую частоту социальной улыбки по сравнению с детьми низкого риска
M. Talbott и соавт., США, 2016 [27]	30 детей с высоким семейным риском РАС и 30 детей с низким семейным риском РАС (средний возраст в обеих группах — 9 мес). Методика: 20-минутная видеозапись полуструктурированного взаимодействия в домашних условиях	Исследовалась вокализация детей группы высокого и низкого риска РАС в возрасте 9 мес, а также ответное вокализованное поведение их матерей. В исследовании в итоге было выделено 3 группы детей (из группы высокого риска РАС выделили 6 детей, сформировавших после 18 мес РАС). Матери всех групп производили в среднем одинаковое число высказываний в минуту (12,2 вокализации) и не отличались по ответной вокализации (считали реплики, произнесенные в течение 2 сек после вокализации ребенка и касающиеся того же объекта). Дети также не отличались по вокализации согласных и гласных звуков

Примечание. \* — риск развития РАС определяли при наличии старшего siblingа с диагнозом аутистического спектра.

Note. \* — the risk of ASD development was determined if there was an older sibling with diagnosed ASD. ASD — autism spectrum disorders.

- забота и внимание ребенку: аффективная поддержка (affective support), поддержка внимания (support for child focus of attention) [16, 22].

В качестве негативных характеристик детско-родительских взаимодействий описаны:

- отстраненность родителя, низкая привязанность к ребенку (detachment) [16];
- вмешательство (intrusiveness) — неуважение родителя к самостоятельности и индивидуальности ребенка, неготовность предоставить ему инициативность, подавление его способностей, требование реализации собственных желаний [2, 16];
- отвержение ребенка (negativer regard) [2, 16] или враждебность (hostility) к нему: скрытое или открытое физическое насилие.

Исследователям удалось выделить отличительные черты взаимодействия родителей и детей раннего возраста с риском РАС [12, 15]. Со стороны детей они характеризовались тотальным снижением коммуникативного поведения (кроме инструментального взаимодействия), со стороны взрослых — снижением частоты предложений, комментирующих поведение ребенка. Вместе с тем все авторы подчеркивают, что определенные характеристики материнского поведения могут улучшить нейрокогнитивные навыки ребенка с риском РАС. Показано, например, что чувствительность матери положительно влияет на показатели экспрессивной речи в возрасте 2 и 3 лет у детей с верифицированным аутизмом [19], а высокий уровень синхронизации во время инициирования игрового взаимодействия уменьшает поведенческие проблемы детей с РАС [7]. Модифицирующим влиянием со стороны родителей также выступают более высокая вербальная и невербальная поддержка игры ребенка [26], внимание к его деятельности [26], более высокая синхронность и демонстрация удовольствия от взаимодействия [8].

Полученные по результатам поиска данные не только подчеркивают важность детско-родительского взаимодействия, но и могут стать основой для обучения родителей, имеющих детей с РАС, специфике взаимодействия с ними. Применение подобного рода программ в семьях с высоким риском рождения ребенка с РАС в ряде случаев может выступить в качестве модифицирующего фактора для коррекции поведения детей уже на ранних этапах жизни, на донологической стадии болезни. Разработка таких программ в настоящее время уже начата, их эффективность также исследуется [25, 29, 30], при этом особое значение уделяется сложностям их реализации и попыткам нивелировать их [10, 29, 30].

#### Ограничения исследования

В 2017–2018 гг. в базе MEDLINE появилось 16 новых публикаций по теме настоящего обзора, в Web of Science Core Collection — 12, в Scopus — 15. Например, J. Green и соавт. [31] изучали эффективность обуче-

ния родителей, имеющих детей 9-месячного возраста с семейным риском РАС. Авторами было показано, что в результате этого вмешательства происходило смягчение степени тяжести симптомов РАС и улучшение социальной коммуникации между матерью и ребенком к 3 годам. В свою очередь, A. Steiner и соавт. изучали особенности взаимодействия между родителями и 12-месячными детьми при высоком и низком семейном риске РАС. Родители детей с высоким риском РАС показали более высокий уровень «направляющего» поведения (synchronous demanding) [32].

Перспективой работы может стать анализ литературных источников, размещенных в русскоязычных научных базах (например, в eLIBRARY.RU), что позволит расширить информацию с учетом исследований, выполненных в разные годы отечественными авторами. Так, интересными представляются результаты работы И. Галасюк и Т. Шинина, исследовавших маркеры родительской отзывчивости, кодируемые с помощью программы The Observer, корректируя которые, родители могут улучшать взаимодействие с детьми, имеющими в том числе РАС [33].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ литературных источников, посвященных изучению раннего детско-родительского взаимодействия детей с РАС. Выделены особенности поведения родителей, которые могут способствовать смягчению поведенческих нарушений у детей с РАС. Проблемы обучения эффективному взаимодействию с детьми раннего возраста, имеющими риски развития РАС, в рамках междисциплинарного подхода к коррекции продолжают оставаться актуальными и кажутся, несмотря на наличие определенного ряда сложностей и вызовов, достаточно перспективными.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16-18-10371).

#### FINANCING SOURCE

The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 16-18-10371).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**М. А. Лаврова** <http://orcid.org/0000-0003-4781-9833>

**О. А. Львова** <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>

**Л. В. Токарская** <https://orcid.org/0000-0002-2385-9227>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградова К.Н. Этиология расстройств аутистического спектра // *Современная зарубежная психология*. — 2014. — Т. 3. — № 4 — С. 112–131. [Vinogradova KN. Aetiology of autism spectrum disorders. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*. 2014;3(4):112–131. (In Russ).]
2. Николаева Е.И., Меренкова В.С. Психологические и психофизиологические механизмы влияния качества ухода за ребенком на его здоровье // *Психологический журнал*. — 2015. — Т. 36. — № 3 — С. 49–56. [Nikolaeva EI, Merenkova VS. Psychological and psychophysiological mechanisms of influence of child care quality on his health. *Psychological Journal*. 2015;36(3):49–56. (In Russ).]
3. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Early disruption of the mother–infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(1–2):73–82. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00010-1.
4. Chiang YC, Lin DC, Lee CY, Lee MC. Effects of parenting role and parent–child interaction on infant motor development in Taiwan Birth Cohort Study. *Early Hum Dev*. 2015;91(4):259–264. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.02.005.
5. Андреева Г.М. *Социальная психология. Учебник для высших учебных заведений*. — М.: Аспект Пресс; 2007. — 363 с. [Andreeva GM. *Sotsial'naya psikhologiya. Uchebnik dlya vysshikh uchebnykh zavedenii*. Moscow: AspektPress; 2007. 363 p. (In Russ).]
6. Adamson LB, Bakeman R, Deckner DF, Nelson PB. Rating parent-child interactions: joint engagement, communication dynamics, and shared topics in autism, Down syndrome, and typical development. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(12):2622–2635. doi: 10.1007/s10803-012-1520-1.
7. Baker JK, Fenning RM, Howland MA, et al. Brief report: a pilot study of parent-child biobehavioral synchrony in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(12):4140–4146. doi: 10.1007/s10803-015-2528-0.
8. Siller M, Sigman M. The behaviors of parents of children with autism predict the subsequent development of their children's communication. *J Autism Dev Disord*. 2002;32(2):77–89. doi: 10.1023/A:1014884404276.
9. VanIjzendoorn MH, Rutgers AH, Bakermans-Kranenburg MJ, et al. Parental sensitivity and attachment in children with autism spectrum disorder: comparison with children with mental retardation, with language delays, and with typical development. *Child Dev*. 2007;78(2):597–608. doi: 10.1111/j.1467-8624.2007.01016.x.
10. Patterson SY, Smith V, Mirenda P. A systematic review of training programs for parents of children with autism spectrum disorders: single subject contributions. *Autism*. 2012;16(5):498–522. doi: 10.1177/13623613111413398.
11. Стерн Д.Н. *Межличностный мир ребенка. Взгляд с точки зрения психоанализа и психологии развития*. — СПб.: Восточно-Европейский институт психоанализа; 2006. — 375 с. [Stern DN. *Mezhlichnostnyi mir rebenka. Vzglyad s tochkhi zreniya psikhooanaliza i psikhologii razvitiya*. St. Petersburg: Vostochno-Evropeiskii Institut Psihoanaliza; 2006. 375 p. (In Russ).]
12. Перминова Г.А., Бурдукова Ю.А., Строганова Т.А. Профили ранней невербальной коммуникации у детей с синдромами Вильямса и аутизма // *Вопросы психологии*. — 2010. — № 3 — С. 20–30. [Perminova GA, Burdukova YuA., Stroganova TA. The profiles of early non-verbal communication in children suffering Williams syndrome and autism. *Voprosy Psikhologii*. 2010;(3): 20–30. (In Russ).]
13. Ruble L, McDuffie A, King AS, Lorenz D. Caregiver Responsiveness and Social Interaction Behaviors of Young Children With Autism. *Topics Early Child Spec Educ*. 2008;28(3):158–170. doi: 10.1177/0271112408323009.
14. Aspland H, Gardner F. Observational Measures of Parent-Child Interaction: An Introductory Review. *Child Adolesc Ment Health*. 2003;8(3):136–143. doi: 10.1111/1475-3588.00061.
15. Freeman S, Kasari C. Parent–child interactions in autism: characteristics of play. *Autism*. 2013;17(2):147–161. doi: 10.1177/1362361312469269.
16. Halle T, Anderson R, Blasberg A, et al. *Quality of caregiver-child interaction for infants and toddlers (Q-CCIT): a review of the literature*. Washington, DC; 2011. 24 p.
17. Питерс Т. *Аутизм: от теоретического понимания к педагогическому воздействию*. — СПб.: Институт специальной педагогики и психологии; 1999. — 192 с. [Piters T. *Autizm: ot teoreticheskogo ponimaniya k pedagogicheskomu vozdeistviyu*. St. Petersburg: Institut spetsial'noi pedagogicii i psikhologii; 1999. 192 p. (In Russ).]
18. Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol*. 2008;20(3):775–803. doi: 10.1017/S0954579408000370.
19. Baker JK, Messinger DS, Lyons KK, Grantz CJ. A pilot study of maternal sensitivity in the context of emergent autism. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(8):988–999. doi: 10.1007/s10803-010-0948-4.
20. Ляликов С.А. *Педиатрия. Учебное пособие*. — Минск: Высшая школа; 2012. — 400 с. [Lyalikov SA. *Pediatrics. Uchebnoe posobie*. Minsk: Vysshaya shkola; 2012. 400 p. (In Russ).]
21. Adamson LB, McArthur D, Markov Y, et al. Autism and joint attention: young children's responses to maternal bids. *J Appl Dev Psychol*. 2001;22(4):439–453. doi:10.1016/S0193-3973(01)00089-2.
22. Wachtel K, Carter AS. Reaction to diagnosis and parenting styles among mothers of young children with ASDs. *Autism*. 2008;12(5):575–594. doi: 10.1177/1362361308094505.
23. Akdemir D, Pehlivanurk B, Unal F, Ozusta S. [Comparison of attachment-related social behaviors in autistic disorder and developmental disability. (In Turkish)]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2009; 20(2):105–117.
24. Mastrogiuseppe M, Capirci O, Cuva S, Venuti P. Gestural communication in children with autism spectrum disorders during mother–child interaction. *Autism*. 2015;19(4):469–481. doi: 10.1177/1362361314528390.
25. Parr JR, Gray L, Wigham S, et al. Measuring the relationship between the parental Broader Autism Phenotype, parent–child interaction, and children's progress following parent mediated intervention. *Res Autism Spectr Disord*. 2015;20:24–30. doi: 10.1016/j.rasd.2015.07.006.
26. Harker CM, Ibanez LV, Nguyen TP, et al. The effect of parenting style on social smiling in infants at high and low risk for ASD. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(7):2399–2407. doi: 10.1007/s10803-016-2772-y.
27. Talbott MR, Nelson CA, Tager-Flusberg H. Maternal vocal feedback to 9-month-old infant siblings of children with ASD. *Autism Res*. 2016;9(4):460–470. doi: 10.1002/aur.1521.
28. Краузе МП. *Дети с нарушениями развития: психологическая помощь родителям. Учебное пособие*. Пер. с нем. К.А. Назаретян. — М.: Академия; 2006. — 208 с. [Krauze MP. *Deti s narusheniyami razvitiya: psikhologicheskaya pomoshch' roditelyam. Uchebnoe posobie*. Translated from German. Moscow: Akademiya; 2006. 208 p. (In Russ).]
29. McConachie H, Diggle T. Parent implemented early intervention for young children with autism spectrum disorder: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(1):120–129. doi: 10.1111/j.1365-2753.2006.00674.x.
30. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;30(4):100. doi: 10.1002/14651858.CD009774.pub2.
31. Green J, Pickles A, Pasco G, et al. Randomised trial of a parent-mediated intervention for infants at high risk for autism: longitudinal outcomes to age 3 years. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017; 58(12):1330–1340. doi: 10.1111/jcpp.12728.
32. Steiner AM, Gengoux GW, Smith A, Chawarska K. Parent-child interaction synchrony for infants at-risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;(1). doi: 10.1007/s10803-018-3624-8.
33. Галасюк И.Н., Шинина Т.В. *Методика «Оценка детско-родительского взаимодействия»*. — М.: Перспектива; 2017. — 304 с. [Galasyuk IN, Shinina TV. *Otsenka detsko-roditel'skogo vzaimodeystviya*. Moscow: Perspektiva; 2017. 304 p. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1888

Е.В. Ших<sup>1</sup>, А.А. Махова<sup>1</sup>, Е.Е. Емельяшенков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Прием витаминно-минерального комплекса — рациональный путь восполнения дефицита поступления кальция в условиях недостаточного потребления ребенком молочных продуктов

## Контактная информация:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-88-92, e-mail: chih@mail.ru

Статья поступила: 16.05.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Дефицит поступления кальция в организм выявляется более чем у 80% детей. Это является результатом недостаточного потребления молока и молочных продуктов — основных пищевых источников кальция. Прослеживается связь между дефицитом поступления кальция с пищей в детском возрасте и риском развития остеопении и остеопороза в последующих периодах жизни. При недостаточном экзогенном поступлении кальция снижается его концентрация в крови, что стимулирует костную резорбцию. Факторами, дополнительно ограничивающими употребление молочных продуктов, являются лактазная недостаточность и аллергия на белок коровьего молока. С целью обеспечения поступления в организм необходимого количества кальция целесообразным является применение у детей витаминно-минеральных комплексов, имеющих в своем составе не только достаточное количество кальция и витамина D, но и другие микронутриенты, необходимые для формирования кости.

**Ключевые слова:** дети, кальций, витамин D, минерализация костей, лактазная недостаточность.

(Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Емельяшенков Е.Е. Прием витаминно-минерального комплекса — рациональный путь восполнения дефицита поступления кальция в условиях недостаточного потребления ребенком молочных продуктов. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 200–206. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1888)

Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, Anna A. Makhova<sup>1</sup>, Evgeny E. Emelyashenkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Intake of a Vitamin-Mineral Complex Is a Rational Way to Make Up a Calcium Deficiency in Conditions of Insufficient Consumption of Dairy Products by a Child

A calcium deficiency is detected in more than 80% of children. This is the result of inadequate consumption of milk and dairy products which are the main food sources of calcium. There is a correlation between deficiency of calcium intake with food in childhood and the risk of osteopenia and osteoporosis in subsequent life periods. With insufficient exogenous intake of calcium, its concentration in the blood decreases which stimulates bone resorption. The factors that further limit the consumption of dairy products are lactase deficiency and cow's milk protein allergy. In order to ensure the intake of the necessary amount of calcium, it is advisable to use vitamin-mineral complexes in children that contain not only a sufficient amount of calcium and vitamin D but also other micronutrients required for bone formation.

**Key words:** children, calcium, vitamin D, bone mineralization, lactase deficiency.

(For citation: Shikh Evgenia V., Makhova Anna A., Emelyashenkov Evgeny E. Intake of a Vitamin-Mineral Complex Is a Rational Way to Make Up a Calcium Deficiency in Conditions of Insufficient Consumption of Dairy Products by a Child. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 200–206. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1888)

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования отечественных [1, 2] и зарубежных [3, 4] авторов последних лет демонстрируют ежегодное снижение потребления кальция во всех возрастных группах. В наибольшей мере эта тенденция прослеживается у детей. По данным ФГБУ «НИИ питания» РАМН, дефицит поступления кальция в организм имеется более чем у 80% детей, что является результатом недостаточного потребления молока и молочных продуктов — основных пищевых источников кальция [5].

Согласно данным различных популяционных исследований, низкое потребление кальция в детском возрасте увеличивает риск ожирения [6] и находится в прямой корреляции с развитием остеопороза в более позднем возрасте [7]. Недостаточное поступление кальция с пищей может приводить к нарушениям роста, физического развития и изменениям генетически детерминированной программы пикового накопления костной массы [8, 9]. Таким образом, адекватное потребление кальция именно в детском возрасте является гарантом набора оптимальной костной массы индивидуумом и полноценного развития ребенка впоследствии.

Недостаточное поступление кальция с пищей у детей младшего возраста связано в основном с вкусовыми привычками [8, 10]. Кроме того, усвоению поступившего в организм кальция во многих географических широтах Российской Федерации препятствует низкая инсоляция в течение всего года, что способствует развитию дефицита витамина D у детей. Согласно результатам многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.), недостаточность витамина D имеется у 24% обследованных детей младшего возраста, дефицит — у 42% [11].

Роль кальция жизненно важна, поэтому нормализация его потребления является актуальной профилактической задачей практической педиатрии. В связи с этим поддержка детей младшего возраста витаминно-минеральными комплексами сбалансированного состава, содержащими кальций на уровне физиологической возрастной потребности в комбинации с другими микроэлементами-синергистами, представляет собой рациональную тактику профилактики и/или восполнения дефицита поступления минерала из пищевых продуктов.

## РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Кальций — один из наиболее распространенных микроэлементов в организме человека: около 99% находится в костях и зубах, а 1% содержится в крови и мягких тканях. Адекватное потребление кальция — основной фактор нормального формирования и функционирования скелета [3], а также метаболизма фосфора. Кальций играет важную роль в механизме актомиозинового взаимодействия и в связи с этим в процессах сужения и расслабления стенок кровеносных сосудов (вазоконстрикции и вазодилатации), передаче нервных импульсов, сокращении мышц и секреции гормонов, например инсулина. Кальций необходим для поддержания конформации молекул ряда белков, в том числе ферментов, что оптимизирует их функции. Взаимодействие с ионами кальция требуется для активации семи витамин К-зависимых

факторов свертывания крови [9]. Кальций участвует в процессе передачи нервных импульсов, механизме сокращения мышц; влияет на уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина и кальцитриола в крови, что имеет существенное значение для функционирования иммунной и эндокринной систем, а также регуляции уровня артериального давления [9].

При недостаточном поступлении в организм ребенка кальция снижается его концентрация в крови, что стимулирует костную резорбцию (деминеализацию), необходимую для поддержания физиологической концентрации кальция в крови. Минеральный компонент костной ткани состоит в основном из гидроксипатита  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , кристаллы которого содержат большое количество кальция, фосфора и кислорода. Кальций регулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, стимулирует экспрессию соответствующих генов при участии кальцитриола и факторов роста [3].

На ступенчатой кривой роста костей отмечаются следующие пики: в период от рождения до 1 года, с 5 до 7 лет и в пубертатный возраст. В эти критические периоды оптимальное поступление кальция в организм особенно важно. Пик набора костной массы достигается к 20–25 годам, после чего этот показатель практически не меняется или даже происходит его некоторое снижение [12]. При недостаточном поступлении кальция у детей нарушается его гомеостаз при одновременно возрастающей потребности в нем в связи с активным ростом и набором костной массы [1, 8]. Количество потребляемого кальция влияет на антропометрические данные ребенка и прямо коррелирует с минеральной плотностью костей: потребление менее 400 мг в сутки приводит к снижению темпа роста, менее 250 мг — снижает минеральную плотность кости [12].

## СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ

Физиологический диапазон общей концентрации кальция в крови и во внеклеточной жидкости является достаточно узким — от 2,16 до 2,51 ммоль/л, ионизированного кальция — от 1,13 до 1,32 ммоль/л у взрослых и от 1,29 до 1,31 ммоль/л у детей [1, 12]. При недостаточном поступлении кальция незначительное уменьшение содержания минерала в крови является сигналом для паращитовидных желез к увеличению продукции ПТГ. Повышение уровня ПТГ приводит к уменьшению выведения кальция и повышению экскреции фосфора с мочой. Включение компенсаторных механизмов, направленных на поддержание уровня кальция в крови, стимулирует резорбцию костей, в результате которой высвобождаются костные минералы — кальций и фосфаты, и концентрация кальция нормализуется. Изменение уровня ПТГ является пусковым механизмом для перехода в почках витамина D в активную форму 1,25-дигидроксивитамин D, повышение концентрации которой усиливает всасывание в кишечнике кальция и фосфора [3]. Как ПТГ, так и 1,25-дигидроксивитамин D стимулирует высвобождение кальция из костей, активизируя работу остеокластов (резорбирующих костную ткань), и ограничивает экскрецию кальция за счет увеличения его реабсорбции в почках. При восстановлении

физиологического уровня кальция в крови продукция ПТГ нормализуется [9].

В раннем детском возрасте регуляция обмена кальция имеет свои особенности. При дефиците кальция у взрослого гомеостаз поддерживается за счет поступления кальция в кровь из костей. У детей раннего возраста сохраняется гипокальциемия, поскольку кальций сохраняется в костях и не поступает в кровь, что может быть причиной тетании [2, 10].

### **СИНЕРГИЗМ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D**

Витамин D (кальциферол) представляет собой жирорастворимый витамин, необходимый для абсорбции и метаболизма кальция. Витамин D — это собирательный термин для группы близких по структуре родственных секостероидов [9]. Витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол), образующийся из эргостерола под действием солнечного света главным образом в растениях, представляет собой наряду с витамином D<sub>3</sub> одну из двух наиболее распространенных природных форм витамина D. Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) поступает в организм с продуктами животного происхождения. Физиологический уровень витамина D<sub>3</sub> зависит от его поступления с пищей, а также от процессов его биосинтеза в коже из 7-дегидрохолестерола в глубоко расположенных и активно растущих слоях эпидермиса под влиянием ультрафиолета солнечных лучей [9, 12].

Без витамина D поглощается только 10–15% кальция пищи [12]. 1,25-дигидроксивитамин, взаимодействуя с VDR-рецептором (ядерный фактор транскрипции, известный как рецептор витамина D), повышает всасывание в кишечнике кальция до 40%, фосфора — до 80%. Одновременно витамин D контролирует мобилизацию кальция из костной ткани. Обмен кальция и фосфатов наряду с витамином D регулируется уровнем ионизированного кальция, паратгормоном и кальцитонином.

В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что витамин D оказывает влияние на кардиометаболические факторы риска; допускается его иммуномодулирующая роль; доказана роль витамина D в поддержании здоровья костей. Дефицит витамина D приводит к рахиту у маленьких детей (пиковая заболеваемость — в возрасте 3–18 мес) и повышенному риску переломов у детей старшего возраста, подростков и взрослых [13]. Дефицит витамина D наиболее распространен среди людей, живущих в северном климате с недостаточным воздействием солнечного света, а также у людей с темным цветом кожи. Однако дефицит витамина D наблюдается и у населения территорий с солнечным климатом [9].

Дети и подростки, страдающие ожирением, находятся в группе повышенного риска дефицита витамина D [9, 14], возможно, из-за его секвестрации в жировой ткани. По результатам проспективного когортного исследования 6712 физически активных девочек в возрасте от 9 до 15 лет, именно достаточное потребление в детстве витамина D, а не кальция или молочных продуктов, было связано с уменьшением риска переломов костей [15].

Витамин D<sub>3</sub> синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина при воздействии солнечного света, связывается с витамин D-связывающим белком и транспортируется в печень, где он подвергается гидроксильрованию с образованием 25-гидроксивитамина D — 25(OH)D. Период полувыведения 25(OH)D составляет от 2 до 3 нед [9]. Уровень сывороточного 25(OH)D является хорошим показателем запасов витамина D. Циркулирующий 25(OH)D подвергается второму циклу гидроксильрования в почках с образованием 1,25(OH)<sub>2</sub>D — активной формы гормона. В отличие от 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D имеет период полураспада 4 ч [9, 14]. Под контролем ПТГ 1,25(OH)<sub>2</sub>D способствует кишечной абсорбции кальция и фосфора, увеличивает реабсорбцию почками кальция и мобилизует кальций из костей скелета [9].

Основным источником витамина D является воздействие ультрафиолетового излучения солнечного света в диапазоне от 290 до 315 нм [9]. Синтез витамина D зависит от географической широты места проживания человека, пигментации кожи, использования солнцезащитного крема и времени суток воздействия ультрафиолетовых лучей [9]. Естественными пищевыми источниками витамина D являются масло печени трески, жирная рыба (например, лосось, сардина, тунец) и обогащенные витамином продукты [9].

### **ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Основным источником питания здоровых новорожденных в первый год жизни является грудное молоко или, альтернативно при отсутствии грудного молока, детские смеси. В грудном молоке биодоступность и соотношение кальция и фосфора оптимальны. При искусственном вскармливании рекомендуется использовать адаптированные молочные смеси, углеводный компонент которых представлен в основном лактозой, усиливающей всасывание кальция, холекальциферола [16]. Начиная со второго года жизни основными источниками кальция являются молоко и другие молочные продукты (сыры, кефир, творог), на долю которых в рационе приходится 70–80% [1, 5]. Каждая порция молока (~240–250 мл) обеспечивает поступление примерно 300 мг кальция. Одна чашка йогурта или 40 г натурального сыра обеспечивают поступление приблизительно 300 мг кальция [9].

Потребление молока детьми снизилось одновременно с увеличением потребления сладких газированных напитков [17, 18]. Некоторые девочки-подростки избегают молочных продуктов, считая их вредными для фигуры, что не соответствует действительности. Известно, например, что энергетическая ценность одной порции обезжиренного молока (240–250 мл) составляет примерно 80 ккал, что по калорийности соответствует одному яблоку. Кроме того, молоко обеспечивает организм ребенка белком и рядом других важных веществ, включая витамин D, фосфор и магний, которые необходимы для формирования костей [19]. Согласно имеющимся данным, в 2011 г. только 15% школьников ежедневно выпивали достаточное количество молока, при этом на долю девочек пришлось лишь 9% [17]. Однако, не следует забывать, что потребление молока в детском и под-

ростковом возрасте связано с более высокой плотностью костей и снижением риска переломов во взрослом состоянии [18, 20].

Помимо молока существуют и другие диетические источники кальция растительного происхождения — зеленые листовые овощи, бобовые, орехи, а также продукция промышленного производства — обогащенные кальцием сухие завтраки и фруктовые соки. Биодоступность кальция из овощей, как правило, высокая, но может быть снижена из-за связывания с оксалатами, которыми богаты шпинат, зеленая капуста, ревень и бобы [6, 9]. Некоторые злаки (например, цельные отруби) содержат фитаты, которые также уменьшают биодоступность кальция [9, 10]. Хотя овощи являются хорошим источником биодоступного кальция, количество овощей, необходимое для удовлетворения ежедневных потребностей в данном минерале, является недостижимым при условии исключения молочных продуктов из рациона питания [9].

## **ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ПОСТУПЛЕНИЮ КАЛЬЦИЯ ИЗ ПИЩИ**

### **Лактазная недостаточность**

Особую категорию, с точки зрения возможности обеспечения кальцием путем потребления пищевых продуктов, представляют дети с непереносимостью лактозы, что приводит к ограничению потребления ими молочных продуктов.

Лактоза — это дисахарид, присутствующий в молочных продуктах. В младенчестве лактоза является основным источником пищевых углеводов. Концентрация лактозы в материнском молоке составляет 7,2 мг/100 мл, тогда как в коровьем молоке достигает только 4,7 мг/100 мл [21]. Для усвоения лактозы в тонком кишечнике имеется фермент — лактаза. Невозможность переваривания пищевой лактозы по причине лактазной недостаточности и приводит к непереносимости лактозы. По происхождению выделяют три основные формы непереносимости лактозы:

- вторичный дефицит лактазы: переходное состояние, вызванное диффузным повреждением тонкого кишечника в результате дисбактериоза, инфекций, целиакии, болезни Крона или радиационного энтерита;
- недостаточность лактазы по взрослому типу: аутосомно-рецессивное состояние, связанное с генетическими дефектами, приводящими к снижению ферментативной активности лактазы;
- первичная врожденная лактазная недостаточность.

Типичной особенностью первичной врожденной лактазной недостаточности является крайне низкий уровень лактазы-флоризингидролазы (lactase-phlorizin hydrolase, LPH) — фермента, ответственного за переваривание лактозы. Активность других дисахаридаз и гистологическая структура эпителия тонкой кишки не изменены. Основные симптомы лактазной недостаточности — водянистая диарея, метеоризм, плохой аппетит и недоедание, которые проявляются с началом грудного вскармливания в первые дни после рождения. Симптомы исчезают, когда ребенка переводят на диету без лактозы. Недостаточность лактазы по взрослому типу является распространенной

патологией (так, в Азии частота лактазной недостаточности составляет от 80 до 100%, на африканском континенте — от 70 до 95%, в США и Европе — от 15 до 70–80% соответственно) [22]. Следует отметить, что у 70% людей активность лактазы снижается ниже критического порога в возрасте от 2 до 5 лет [23]. Частота лактазной недостаточности в России составляет 23% [21, 24]. Проведенные в ряде регионов исследования показали, что у детей в возрасте 7–8 лет лактазная недостаточность встречается чаще (33%), по сравнению с детьми в возрасте от 3 до 5 лет (12%) [24].

Причиной лактазной недостаточности могут быть преждевременная экспрессия стоп-кодонов, вследствие чего синтезируется укороченный дефектный белок-фермент. Наиболее распространенными генетическими причинами лактазной недостаточности являются миссенс-мутации в кодирующей области гена лактазы *LCT* или дублирование экзона [23, 25]. Однонуклеотидный полиморфизм *LCT*-13910 (C>T) в интроне 13 гена *LCT* является наиболее распространенным и наиболее изученным полиморфизмом. Носители генотипа *CC* не переносят лактозу в связи с экспрессией нестойкого фермента лактазы (активность лактазы < 10 ед/г белка). Носители генотипов *CT* или *TT* считаются толерантными к лактозе, поскольку экспрессируют стойкий фермент лактазу (активность лактазы ≥ 10 ед/г белка) и способны к усвоению молока [21, 23, 25].

### **Аллергия на белок коровьего молока**

Аллергия на белок коровьего молока представляет собой форму патологии, которая возникает в раннем детстве. Пик заболевания приходится на первые годы жизни: 2–3% — у грудных детей, 4,2% — у детей в возрасте 1–2 лет, 3,8% — у детей в возрасте от 2 до 5 лет [26]. Клиническая картина характеризуется кожными изменениями (экзема, периоральная эритема, крапивница, отек Квинке) и аллергическим проктоколитом [26], который может быть самым ранним симптомом непереносимости белка коровьего молока [27]. В основе патогенеза аллергического проктоколита/проктита лежит гиперчувствительность IV типа [28]. У детей младшего возраста формируется пожизненная сенсбилизация к белкам коровьего молока [28]. Диагноз аллергии на пищевой белок, в том числе белок коровьего молока, устанавливается на основании данных семейного анамнеза, результатов осмотра и лабораторных исследований с проведением кожных тестов и/или определением уровня специфических IgE-антител в сыворотке крови [26, 29].

### **МИКРОНУТРИЕНТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЭКСКРЕЦИЮ КАЛЬЦИЯ С МОЧОЙ**

**Натрий.** Пищевой натрий является основным фактором, определяющим экскрецию кальция с мочой. Высокое потребление натрия приводит к повышенной потере кальция с мочой, возможно, из-за конкуренции между натрием и кальцием при реабсорбции в почках или вследствие воздействия натрия на секрецию ПТГ. Обнаружено, что на каждый грамм потребления натрия (2,5 г хлорида натрия, NaCl) почками выводится 26,3 мг кальция [9].

**Фосфор.** Фосфор, который содержится в богатой белком пище, приводит к увеличению экскреции кальция с мочой. В частности, установлено, что диета с низким соотношением кальция и фосфора ( $Ca/P \leq 0,5$ ) увеличивает секрецию ПТГ и экскрецию кальция с мочой [9]. Кроме того, под влиянием определенного соотношения кальция и фосфора в потребляемой пище находятся их кишечная абсорбция и экскреция. Известно, что в просвете кишечника соли кальция могут связываться с фосфором, образуя комплексы, которые выводятся с калом. Это является основой для использования солей кальция в качестве связующих фосфора, для понижения абсорбции фосфора у пациентов с почечной недостаточностью [30]. Увеличение потребления фосфора из безалкогольных напитков по типу колы (с высоким содержанием фосфорной кислоты) и пищевых добавок (с высоким содержанием фосфатов) могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье костей [4], поэтому замена молока или других источников диетического кальция большим количеством фосфорсодержащих напитков может представлять существенную опасность состоянию костной ткани у детей и подростков.

#### ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОСТАТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ

Включение минералов в кости ребенка начинается во внутриутробном периоде, причем 2/3 накапливается в течение третьего триместра [9]. Содержание неорганических соединений в кости (костный минеральный компонент ВМС) увеличивается в 40 раз с момента рождения к концу второго десятилетия жизни [30]. До 40–60% костной массы наращивается в подростковые годы: к 18 годам накапливается приблизительно 90% пиковой массы кости [31]. Таким образом, детство и юность являются основными периодами, в которые проходит минерализация костной ткани. Возраст накопления максимальной массы костной ткани составляет в среднем 12,5 лет для девочек и 14 лет для мальчиков, т.е. отстает и в том и в другом случае от возраста максимальной скорости роста тела ребенка примерно на 6–12 мес [30, 31]. Эта диссоциация между линейным ростом и накоплениями неорганических соединений в костной ткани может быть причиной хрупкости костей и отчасти объяснять повышенную частоту переломов костей предплечья у мальчиков в возрасте 10–14 лет и у девочек 8–12 лет [13]. Скелет — активная структура, подвергающаяся регулярному ремоделированию, даже после того как линейный рост был завершен. Ремоделирование регулируется локально синтезируемыми цитокинами [9], а также циркулирующими гормонами, включая ПТГ [8, 10],  $1,25(OH)_2D$  [8, 9], инсулиноподобный фактор роста-1 [9] и кальцитонин [9, 10]. У маленьких детей скорость ремоделирования кортикальных костей достигает 50% в год [10]. Чистая масса кости зависит от баланса резорбции и образо-

вания кости: если образование превышает резорбцию, как это должно быть в детстве и подростковом возрасте, чистая масса кости увеличивается, если же резорбция превышает образование, чистая масса кости уменьшается [8, 9, 13].

Факторы, влияющие на состояние костей, можно разделить на модифицируемые (питание, физическая активность, гормональный статус) и немодифицируемые (гены, пол). Модифицируемые детерминанты костной массы включают в себя потребление кальция, витамина D, белка, натрия и газированных напитков, упражнения и образ жизни, поддержание оптимального веса тела и гормональный статус [8]. Таким образом, кальций является основной модифицируемой доминантой, обеспечивающей физиологическое состояние костной ткани.

Минеральная плотность кости (МПК) является одним из важнейших факторов, определяющих ее прочность [32]\*.

Опасность дефицита кальция в связи с особенностями питания у детей в итоге приводит к снижению минерализации костей и, как следствие, снижению физического развития. Например, в двухлетнем наблюдении [33] за детьми в возрасте 6–10 лет, потреблявшими недостаточное количество молока или не имевшими его совсем в рационе, выявлены несоответствие роста биологическому возрасту, избыточный вес и остеопения в лучевой кости и поясничном отделе позвоночника. В другом исследовании, где под наблюдением находились дети в возрасте 3–9 лет, потреблявшие в два раза меньше кальция, чем необходимо в соответствии с возрастной нормой, обнаружены статистически значимые снижение роста, пониженная минерализация костной ткани скелета, сниженные суммарные показатели минеральной плотности костной ткани в области шейки бедренной кости, лучевой кости по сравнению с контрольной группой детей того же возраста и пола, потреблявших адекватное количество кальция [34].

Прослеживается связь между пищевым дефицитом поступления кальция в детском возрасте и риском развития остеопении и остеопороза в последующих периодах жизни. Так, авторы одного из исследований продемонстрировали, что недостаточное потребление кальция в детском возрасте приводит к повышению риска перелома шейки бедренной кости на 50% у женщин в период менопаузы [34, 35]. Авторы другого исследования установили, что среди женщин в возрасте 20–49 лет, потреблявших в детстве меньше 1 порции молока в неделю, содержание неорганических соединений в костной ткани было на 5,6% ниже, чем у тех, кто потреблял в детском возрасте более 1 порции молока в день [34, 36]. В связи с этим можно констатировать, что проблема недостаточного потребления молочных продуктов в детском возрасте обусловлена как привычками и традициями в питании, которые оказывают большое влияние на формирование пищевого поведения, так и недостаточной информиро-

\* МПК измеряется несколькими абсолютными показателями:

- ВМС (bone mineral content) — содержание минерала в кости (г);
- ВМД (bone mineral density) — содержание минерала на  $1 \text{ см}^2$  сканируемой поверхности ( $\text{г/см}^2$ );
- ВМД (v) — содержание минерала в костной ткани ( $\text{г/см}^3$ ).

ванностью населения о принципах здорового питания [1, 16, 24, 34].

### **РЕКОМЕНДУЕМОЕ СУТОЧНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

В США и странах Европы среднее экзогенное поступление кальция в организм взрослых составляет 680–950 мг/сут, в Российской Федерации — 500–750 мг/сут [10]. Верхний допустимый уровень потребления — 2500 мг/сут. Уточненная физиологическая потребность для взрослых — 1000 мг/сут, для лиц старше 60 лет — 1200 мг/сут. Физиологическая потребность для детей — от 400 до 1200 мг/сут [9]. Физиологическая ежедневная потребность для младших детей составляет 400 мг для возраста 0–3 мес, 500 мг — для 4–6 мес, 600 мг — для 7–12 мес, 800 мг — в возрасте 1 года – 2 лет [37]. Американская академия педиатрии рекомендует следующие нормы суточного потребления кальция для детей:

- в возрасте от 0 до 6 мес — 200 мг;
- от 6 до 12 мес — 260 мг;
- от 1 года до 3 лет — 700 мг;
- от 4 до 8 лет — 1000 мг;
- от 9 до 18 лет — 1300 мг [38].

### **КРИТЕРИИ ВЫБОРА ВИТАМИННО- МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ**

Основным критерием выбора витаминно-минерального комплекса для профилактики и восполнения дефицита кальция должно быть его достаточное количественное содержание в препарате. Наибольшее содержание кальция среди биологических активных добавок, разрешенных к применению в возрастной группе от 3 лет, содержится в Мульти-табс Малыш Кальций Плюс (150 мг кальция). Одна таблетка этого витаминно-минерального комплекса для детей по содержанию кальция соответствует 260 мл популярного бренда детского молока. Соединения кальция в препарате представлены сочетанием карбоната и гидроортофосфата кальция. Карбонат кальция имеет из всех соединений кальция максимальное содержание самого минерала (400 мг на 1000 мг соли). Гидроортофосфат кальция является соединением, в котором кальций непосредственно присутствует в организме, т.е. из всех соединений кальция обладает самой высокой биосовместимостью [37].

Следующий критерий выбора — обязательное присутствие в комплексе витамина D<sub>3</sub>, что обеспечивает высокое усвоение кальция [9, 12]. В большом количестве экспериментальных доклинических исследований продемонстрировано, что ретинол (витамин А) [9], аскорбиновая кислота (витамин С) [9] и токоферол (витамин Е) [9] также принимают участие в формировании структуры костной ткани. Экспериментальные исследования показали, что недостаток железа влияет на фосфорно-кальциевый обмен и снижает синтез коллагена [9]. Цинк

и селен входят в состав кофакторов ферментов, принимающих участие в формировании костного матрикса [9, 38]. В связи с вышеизложенным целесообразным является применение у детей витаминно-минеральных комплексов, имеющих в своем составе не только кальций и витамин D, но и другие микронутриенты, необходимые для формирования кости.

Для профилактики гиповитаминоза или восполнения дефицита витаминов необходим их длительный курсовой прием. В этой ситуации важным фактором, особенно в детском возрасте, является органолептическая характеристика продукта. Жевательные пастилки с фруктовым вкусом являются той формой выпуска, которая способствует повышению комплаентности у детей и их родителей. Отсутствие красителей и ароматизаторов повышает безопасность приема витаминно-минеральных комплексов с точки зрения возникновения нежелательных реакций.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Для большинства детей и подростков акцент должен быть сделан на установлении здорового пищевого поведения с хорошо сбалансированной диетой, которая включает потребление кальция в соответствии с рекомендованными уровнями в детстве и подростковом возрасте. При недостаточном пищевом поступлении кальция в организм ребенка альтернативным выходом может быть его дополнительный прием в составе сбалансированного комплекса, который содержит все необходимые для развития витамины и минералы в соответствии с возрастной суточной потребностью.

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер Инновации».

### **FINANCING SOURCE**

The article has been published with the support of Pfizer Innovations.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

**Е. В. Ших, А. А. Махова** сотрудничают с компанией «Пфайзер Инновации».

**Е. Е. Емельяшенков** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### **CONFLICT OF INTERESTS**

**Evgenia V. Shikh and Anna A. Makhova** cooperate with the pharmaceutical company Pfizer Innovations.

**Evgeny E. Emelyashenkov** confirmed the absence of a conflict of interests to be reported.

### **ORCID**

**Е. В. Ших** <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

**А. А. Махова** <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

**Е. Е. Емельяшенков** <https://orcid.org/0000-0002-0995-4260>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щеплягина Л.А., Марченко Т.К., Моисеева Т.Ю. Эффективность пищевой коррекции дефицита потребления кальция у детей дошкольного возраста. Учебное пособие. — М.; 2004. — 24 с. [Shcheplyagina LA, Marchenko TK, Moiseeva TYu. *Effektivnost' pishchevoi korrektsii defitsita potrebleniya kal'tsiya u detei doshkol'nogo vozrasta. Uchebnoe posobie*. Moscow; 2004. 24 p. (In Russ).]
2. Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патолофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6. — № 4 — С. 59–65. [Stennikova OV, Sannikova NE. Athophysiological and clinical aspects of the calcium deficit among children. Principles of its prevention. *Current pediatrics*. 2007;6(4):59–65. (In Russ).]
3. Garner SC, Anderson JJ, Ambrose WW. *Skeletal tissues and mineralization*. In: Anderson JJ, Garner SC, editors. *Calcium and phosphorus in health and disease*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 1995. pp. 97–117.
4. Bowman SA. Beverage choices of young females: changes and impact on nutrient intakes. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(9):1234–1239. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90273-7.
5. Батурин А.К., Оглоблин Н.А., Волкова Л.Ю. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации // *Вопросы детской диетологии*. — 2006. — Т. 4. — № 5 — С. 12–16. [Baturin AK, Ogloblin NA, Volkova LYu. Results of estimation of dietary intake of calcium among children in Russian Federation. *Problems of pediatric nutrition*. 2006;4(5):12–16. (In Russ).]
6. Skinner JD, Bounds W, Carruth BR, Ziegler P. Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(12):1626–1631. doi: 10.1016/S0002-8223(03)01361-0.
7. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997;12(11):1761–1768. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.11.1761.
8. Golden NH, Abrams SA. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1229–e1243. doi: 10.1542/peds.2014-2173.
9. Ших Е.В., Махова А.А. Витаминно-минеральный комплекс при беременности. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. — 352 с. [Shikh EV, Makhova AA. *Vitaminno-mineral'nyi kompleks pri beremennosti*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 352 p. (In Russ).]
10. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и кость; профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2003. — Прил. № 1 — С. 29–32. [Shcheplyagina LA, Moiseeva TYu. Kal'tsii i kost'; profilaktika i korrektsiya narushenii mineralizatsii kostnoi tkani. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*. 2003;Suppl. 1:29–32. (In Russ).]
11. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 6 — С. 30–34. [Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik TE, et al. Vitamin D insufficiency in children of tender years in Russia: the results of a multi-centre cohort study Rodnichok (2013–2014). *Current pediatrics*. 2014;13(6):30–34. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1198.
12. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296–307. doi: 10.1002/jcb.10338.
13. Bonjour J-P, Tsang RC, editors. *Nutrition and bone development*. NY: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 228 p.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(18):2257–2264. doi: 10.1001/jama.293.18.2257.
16. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2007. — Прил. № 1 — С. 80–83. [Shcheplyagina LA, Moiseeva TYu. Defitsit kal'tsiya — vozmozhnosti pishchevoi korrektsii u doshkol'nikov. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*. 2007;Suppl. 1:80–83. (In Russ).]
17. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD006944. doi: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
18. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA*. 1993;270(7):841–844. doi: 10.1001/jama.1993.03510070063037.
19. Hiza HA, Bente L. *Nutrient content of the US food supply, developments between 2000–2006*. In: *Home Economics Research Report Number 59*. Washington, DC: Center for Nutrition Policy and Promotion, United States Department of Agriculture; 2011. pp. 1–61.
20. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*. 1992;327(2):82–87. doi: 10.1056/NEJM199207093270204.
21. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*. 2016;8(3):157. doi: 10.3390/nu8030157.
22. Torniaainen S, Freddara R, Routi T, et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol*. 2009;9:8. doi: 10.1186/1471-230X-9-8.
23. Uhrich S, Wu Z, Huang JY, Scott CR. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S34–35. doi: 10.1097/01.mpg.0000421408.65257.b5.
24. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). В 2-х томах / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М.; 2006. [Fiziologiya rosta i razvitiya detei i podrostkov (teoreticheskie i klinicheskie voprosy). In 2 vol. Ed by A.A. Baranov, L.A. Shcheplyagina. Moscow; 2006. (In Russ).]
25. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):93–103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
26. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
27. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #24: Allergic proctocolitis in the exclusively breastfed infant. *Breastfeed Med*. 2011; 6(6):435–440. doi: 10.1089/bfm.2011.9977.
28. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):S1–S58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
29. Choi Y, Ju S, Chang H. Food allergy knowledge, perception of food allergy labeling, and level of dietary practice: a comparison between children with and without food allergy experience. *Nutr Res Pract*. 2015;9(1):92. doi: 10.4162/nrp.2015.9.1.92.
30. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr*. 2014;5(1):104–113. doi: 10.3945/an.113.004861.
31. *Руководство по остеопорозу* / Под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: Бином; 2003. [Rukovodstvo po osteoporozu. Ed by L.I. Benevolenskaya. Moscow: Binom; 2003. (In Russ).]
32. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра. [Shcheplyagina LA, Moiseeva TYu, Snizhenie mineral'noi plotnosti kosti u detei: vzglyad pediatra. (In Russ).] Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2002/09/4529643/>. Ссылка активна на 12.04.2018.
33. Zhu K, Zhang Q, Foo LH, et al. Growth, bone mass, and vitamin D status of Chinese adolescent girls 3 y after withdrawal of milk supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(3):714–721. doi: 10.1093/ajcn.83.3.714.
34. Николаева С.В. К вопросу о влиянии молока и молочных продуктов на костную ткань // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — Т. 20. — № 2 — С. 64–67. [Nikolaeva SV. K voprosu o vliyaniy moloka i molochnykh produktov na kostnyuyu tkan'. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(2):64–67. (In Russ).]
35. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):675–680. doi: 10.1093/ajcn/76.3.675.
36. Matkovic V, Ilich JZ. Calcium requirements for growth: are current recommendations adequate? *Nutr Rev*. 1993;51(6):171–180.
37. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Утв. на XVI Съезде педиатров России. — М.; 2009. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlyvaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Accepted at XVI Congress of pediatricians of Russia. Moscow; 2009. (In Russ).] Доступно по: <http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog.pdf>. Ссылка активна на 12.04.2108.
38. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. doi: 10.17226/13050.

Е.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1,2</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, М.Г. Рудницкая<sup>1</sup>, Д.Д. Ванькова<sup>1</sup>, А.А. Альшевская<sup>3</sup>, А.В. Москалёв<sup>3</sup>, А.В. Мамутова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский центр биостатистики и клинических исследований, Новосибирск, Российская Федерация

# Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование

207

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 09.06.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Для назначения генно-инженерных биологических препаратов необходимы сведения о предикторах ответа на терапию. Прогностические факторы ответа на тоцилизумаб у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений практически не изучены. **Цель исследования** — выявить ранние предикторы ответа на терапию тоцилизумабом у больных ЮИА без системных проявлений. **Методы.** В ретроспективное когортное исследование включали пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших терапию тоцилизумабом в период с июля 2009 по август 2017 г. Оценивали связь исходных демографических, клинических и лабораторных показателей у пациентов с наилучшим (по критерию АКР90) ответом на терапию через год. **Результаты.** В исследование включены 95 (девочки 85%) пациентов, медиана возраста 10,3 (6,0; 13,6) года. За первый год терапии улучшений по критериям АКР30/50/70/90 достигли соответственно 71 (75%), 55 (58%), 38 (40%) и 22 (23%) пациента, стадии неактивной болезни согласно критериям С. Wallace — 22 (23%). При многофакторном анализе предикторами улучшения по критерию АКР90 через год явились снижение в первый месяц терапии сывороточного уровня С-реактивного белка [отношение шансов (ОШ) 1,024; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,007–1,051], снижение в те же сроки активности болезни по визуальной аналоговой шкале по оценке родителя/пациента (ОШ 1,048; 95% ДИ 1,005–1,105), ранний возраст начала заболевания (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,72), персистирующий олигоартрит по ILAR (ОШ 9,9; 95% ДИ 1,5–109,3). За первый год терапии после введения тоцилизумаба у 1 пациента однократно развилась нейтропения, у 3 — лейкопения, у 1 — крапивница. **Заключение.** Вариант ЮИА, возраст дебюта болезни, а также характер течения заболевания в первый месяц лечения тоцилизумабом являются предикторами эффективности терапии в течение года.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, предикторы ответа, генно-инженерный биологический препарат, тоцилизумаб.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Слепцова Т. В., Денисова Р. В., Солошенко М. А., Ломакина О. Л., Фетисова А. Н., Рудницкая М. Г., Ванькова Д. Д., Альшевская А. А., Москалёв А. В., Мамутова А. В. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (3): 207–215. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1889)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа заболеваний, которая включает формы артрита с неизвестной этиологией длительностью не менее 6 нед, возникшие у пациентов в возрасте до 16 лет. Ввиду

отсутствия патогномоничных особенностей диагноз устанавливается при исключении других видов хронических артритов у детей. ЮИА — самое распространенное детское ревматическое заболевание, приводящее к инвалидности в отсутствии адекватного лечения.

Среди тех или иных этнических групп, географических ареалов могут превалировать разные варианты ЮИА [1]. Существуют исследования, описывающие различия в механизмах развития отдельных вариантов болезни. В связи с более углубленным пониманием заболевания научное сообщество ревматологов регулярно пересматривает классификацию ЮИА. В настоящее время наиболее перспективной считается классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR): в зависимости от числа вовлеченных суставов, наличия или отсутствия ревматоидного фактора, энтезита, системных проявлений, а также псориаза у родственников первой линии различают 7 вариантов ЮИА [1–3].

Основой терапии детей с ЮИА являются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды для внутрисуставного и перорального введения, а также болезньюмодифицирующие противоревматические препараты, в первую очередь метотрексат [4, 5]. В соответствии с международными клиническими рекомендациями, при неэффективности метотрексата в течение 3 мес, а именно сохранении средней или высокой активности заболевания, в терапию добавляют генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) [4, 5]. Длительное время в лечении ЮИА без системных проявлений в первой линии ГИБП использовали ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  — этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб [5–7].

Позже была установлена роль интерлейкина (Interleukin, IL) 6 в развитии не только системного ЮИА [8], но и ЮИА без системных проявлений [9]. В 2009 г. к использованию в детской практике при системном варианте заболевания был одобрен блокатор IL6 тоцилизумаб. В последующем в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании CHERISH была доказана эффективность моноклональных антител к рецептору IL6 при всех вариантах ЮИА: 71% пациентов с ЮИА без системных проявлений за 2 года достигли 70% улучшения, а 58% — 90% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов для детей (АКР<sub>педи</sub>; American College of Rheumatology, ACR) [9]. С 2013 г. ILAR включила в клинические рекомендации использование тоцилизумаба как ГИБП первой линии при назначении пациентам с ЮИА без системных проявлений [4].

За время использования ГИБП результаты все большего числа исследований свидетельствуют о том, что различный ответ на терапию обусловлен разными вариантами ЮИА [2]. В связи с этим в научном сообществе возрастает интерес к изучению предикторов ответа на ГИБП, что может способствовать более персонализированному подходу в лечении пациентов с ЮИА. В научных работах изучаются демографические, клинические, но в большей мере лабораторные и генетические предикторы ответа на терапию ГИБП. Большинство исследований в этой области посвящены ингибиторам TNF $\alpha$  и в частности этанерцепту [10–12].

Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Tatyana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Kseniya B. Isaeva<sup>1</sup>, Tatyana V. Sleptsova<sup>1</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, Olga L. Lomakina<sup>1</sup>, Anna N. Fetisova<sup>1</sup>, Mariya G. Rudnickaya<sup>1</sup>, Dariya D. Vankova<sup>1</sup>, Alina A. Alshevskaya<sup>3</sup>, Andrei V. Moskalev<sup>3</sup>, Anna V. Mamutova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Center for Biostatistics and Clinical Research, Novosibirsk, Russian Federation

## Prognostic Factors for the Response to Tocilizumab Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations: A Cohort Study

**Background.** To assign genetically engineered biologic drugs, we need data on the predictors for response to therapy. Prognostic factors for the response to tocilizumab in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systemic symptoms are poorly studied.

**Objective.** Our aim was to reveal early predictors for the response to tocilizumab therapy in patients with JIA without systemic symptoms.

**Methods.** A retrospective cohort study enrolled patients with JIA without systemic symptoms who received tocilizumab therapy between July 2009 and August 2017. We assessed the association between the initial demographic, clinical, and laboratory parameters in patients and the best response (according to the ACR90 criteria) to treatment after a year. **Results.** The study included 95 (girls 85%) patients; the mean age was 10.3 (6.0; 13.6). During the first year of therapy, 71 (75%), 55 (58%), 38 (40%), and 22 (23%) patients achieved the improvement according to ACR30/50/70/90 criteria, respectively; 22 (23%) patients reached disease inactive stage according to the Wallace criteria. When performing multivariate analysis, the following improvement predictors were revealed based on the ACR90 criteria after a year of treatment: decrease in serum C-reactive protein level during the first month of therapy [odds ratio (OR) 1.024; 95% confidence interval (CI) 1.007–1.051], decrease in disease activity score on the visual analogue scale according to the parent/patient assessment (OR 1.048; 95% CI 1.005–1.105), early onset of the disease (OR 0.38; 95% CI 0.16–0.72), persistent oligoarthritis according to the ILAR (OR 9.9; 95% CI 1.5–109.3). During the first year of tocilizumab administration, neutropenia was registered in one patient, leukopenia — in three cases, and urticaria — in one case. **Conclusion.** The variant of JIA, the age at the disease onset, and the disease course pattern in the first month of tocilizumab therapy are the predictors of treatment efficacy throughout the year.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, therapy, response predictors, genetically engineered biologic drug, tocilizumab.

**(For citation:** Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Sleptsova Tatyana V., Denisova Rina V., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L., Fetisova Anna N., Rudnickaya Mariya G., Vankova Dariya D., Alshevskaya Alina A., Moskalev Andrei V., Mamutova Anna V. Prognostic Factors for the Response to Tocilizumab Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations: A Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 207–215. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1889)

Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ЮИА без системных проявлений доказана в клинических исследованиях, результаты ряда работ указывают на эффективность препарата при увеите, ассоциированном с ЮИА [13–15]. Для практикующих врачей актуален вопрос взаимосвязи клинической картины заболевания, демографических характеристик, базовых показателей активности болезни с последующим ответом на ГИБП. Однако в настоящий момент крайне мало научных данных о факторах, связанных с ответом на тоцилизумаб при ЮИА без системных проявлений. В российской литературе нами найдены результаты только одного исследования, в котором обсуждаются прогностические факторы течения заболевания при назначении тоцилизумаба [16]. Для более эффективного использования препарата необходимо продолжать изучение предикторов ответа на лечение.

Текущие клинические рекомендации рассматривают срок 3 мес как необходимый для оценки эффективности ответа на терапию и принятия решения о дальнейшей целесообразности лечения [4, 5]. Тем не менее большинство ГИБП демонстрируют значительное влияние на состояние пациента уже в первые недели терапии, что можно оценить по изменению лабораторных и клинических показателей. Несмотря на высокую эффективность ГИБП в целом в популяции, у значительной части пациентов (20–30%) первый используемый биологический препарат оказывается неэффективным, а у 10–15% — и второй [1, 4, 15]. При этом в большинстве исследований предикторов ответа на терапию ЮИА лучший ответ на любые противоревматические препараты связывается с меньшей длительностью заболевания от дебюта до инициации лечения [10, 12, 15]. В связи с этим исследование предикторов эффективности и неэффективности терапии ГИБП позволит изменить тактику последовательного назначения препаратов и уменьшить временной интервал для подбора оптимального лечения.

**Целью нашего исследования** было выявить ранние предикторы ответа на терапию, включавшую тоцилизумаб, у больных ЮИА без системных проявлений.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное когортное исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- диагноз ЮИА без системных проявлений, установленный в соответствии с критериями ILAR [17];
- лечение тоцилизумабом.

#### Критерии исключения:

- туберкулезная инфекция.

### Условия проведения

Исследование проведено в ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей) в период с июля 2009 по август 2017 г.

## Предикторы ответа

В качестве зависимой переменной учитывались наибольший уровень ответа на терапию (достижение улучшения по критериям АКР<sub>педи</sub> 90). В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию тоцилизумабом изучали 108 показателей, в том числе следующие.

- Демографические: пол, возраст на начало заболевания, длительность болезни до инициации терапии.
- Вариант ЮИА по классификации ILAR: полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору (РФ+); полиартрит, негативный по РФ (РФ-); олигоартрит распространенный; олигоартрит персистирующий; энтезитассоциированный артрит; псориазический артрит.
- Показатели активности болезни (абсолютные величины и динамику в течение 1 мес терапии): клинические — длительность утренней скованности, число пораженных суставов; лабораторные — скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ); согласно вопросам — оценка активности болезни врачом по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценка состояния здоровья родителем или пациентом по ВАШ, индекс функциональной недостаточности CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).
- Лечение: число ранее использовавшихся болезнью-модифицирующих противоревматических препаратов и ГИБП, длительность терапии каждым из препаратов, причины отмены предшествующих препаратов, сопутствующая терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные глюкокортикостероиды, метотрексат).

Оценка эффективности терапии произведена по временным точкам 1, 3, 6, 9, 12 мес и далее каждые 6 мес согласно:

- критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> 30/50/70/90 [18] — оценка активности болезни врачом и родителем/пациентом по 100-мм ВАШ, CHAQ, число суставов с нарушением функции, число суставов с активным артритом, СОЭ и/или СРБ; АКР<sub>педи</sub> 30/50/70/90 обозначают 30/50/70/90% улучшение как минимум 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на  $\geq 30\%$  не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением;
- критериям ремиссии С. Wallace [19] — отсутствие увеита, суставов с активным артритом, системных проявлений (лихорадка, сыпь, серозит, спленомегалия, генерализованный лимфаденит), нормальные значения СОЭ ( $< 20$  мм/ч) и СРБ ( $< 5$  мг/л);
- индексу активности ЮИА в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71) [20] — число суставов с активным артритом; оценка состояния здоровья согласно ВАШ пациентом или родителем и врачом, СОЭ; при олиго- и полиартрите отсутствие активности фиксируется при JADAS  $< 1$  балла.

Источником данных о возможных предикторах и исходах ЮИА была медицинская документация (истории болезни).

### Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

Описание количественных показателей выполнено с указанием медиан (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах до и после терапии проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Для определения предикторов ответа на лечение тоцилизумабом применяли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, для которых была показана статистически значимая связь с анализируемым исходом по результатам однофакторного анализа, а также клинически важные потенциальные предикторы. Путем пошагового исключения статистически незначимых показателей определяли многофакторную модель предикторов достижения улучшения по критериям АКР90. Результаты регрессионного анализа для каждого показателя представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения  $p$  были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio v. 1.0.136 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R-пакетами v. 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Общая характеристика участников исследования

В исследование было включено 95 детей с ЮИА без системных проявлений. Большинство пациентов было с серонегативным по РФ полиартритом, каждый пятый — с персистирующим олигоартритом, в единичных случаях были диагностированы энтезитассоциированный артрит, персистирующий и распространившийся олигоартрит. Почти у половины пациентов в анамнезе имелся увеит. Только у 23 (24%) детей тоцилизумаб являлся первым ГИБП в терапии (табл. 1). Тоцилизумаб назначали в соответствии с клиническими рекомендациями [5]: пациентам с массой тела  $< 30$  кг — в дозе 10 мг/кг,  $\geq 30$  кг — по 8 мг/кг 1 раз в 4 нед внутривенно капельно. Длительность наблюдения за пациентами составила от 3 мес до 5 лет.

На момент старта терапии у всех детей регистрировалась высокая активность заболевания по клиническим и лабораторным показателям (табл. 2).

**Таблица 1.** Демографические и анамнестические характеристики пациентов на момент старта терапии тоцилизумабом  
**Table 1.** Demographic and anamnestic characteristics of patients at the onset of tocilizumab therapy

Показатели	Значение
<b>Демографические показатели</b>	
Пол (девочки), абс. (%)	81 (85)
Диагноз по ILAR:	
• энтезитассоциированный артрит, абс. (%)	4 (4)
• распространившийся олигоартрит, абс. (%)	3 (3)
• персистирующий олигоартрит, абс. (%)	21 (22)
• РФ-позитивный полиартрит, абс. (%)	4 (4)
• РФ-негативный полиартрит, абс. (%)	63 (66)
Диагноз по МКБ-10:	
• юношеский ревматоидный артрит, абс. (%)	4 (4)
• юношеский анкилозирующий спондилит, абс. (%)	4 (4)
• юношеский полиартрит, абс. (%)	62 (66)
• пауциартикулярный юношеский артрит, абс. (%)	24 (25)
Возраст на момент начала терапии тоцилизумабом, лет	10,3 (6,0; 13,6)
Длительность заболевания до начала исследования, лет	4,9 (1,7; 8,7)
Возраст дебюта ЮИА, лет	3,0 (1,7; 5,4)
Сопутствующий увеит, абс. (%)	42 (44)
Возраст дебюта увеита, лет	5,0 (3,8; 8,1)
<b>Предшествующая терапия</b>	
НПВП, абс. (%)	95 (100)
ГИБП, абс. (%)	65 (68)
Метотрексат, абс. (%)	93 (98)
Другие БМПП, абс. (%)	40 (42)
Оральные глюкокортикостероиды, абс. (%)	26 (27)

*Примечание.* ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, БМПП — болезньмодифицирующие противоревматические препараты.

*Note.* ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, ГИБП — genetically engineered biologic drugs, БМПП — disease-modifying anti-rheumatic drugs.

**Таблица 2.** Динамика лабораторных и клинических показателей активности заболевания у пациентов с ЮИА до и через 1 мес лечения тоцилизумабом

**Table 2.** Dynamics of laboratory and clinical parameters of the disease activity in patients with JIA before and after 1 month of treatment with tocilizumab

Параметр	Исходно*	Через 1 мес	p
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	14 (6; 30)	3 (2;5)	0,001
C-реактивный белок, мг/л	6,8 (1; 17)	0 (0; 2)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	15 (0; 60)	0 (0; 15)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (1; 17)	1 (0; 4)	0,001
Число припухших суставов, абс.	2 (1; 9)	0 (0; 2)	0,001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	6 (2; 17)	4 (2; 10)	0,001
Число активных суставов, абс.	3 (1; 14)	0 (0; 2)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	62 (50; 72)	37 (23; 50)	0,001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	67 (53; 77)	42 (27; 53)	0,001
CHAQ, баллы	2 (1,5; 2)	1,25 (1; 1,5)	0,001
JADAS71, баллы	18,5 (13; 29)	9 (5; 14)	0,001
Неактивное заболевание по критериям Wallace, абс. (%)	0	5 (5)	0,001

Примечание. \* — на момент начала терапии тоцилизумабом. ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала.

Note. \* — at the onset of tocilizumab therapy. ВАШ — 100-mm visual analogue scale.

**Эффективность терапии**

Уже спустя 1 мес терапии тоцилизумабом более чем у половины из 95 пациентов было зарегистрировано улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub>30, а у 5 — стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace. Динамика ответа на терапию тоцилизумабом по всем временным точкам в течение первого года представлена на рис. 1.

В первый год терапии тоцилизумаб был отменен у 20 пациентов. Причинами отмены препарата были первичная неэффективность — у 3 (3%), парциальная неэффективность (рецидивирование увеита) — у 1 (1%), развитие нежелательных явлений — у 2 (2%), вторичная неэффективность — у 14 (15%) пациентов. За 1 год терапии тоцилизумабом у 75% пациентов зарегистрировано улучшение по критерию АКР<sub>педи</sub>30. Улучшение по критерию АКР<sub>педи</sub>90 и стадия неактивного заболевания согласно критериям С. Wallace были достигнуты почти у 1/4, ремиссия — у 14 (15%) пациентов (см. рис. 1, табл. 3).

**Безопасность терапии**

У 1 пациента через 6 мес от начала терапии однократно выявлена нейтропения (снижение числа нейтрофилов < 1,5×10<sup>9</sup>/л) на следующий день после применения тоцилизумаба. С целью коррекции уровня нейтрофилов был использован колониестимулирующий фактор (филграстим). У 3 пациентов однократно отмечалась лейкопения (снижение уровня лейкоцитов < 4×10<sup>9</sup>/л) на следующий день после введения тоцилизумаба (после первого введения, на 3-й и 6-й месяцы терапии). При оценке в динамике уровень лейкоцитов нормализовался без дополнительных назначений. Через 3 мес от начала терапии у 1 пациента развилась крапивница, в связи с чем препарат был отменен.

**Предикторы исходов терапии**

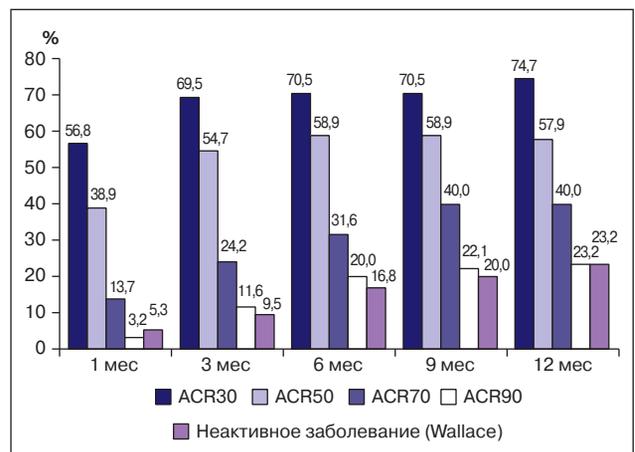
Уже через 1 мес лечения тоцилизумабом у пациентов отмечались значимые изменения в сравнении с исходным состоянием, которые можно было оценивать как ранние предикторы ответа на терапию.

Исследование предикторов наилучшего ответа на терапию через 1 год лечения показало, что меньший возраст при старте терапии тоцилизумабом, отсутствие лечения этанерцептом в анамнезе, меньший возраст начала заболевания и значительное снижение уровня СОЭ и СРБ через 1 мес терапии ассоциированы с достижением улучшения по критерию АКР<sub>педи</sub>90 (см. табл. 3).

Наилучшими характеристиками качества в соответствии с наиболее высоким скорректированным коэффи-

**Рис. 1.** Динамика достижения АКР<sub>педи</sub>30/50/70/90 и неактивного заболевания (Wallace) в течение 12 мес терапии тоцилизумабом

**Fig. 1.** Dynamics of the achievement of ACR<sub>pedi</sub>30/50/70/90 and inactive disease (Wallace) during 12 months of tocilizumab therapy



**Таблица 3.** Предикторы достижения АКР<sub>педи</sub>90 через 1 год терапии тоцилизумабом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

**Table 3.** Predictors of achieving ACR<sub>pEDI</sub>90 after 1 year of tocilizumab therapy: the results of a single factor logistic regression analysis

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала терапии тоцилизумабом	1,222 (1,086–1,395)	0,002
Изменение скорости оседания эритроцитов*	0,966 (0,941–0,99)	0,008
Возраст дебюта ЮИА	1,428 (1,128–1,975)	0,012
Изменение С-реактивного белка*	0,985 (0,97–0,996)	0,023
Достижение ACR50 через 1 мес	2,949 (1,119–8,091)	0,031
Прием этанерцепта (в анамнезе)	0,254 (0,056–0,831)	0,040
Изменение оценки активности болезни по ВАШ (врач)*	0,973 (0,944–1,000)	0,057
Активный увеит через 1 мес терапии	2,461 (0,939–6,704)	0,070
Диагноз персистирующего олигоартрита (по ILAR)	2,637 (0,897–7,574)	0,072
Возраст дебюта увеита	1,243 (0,983–1,676)	0,102
Число отмен ГИБП по причине ремиссии (в анамнезе)	0,26 (0,034–1,332)	0,121
СНАQ через 1 мес терапии	2,094 (0,823–5,615)	0,128
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	0,982 (0,958–1,006)	0,145
Переключение на тоцилизумаб с этанерцепта	0,225 (0,012–1,307)	0,170
Изменение длительности утренней скованности*	0,996 (0,991–1,002)	0,175
Наличие увеита в анамнезе	1,929 (0,738–5,147)	0,181
Изменение СНАQ*	0,491 (0,168–1,389)	0,181
Диагноза РФ-негативного полиартрита по ILAR	0,518 (0,194–1,392)	0,186

*Примечание.* \* — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии, включавшей тоцилизумаб. Для количественных показателей величина ОШ рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров приведены факторы, для которых показан уровень значимости  $p < 0,2$ . ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

*Note.* \* — the calculation of OSH values (95% DI) was performed for the difference in the initial values of the parameter and its values after 1 month of therapy with tocilizumab. For quantitative parameters, the OSH value was calculated to change the parameter values by the corresponding unit. We provide factors of all studied parameters with a significance level  $p < 0.2$ . OSH — odds ratio, DI — confidence interval, ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ВАШ — 100-mm visual analogue scale, ГИБП — genetically engineered biologic drug.

циентом детерминации обладала модель, включающая в себя динамику уровня СРБ в первый месяц терапии, динамику оценки родителем/пациентом состояния здоровья по ВАШ в первый месяц терапии, возраст начала забо-

левания, диагноз персистирующего олигоартрита по ILAR, достижение стабильной ремиссии в анамнезе (табл. 4).

Для визуального представления значимости факторов, полученных в приведенной многофакторной модели,

**Таблица 4.** Предикторы достижения улучшения по критерию АКР<sub>педи</sub>90 через 1 год терапии, включавшей тоцилизумаб: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

**Table 4.** Predictors of the improvement upon the ACR<sub>pEDI</sub>90 criterion after 1 year of therapy with tocilizumab: the results of a multifactorial logistic regression analysis

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Изменение С-реактивного белка *	1,024 (1,007–1,051)	0,024
Возраст начала заболевания	0,375 (0,155–0,72)	0,011
Диагноз персистирующего олигоартрита (по ILAR)	9,9 (1,5–109,3)	0,030
Отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе	6,342 (0,658–59,787)	0,088
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	1,048 (1,005–1,105)	0,046

*Примечание.* \* — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии, включавшей тоцилизумаб. Для количественных показателей величина ОШ рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала.

*Note.* \* — the calculation of OSH values (95% DI) was performed for the difference in the initial values of the parameter and its values after 1 month of therapy with tocilizumab. For quantitative parameters, the OSH value was calculated to change the parameter values by the corresponding unit. OSH — odds ratio, DI — confidence interval, ГИБП — genetically engineered biologic drug, ВАШ — 100-mm visual analogue scale.

на основе рассчитанных ОШ мы построили графики вероятности достижения улучшения по критерию АКР<sub>педи</sub>90 пациентами с учетом пяти факторов: диагноз персистирующего олигоартрита, возраст начала заболевания, снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л и показателя ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 пунктов после 1 мес терапии тоцилизумабом (рис. 2). Таким образом, у пациентов с ранним дебютом ЮИА (до двухлетнего возраста) при достижении данных показателей после 1 мес терапии можно прогнозировать более чем 80% вероятность стабильного ответа по критерию АКР<sub>педи</sub>90 в течение первого года терапии тоцилизумабом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании выявлены следующие ранние предикторы ответа на терапию тоцилизумабом в течение первого года: диагноз персистирующего олигоартрита, снижение активности заболевания по ВАШ по оценке родителя/пациента, снижение сывороточного уровня СРБ в течение первого месяца лечения и ранний дебют ЮИА.

### Обсуждение основного результата исследования

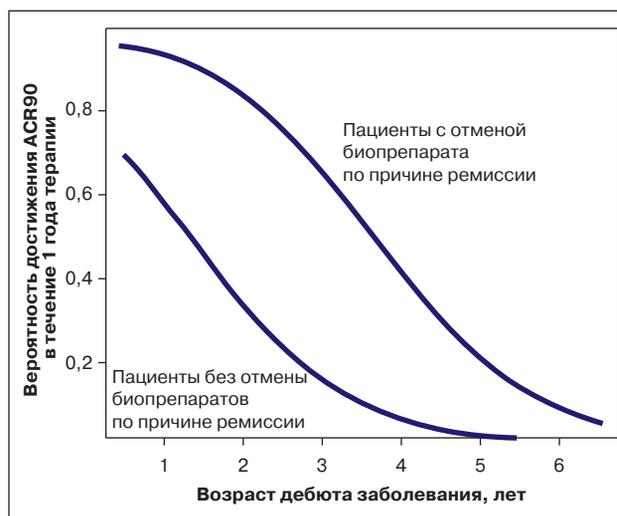
В настоящий момент крайне мало литературных данных о предикторах ответа на терапию тоцилизумабом при ЮИА без системных проявлений. В первую очередь это связано с тем, что препарат был изначально зарегистрирован для использования при системном варианте ЮИА, в последующем использовался как препарат второй и третьей линии терапии при суставных вариантах ЮИА. Назначение же тоцилизумаба как первого ГИБП при вариантах ЮИА без системных проявлений разрешено согласно клиническим рекомендациям только с 2013 г. [4, 5]. Следует отметить, что после официального разрешения тоцилизумаба в качестве стартового ГИБП в клинических рекомендациях не определены критерии, в каких случаях выбирать тот или иной ГИБП при первичном назначении препарата и переключениях. Поэтому проведенное на базе НМИЦ здоровья детей исследование является одной из немногочисленных попыток осознать верную тактику назначения тоцилизумаба при вариантах ЮИА без системных проявлений.

В нашем исследовании большинство пациентов до назначения тоцилизумаба уже получали другие ГИБП, что свидетельствовало о том, что когорта преимущественно состояла из пациентов с достаточно тяжелым течением заболевания, не отвечающих на терапию метотрексатом и другими ГИБП. Учитывая существующие данные об эффективности тоцилизумаба при ревматоидном увеите, препарат нами также назначался детям с увеитом, преимущественно тем, кто ранее уже получал адалимумаб с последующей вторичной неэффективностью [13–15].

Известны общие прогностические факторы тяжелого течения ЮИА без системных проявлений: артрит тазобедренных суставов, вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, суставов запястья, наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, наличие рентгенологических изменений

**Рис. 2.** Вероятность достижения улучшения по критерию АКР<sub>педи</sub>90 в течение первого года терапии тоцилизумабом у пациентов с персистирующим олигоартритом

**Fig. 2.** The probability of the improvement upon the ACR<sub>pedi</sub>90 criterion during the first year of tocilizumab therapy in patients with persistent oligoarthritis



(эрозии, сужение межсуставных щелей), а также повышение островоспалительных маркеров крови [5, 6, 21]. Однако интересно, что данные факторы не указывают на плохой терапевтический ответ. В некоторых работах, наоборот, высокие уровни ревматоидного фактора и островоспалительных маркеров крови выступают предикторами хорошего ответа на противоревматическую терапию. Также много внимания уделяется возрасту дебюта и длительности заболевания [10, 12, 22]. Такие результаты заставляют продолжать изучать факторы, ассоциированные с ответом на лечение.

При оценке ответа на терапию тоцилизумабом, как и в других исследованиях, например, наиболее известном CHERISH, нами выявлено, что эффективность препарата можно уже оценить через 1 мес терапии [9]. Следовательно, мы можем наблюдать взаимосвязь определенных характеристик с ответом на лечение. К сожалению, в исследованиях эффективности терапии редко обращают внимание на предикторы ответа.

Существуют доказательства, что тоцилизумаб неэффективен при анкилозирующем спондилоартрите, что, соответственно, может указывать на вероятность отсутствия его эффекта при ЮИА, ассоциированном с энтезитом [23]. Однако в нашей когорте пациентов тоцилизумаб был назначен только 4 пациентам с энтезитассоциированным артритом: через 1 год лечения 1 пациент достиг улучшения по критерию АКР70, 2 — по АКР50, 1 — по АКР30.

Также в российском исследовании у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, получавших тоцилизумаб, выявлены следующие предикторы достижения статуса неактивного заболевания: уровень лейкоцитов крови менее  $9 \times 10^9$ /л, отсутствие предшествующей терапии ГИБП [16]. В нашем исследовании целью было выявление предикторов ответа среди всех пациентов без системных проявлений ЮИА, получивших тоцилизумаб, в том числе вариант ЮИА также рассматривался

как вероятный прогностический фактор эффективности терапии. Хотя в нашей работе большинство пациентов составили дети с полиартритом, отдельные предикторы для данной группы нами не изучались, так как было выявлено, что персистирующий олигоартрит является хорошим прогностическим фактором терапии, в связи с чем была построена графическая модель относительно данного варианта ЮИА.

Из нежелательных явлений зафиксированы лейкопения (у 3 детей) и нейтропения (у 1 пациента). При изучении влияния тоцилизумаба практически всегда упоминается лейкопения. Ряд исследователей отмечает взаимосвязь лейкопении с большей чувствительностью к проводимому лечению, однако такие изменения чаще выявляются у пациентов с системным вариантом ЮИА [16, 24].

### Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с особенностями выборки пациентов. В наше ретроспективное исследование включались все госпитализированные в отделение пациенты с ЮИА без системных проявлений, получавшие тоцилизумаб, что обусловило преобладание больных с персистирующим артритом и полиартритом. Нам не удалось выделить другие варианты ЮИА для анализа предикторов внутри них, что, несомненно, представляет значительный интерес и нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, мы были ограничены источником информации. Анализ медицинской документации не позволяет провести исчерпывающий анализ потенциальных предикторов исходов болезни, хотя их число и было значительным (более 100 параметров). Также для некоторых из исследованных предикторов величина ОШ дает завышенные оценки при вероятности прогнозируемого исхода > 10%, но позволяет при этом сравнивать качественное влияние переменных между собой. Наконец, для практикующих врачей было бы наиболее полезным знать предикторы выхода пациента в стадию клинической ремиссии. Однако за выбранный срок наблюдения (1 год) когорты пациентов, достигших ремиссии, была небольшой (15% пациентов), и потому было невозможно использовать ее для поиска предикторов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные в исследовании предикторы ответа на лечение тоцилизумабом указывают не только на «стартовые» факторы до назначения лечения (вариант ЮИА — персистирующий олигоартрит, возраст дебюта заболевания — менее 2 лет), но и подчеркивают важность

динамики определенных показателей активности заболевания в течение первого месяца терапии — сыровоточного уровня СРБ и оценки состояния здоровья по ВАШ родителем/пациентом. В клинической практике знание прогностических факторов ответа на лечение позволяет как оптимально подбирать препарат, так и контролировать течение заболевания на фоне проводимой терапии с последующим решением о необходимости ее коррекции. Для верного подхода в использовании тоцилизумаба и других ГИБП при ЮИА необходимо дальнейшее изучение предикторов ответа на терапию.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская** — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

**Р. В. Денисова** — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Centocor, Novartis.

**Т. В. Слепцова** — получение грантов на проведение исследований от компаний Centocor, Novartis.

**К. Б. Исаева, М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, А. Н. Фетисова, М. Г. Рудницкая, Д. Д. Ванькова, А. В. Мамутова, А. В. Москалёв, А. А. Альшевская** подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya** — receiving grants for research from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

**Rina V. Denisova** — receiving grants for research from Roche, Centocor, Novartis.

**Tatyana V. Sleptsova** — receiving grants for research from Centocor, Novartis.

**Kseniya B. Isaeva, Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina, Anna N. Fetisova, Mariya G. Rudnickaya, Dariya D. Vankova, Anna V. Mamutova, Andrei V. Moskalev, Alina A. Alshevskaya** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2): 187–207. doi: 10.1007/s40744-016-0040-4.
- Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):584–593. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.008.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1437–1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. Союз педиатров России; 2017. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s

- yunosheskim artritom*. Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ.) Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_uua.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_uua.pdf). Ссылка активна на 01.07.2018.
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. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. [Evidence and consensus based treatment guidelines 2010 for juvenile idiopathic arthritis by the German Society of Paediatric Rheumatology. (In German).] *Klin Padiatr*. 2011;223(6):386–394. doi: 10.1055/s-0031-1287837.
  8. Frampton JE. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013;15(6):515–531. doi: 10.1007/s40272-013-0053-1.
  9. De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z, et al. PRoS-FINAL-2180: Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA): 2-year data from CHERISH. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(Suppl 2):O15. doi: 10.1186/1546-0096-11-S2-O15.
  10. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):840–847. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
  11. Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2):192–200. doi: 10.3899/jrheum.120842.
  12. Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.
  13. Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):155–157. doi: 10.3109/09273948.2013.866254.
  14. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol*. 2012;39(6):1294–1295. doi: 10.3899/jrheum.120010.
  15. 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.
  16. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2 — С. 148–155. [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. The use of tocilizumab in 40 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: the results of a retrospective study. *Current pediatrics*. 2017;16(2):148–155. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716.
  17. 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.
  18. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1202–1209. doi: 10.1002/art.1780400703.
  19. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
  20. Swart JF, van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM, de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):336–342. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212104.
  21. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1996–2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265.
  22. Bakry R, Horneff G. THU0529 Methotrexate treatment response in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):406–407. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3530.
  23. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. OP0166 Tocilizumab (TCZ) is not effective for the treatment of ankylosing spondylitis (AS): results of a phase 2, international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;71(Suppl 3):110–111. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1849.
  24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.

О.А. Жданова, Т.Л. Насташева, И.В. Гребенникова, Г.А. Батищева, И.Ю. Балалаева

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

# Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев

## Контактная информация:

Жданова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 265-68-47, e-mail: olga.vr9@yandex.ru

Статья поступила: 03.01.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Изучение микробного спектра мочи необходимо для определения особенностей течения инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и правильного выбора терапевтической тактики. **Цель исследования** — изучить структуру микрофлоры мочи у детей с внебольничной ИМВП и ее изменение в период с 1990 по 2015 гг. **Методы.** Проведен сплошной анализ историй болезни детей, госпитализированных с ИМВП (пиелонефрит, цистит, инфекция мочевых путей без установленной локализации) в 1990, 2000 и 2015 гг. Изучали результаты трехкратных (подряд) посевов мочи. Диагностически значимым считали выделение микроорганизмов в концентрации  $\geq 10^3$  КОЕ/мл для первичных возбудителей,  $\geq 10^3$  КОЕ/мл у мальчиков и  $\geq 10^4$  КОЕ/мл у девочек для вторичных возбудителей,  $\geq 10^5$  КОЕ/мл для сомнительных возбудителей. **Результаты.** Представители семейства Enterobacteriaceae являлись основными возбудителями ИМВП в 1990 (обнаружены в 90,4% образцов из 502), 2000 (в 79,7% из 632) и 2015 гг. (в 67,6% из 801;  $df = 2$ ,  $p < 0,001$ ). Самым распространенным микроорганизмом оставалась *Escherichia coli*, высеваемость которой снизилась с 79,9% в 1990 г. до 39,5% в 2015 г. ( $p < 0,001$ ). В период с 2000 по 2015 г. отмечено снижение частоты обнаружения в моче *Enterobacter spp.* (с 5,9 до 2,5%;  $p < 0,001$ ) и *Citrobacter spp.* (с 5,2 до 1%;  $p < 0,001$ ) и, напротив, увеличение высеваемости *Proteus spp.* (с 7,8 до 11,7%;  $p = 0,005$ ), *Klebsiella spp.* (с 2,8 до 12,9%;  $p < 0,001$ ) и *Enterococcus spp.* (с 1,8 до 19,1%;  $p < 0,001$ ), последних двух — за счет более частого выделения у мальчиков (на 10,5 и 19,9% соответственно). **Заключение.** Преобладающими возбудителями ИМВП у детей в 1990, 2000 и 2015 гг. оставались микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, преимущественно *E. coli* и *Enterococcus spp.* Высеваемость *E. coli* в последнее время значительно снизилась, тогда как *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* — увеличилась.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевыводящих путей, моча, посев, микрофлора, Enterobacteriaceae.

(Для цитирования: Жданова О.А., Насташева Т.Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 216–222. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1890)

## ОБОСНОВАНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями детского возраста [1–3], часто с рецидивирующим течением, особенно на фоне аномалий мочевой системы [4, 5], и неспецифичной клинической картиной, что затрудняет диагностику, преимущественно у детей раннего возраста [6–8]. В последние годы отмечается рост удельного веса ИМВП в общей структуре причин заболеваемости детей с 18 до 36–100 случаев на 1000 человек детского населения [1, 3, 8].

В течение многих десятилетий в этиологической структуре внебольничных ИМВП у детей и взрослых преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae. Согласно данным Европейской исследовательской группы по внутрибольничным инфекциям (European Study Group on Nosocomial Infection,

ESGNI), опубликованным в 1988 г., в образцах мочи у детей с ИМВП чаще всего обнаруживали *Escherichia coli* (35,6%), реже — других представителей бактериальной флоры: *Enterococcus spp.* (15,8%), *Klebsiella spp.* (8,3%), *Proteus spp.* (7,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,9%) и грибы *Candida spp.* (9,4%) [9]. По данным Н. Rushton, внебольничная ИМВП была вызвана *E. coli* в 80% случаев [2]. В России, по данным 2006 г., 80% случаев неосложненных острых ИМВП (т.е. внебольничные ИМВП у пациентов, не имеющих врожденных аномалий развития почек и мочевых путей) вызывались *E. coli*, *Proteus spp.* составлял 8,2%, *Klebsiella spp.* — 3,7%, *Staphylococcus saprophyticus* — 3%, *Enterobacter spp.* — 2,2%, *P. aeruginosa* — 0,7% [10]. Результаты метаанализа [3] подтвердили доминирующее этиологическое значение *E. coli* в развитии ИМВП. Вместе с тем было отмечено, что у детей первого года жизни с внеболь-

ничной ИМПВ чаще, чем у детей старшего возраста, выявлялись *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas*. Для этой возрастной категории больных был характерен наиболее высокий риск развития уросепсиса по сравнению с таковым у взрослых пациентов [3, 6, 7]. Преобладание *E. coli* в структуре возбудителей связано с целым набором факторов вирулентности и выраженной адгезией микроорганизма к уротелию [11]. Нозокомиальные инфекции у детей, в том числе и ИМПВ, характеризуются широким спектром агрессивных возбудителей, таких как *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas*, которые часто являются этиологическим фактором рецидивирующей инфекции [12].

В последние годы отмечается значительное снижение роли кишечной палочки в этиологии внебольничной ИМПВ с возрастанием роли других патогенов энтеробактериальной флоры — *Proteus mirabilis* (25%), *Enterococcus faecalis* (17%), *Enterobacter aerogenes* (13%) [4, 8, 13]. По данным российского многоцентрового (26 клинических центров в 18 городах) проспективного исследования ДАРМИС, проведенного в 2010–2011 гг., высеваемость представителей семейства *Enterobacteriaceae* у пациентов с внебольничными ИМПВ составила 85,4%, в том числе *E. coli* — 65,1% [4]. Эти результаты свидетельствуют о несколько меньшем удельном весе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМПВ, чем это считалось ранее [4]. Снижение этиологической роли кишечной палочки происходит вместе с появлением устойчивых представителей семейства *Klebsiella*, продуцирующих бета-лактамазы широкого спектра действия, а также выделением полирезистентных штаммов уропатогенов [4].

Планирование антибактериальной терапии в стационаре необходимо проводить на основании данных микробиологического мониторинга о преобладающих видах микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам в данном регионе за ближайший

период [14–16]. Для разработки внутрибольничных или региональных протоколов терапии, формуляра антибиотиков или выбора эмпирической терапии для конкретного пациента следует ориентироваться на достоверные данные регулярного локального мониторинга микрофлоры [14]. Ожидается, что такие меры позволят добиться большей эффективности антибактериальной терапии у детей с ИМПВ, препятствуя распространению резистентных штаммов этиологически значимых микроорганизмов.

**Целью нашего исследования** было изучить структуру микрофлоры мочи у детей с внебольничной ИМПВ и ее изменение в период с 1990 по 2015 гг.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведен ретроспективный сплошной анализ серии случаев с изучением данных локального микробиологического мониторинга структуры микрофлоры мочи у детей с ИМПВ.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 мес до 18 лет с симптомами ИМПВ.

#### Диагностические критерии ИМПВ:

- наличие бактериурии  $\geq 10^3$  КОЕ/мл для первичных возбудителей,  $\geq 10^3$  КОЕ/мл у мальчиков и  $\geq 10^4$  КОЕ/мл у девочек для вторичных возбудителей,  $\geq 10^5$  КОЕ/мл для сомнительных возбудителей [17] и лейкоцитурии ( $\geq 5$  лейкоцитов в поле зрения) [18];
- наличие в истории болезни указания на симптомы пиелонефрита (подъемы температуры  $\geq 38^\circ\text{C}$ , боли в животе и признаки интоксикации), цистита (дизурии) или инфекции мочевых путей без уточненной локализации [18].

Olga A. Zhdanova, Tatyana L. Nastaushcheva, Irina V. Grebennikova, Galina A. Batishcheva, Irina Yu. Balalaeva

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

## Changes in Urine Microflora in Children with Community-Acquired Urinary Tract Infection Admitted to Hospital Between 1990 and 2015: A Retrospective Full-Design Study of Case Series

**Background.** It is necessary to study the microbial spectrum of urine in order to determine the features of the urinary tract infection (UTI) course and to make the right choice of a therapeutic approach. **Objective.** Our aim was to study the structure of urine microflora in children with community-acquired UTI and its change in the period from 1990 to 2015. **Methods.** We conducted a continuous analysis of case histories of children admitted to hospital with UTI (pyelonephritis, cystitis, non-site specific urinary tract infection) in 1990, 2000, and 2015. We studied the results of triple (in succession) urine cultures. Shedding in a concentration of  $\geq 10^3$  cfu/ml for primary pathogens,  $\geq 10^3$  cfu/ml in boys and  $\geq 10^4$  cfu/ml in girls for secondary pathogens,  $\geq 10^5$  cfu/ml for doubtful pathogens considered to be a diagnostically significant one. **Results.** Members of the family *Enterobacteriaceae* were the main causative agents of the UTI in 1990 (found in 90.4% of 502 samples), 2000 (in 79.7% of 632 samples), and 2015 (in 67.6% of 801 samples,  $df = 2$ ,  $p < 0.001$ ). *Escherichia coli* remained the most common microorganism, the isolation rate of which decreased from 79.9% in 1990 to 39.5% in 2015 ( $p < 0.001$ ). In the period from 2000 to 2015, there was a decrease in the frequency of urine detection of *Enterobacter spp.* (from 5.9 to 2.5%;  $p < 0.001$ ) and *Citrobacter spp.* (from 5.2 to 1%;  $p < 0.001$ ) and, on the contrary, an increase in the isolation rate of *Proteus spp.* (from 7.8 to 11.7%;  $p = 0.005$ ), *Klebsiella spp.* (from 2.8 to 12.9%;  $p < 0.001$ ) and *Enterococcus spp.* (from 1.8 to 19.1%;  $p < 0.001$ ); the latter two — due to more frequent shedding in boys (by 10.5 and 19.9%, respectively). **Conclusion.** The *Enterobacteriaceae* members, mainly *E. coli* and *Enterococcus spp.*, remained the predominant UTI pathogens in children in 1990, 2000, and 2015. The isolation rate of *E. coli* has declined significantly in recent years, whereas that of *Klebsiella spp.* and *Enterococcus spp.* has increased.

**Key words:** children, urinary tract infection, urine, culture, microflora, *Enterobacteriaceae*.

(For citation: Zhdanova Olga A., Nastaushcheva Tatyana L., Grebennikova Irina V., Batishcheva Galina A., Balalaeva Irina Yu. Changes in Urine Microflora in Children with Community-Acquired Urinary Tract Infection Admitted to Hospital Between 1990 and 2015: A Retrospective Full-Design Study of Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 216–222. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1890)

**Критерии не включения:**

- обнаружение в посевах мочи  $\geq 3$  морфологически различающихся колоний бактерий (рассматривали как признак случайной контаминации исследуемой пробы).

**Условия проведения**

Анализировали истории болезни больных, находившихся в нефрологическом отделении БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж). Выделение возбудителей в посевах мочи, определение степени бактериурии и резистентности к антибактериальным препаратам выполнялись в бактериологической лаборатории БУЗ ВО «ВОДКБ № 1».

**Продолжительность исследования**

Учитывали данные историй болезни всех детей с ИМВП в срезах 1990, 2000 и 2015 гг.

**Микробиологический анализ мочи**

Микрофлору мочи определяли по результатам трехкратных (в течение 3 сут подряд) посевов утренней порции мочи у детей с ИМВП на твердые питательные среды. Диагностически значимым считали выделение уропатогена в двух и более посевах мочи в концентрации, соответствующей диагностическим титрам (табл. 1) [17].

**Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 6 от 19.10.2013).

**Статистический анализ****Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных**

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение качественных показателей в несвязанных выборках проводилось с использованием точного кри-

терия Фишера, если в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2$  число наблюдений было менее 5, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса — в остальных случаях таблиц  $2 \times 2$ , только критерия  $\chi^2$  — для таблиц большей размерности.

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Характеристика выборки**

Всего в областную детскую клиническую больницу с подозрением на ИМВП в 1990 г. было госпитализировано 606 детей, в 2000 г. — 712, в 2015 г. — 886. Согласно предложенным критериям, в исследование были включены данные 502 (82,8%) пациентов в выборке 1990 г., 632 (88,8%) — в выборке 2000 г., 801 (90,4%) — в выборке 2015 г. Характеристика пациентов с ИМВП в выборках 1990 и 2000 гг. не отличалась (табл. 2). В выборке 2015 г. было меньше девочек, больше — детей в возрасте старше 3 лет и пациентов с пиелонефритом.

**Основной результат исследования**

Основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей в 1990, 2000 и 2015 гг. оставались грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli* (табл. 3). В 1990 г. *E. coli* выделялась из мочи 80% пациентов, в последующие годы частота высеваемости этого возбудителя значимо уменьшалась. Кроме *E. coli* из мочи выделялись другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*. Так, частота высеваемости *Proteus spp.* увеличилась уже к 2000 г., *Klebsiella spp.* — к 2015 г. Среди грамположительных микроорганизмов значительное увеличение частоты высеваемости показано для *Enterococcus*, как в 2000, так и в 2015 г. Частота выделения неферментирующих микроорганизмов *P. aeruginosa* не отличалась в рассмотренные периоды времени.

**Дополнительные результаты исследования**

Учитывая возможное влияние изменившейся возрастной структуры пациентов с ИМВП в 2015 г., проведено сравнение видового состава микроорганизмов, выделяемых из мочи при ИМВП у детей старше 3 лет в срезах 2000 и 2015 гг. (табл. 4). Показано, что в 2015 г.

**Таблица 1.** Диагностические титры возбудителей инфекции мочевыводящих путей в моче [17]

**Table 1.** Diagnostic urine titres of the urinary tract infection pathogens [17]

Группы	Возбудители ИМВП	Диагностический титр
Первичные возбудители (группа I)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , лептоспиры, сальмонеллы, микобактерии	$\geq 10^3$ КОЕ/мл
Вторичные возбудители (группа II)	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i>	Монокультура: мужчины — $\geq 10^3$ КОЕ/мл, женщины — $\geq 10^4$ КОЕ/мл Смешанная культура $\geq 10^5$ КОЕ/мл
Сомнительные возбудители (группа III)	Коагулазонегативные стафилококки (за исключением <i>S. saprophyticus</i> ), <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\geq 10^5$ КОЕ/мл
Нормальная микрофлора уретры и половых органов	<i>Gardnerella vaginalis</i> , $\alpha$ -стрептококки, лактобациллы, бифидобактерии, дифтероидные палочки	Изоляция из мочи не имеет диагностического значения

**Примечание.** Первичные возбудители ИМВП (группа I): способны самостоятельно вызывать поражения органов мочевой системы. Вторичные возбудители ИМВП (группа II): проявляют патогенные свойства преимущественно на фоне других инфекций, ослабления иммунитета, после инвазивных диагностических и лечебных процедур. Сомнительные возбудители ИМВП (группа III): вызывают клинически значимые ИМВП очень редко. ИМВП — инфекция мочевыводящих путей.

**Note.** Primary ИМВП pathogens (group I) are able to independently cause damage to the urinary organs. Secondary ИМВП pathogens (group II) show pathogenic properties mainly against the background of other infections, weakening of the immune system, after invasive diagnostic and therapeutic procedures. Doubtful ИМВП pathogens (group III) hardly ever cause clinically significant ИМВП. ИМВП — urinary tract infection.

**Таблица 2.** Характеристика детей с инфекцией мочевыводящих путей и подтвержденной бактериурией  
**Table 2.** Characteristics of children with urinary tract infection and confirmed bacteriuria

Показатель	1990, n = 502	2000, n = 632	2015, n = 801	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
Девочки, абс. (%)	342 (68,1)	396 (62,7)	377 (47,1)	0,063	0,001
Дети > 3 лет, абс. (%)	124 (24,7)	175 (27,7)	437 (54,6)	0,287	0,001
ИМВП, абс. (%)					
• пиелонефрит	338 (67,3)	441 (69,8)	624 (77,9)	0,414	0,001
• цистит	52 (10,4)	73 (11,6)	32 (4,0)		
• другое <sup>3</sup>	112 (22,3)	118 (18,7)	145 (18,1)		

Примечание. <sup>1</sup> — результаты статистического сравнения характеристик детей в выборках 1990 и 2000 гг.; <sup>2</sup> — результаты сравнения в выборках 1990, 2000 и 2015 гг. (при df = 2); <sup>3</sup> — ИМВП без уточненной локализации. ИМВП — инфекция мочевыводящих путей.  
 Note. <sup>1</sup> — the results of a statistical comparison of children's characteristics in the samples of 1990 and 2000; <sup>2</sup> — the results of comparison in the samples of 1990, 2000, and 2015. (at df = 2); <sup>3</sup> — non-site specific ИМВП. ИМВП — urinary tract infection.

**Таблица 3.** Высеваемость микроорганизмов из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей в периоды 1990, 2000 и 2015 гг.  
**Table 3.** The urine isolation rate of microorganisms in children with urinary tract infection during the periods of 1990, 2000, and 2015

Микроорганизмы	1990, n = 502	2000, n = 632	2015, n = 801	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>Грамотрицательные, абс. (%)</b>					
<i>Enterobacteriaceae</i> , всего	454 (90,4)	504 (79,7)	541 (67,6)	0,001	0,001
• <i>E. coli</i>	401 (79,9)	332 (52,5)	316 (39,5)	0,001	0,001
• <i>Enterobacter spp.</i>	нд	37 (5,9)	20 (2,5)	-	0,001
• <i>Citrobacter spp.</i>	нд	33 (5,2)	8 (1,0)	-	0,001
• <i>Klebsiella spp.</i>	14 (2,8)	14 (2,2)	103(12,9)	0,671	0,001
• <i>Proteus spp.</i>	39 (7,8)	88 (13,9)	94 (11,7)	0,002	0,005
• <i>P. aeruginosa</i>	19 (3,8)	25 (4,0)	38 (4,7)	0,995	0,643
<b>Грамположительные, абс. (%)</b>					
<i>Staphylococcus</i> , всего	15 (2,9)	35 (5,5)	35 (4,4)	0,054	0,115
• <i>S. epidermidis</i>	15 (2,9)	35 (5,5)	34 (4,3)	0,054	0,111
• <i>S. aureus</i>	нд	нд	1 (0,1)	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	9 (1,8)	31 (4,9)	153 (19,1)	0,008	0,001
Прочие <sup>3</sup> , абс. (%)	5 (1)	37 (5,9)	34 (4,2)	0,001	0,001

Примечание. <sup>1</sup> — результаты статистического сравнения высеваемости микроорганизмов у детей в выборках 1990 и 2000 гг.; <sup>2</sup> — результаты сравнения в выборках 1990, 2000 и 2015 гг. (при df = 2); <sup>3</sup> — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Streptococcus spp.*  
 нд — нет данных об обнаружении микроорганизма.  
 Note. <sup>1</sup> — the results of a statistical comparison of the isolation rate of microorganisms in children in the samples of 1990 and 2000; <sup>2</sup> — the results of comparison in the samples of 1990, 2000, and 2015 (at df = 2); <sup>3</sup> — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Streptococcus spp.* нд — no data available on the microorganism detection.

реже выделяли из мочи грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — на 10,5% и *E. coli* — на 10,3%. Напротив, выделение *Klebsiella spp.* увеличилось на 3,8%, *Enterococcus spp.* — на 9,8%.

Учитывая возможное влияние изменившейся структуры выборки и увеличение числа мальчиков среди пациентов с ИМВП в 2015 г., выполнено сравнение видового состава микроорганизмов, выделяемого из мочи у мальчиков в срезах 2000 и 2015 гг. (табл. 5). Показано, что в 2015 г. у мальчиков реже выделялись грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — на 16,6% за счет уменьшения выделения на 5,4% *Enterobacter spp.*, на 5,7% *Citrobacter spp.* и на 13,3% *Proteus spp.* Напротив, частота обнаружения *Klebsiella spp.* увеличилась на 10,5%, *Enterococcus spp.* — на 19,9%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Преобладающими возбудителями ИМВП у детей в 1990, 2000 и 2015 гг. оставались бактерии семей-

ства *Enterobacteriaceae*, преимущественно *E. coli* и *Enterococcus spp.* Вместе с тем частота выделения из мочи *E. coli* в указанные периоды значимо уменьшилась, *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* — увеличилась, особенно у мальчиков.

### Обсуждение основного результата исследования

ИМВП, включая пиелонефрит, остается одной из актуальных проблем современной педиатрической нефрологии, занимая 70–80% в структуре нефрологических заболеваний у детей [14, 19]. Структура возбудителей внебольничной ИМВП у детей, изученная в настоящем исследовании, соответствовала результатам ранее опубликованных данных [14, 16, 19–21]. Многие десятилетия в этиологической структуре данной инфекции у детей и взрослых преобладали грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* [16, 20, 21]. Из них *E. coli*, обладая большим набором факторов вирулентности, являлась наиболее частым микроорганизмом при ИМВП у детей. При остром течении процесса

**Таблица 4.** Высеваемость микроорганизмов из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей в возрасте старше 3 лет в 2000 и 2015 гг.  
**Table 4.** The urine isolation rate of microorganisms in children with urinary tract infection aged over 3 years in 2000 and 2015

Микроорганизмы	2000, n = 457	2015, n = 364	p
<b>Грамотрицательные, абс. (%)</b>			
<i>Enterobacteriaceae</i> , всего	348 (76,2)	239 (65,7)	0,002
• <i>Escherichia coli</i>	258 (56,2)	167 (45,9)	0,004
• <i>Enterobacter spp.</i>	21 (4,6)	8 (2,2)	0,098
• <i>Citrobacter spp.</i>	22 (4,8)	2 (0,5)	0,001
• <i>Klebsiella spp.</i>	9 (2,0)	21 (5,8)	0,008
• <i>Proteus spp.</i>	38 (8,3)	41 (11,3)	0,193
• <i>P. aeruginosa</i>	20 (4,4)	16 (4,4)	0,875
<b>Грамположительные, абс. (%)</b>			
<i>Staphylococcus</i> , всего	32 (7,0)	27 (7,4)	0,926
• <i>S. epidermidis</i>	32 (7,0)	1 (0,3)	0,001
• <i>S. aureus</i>	0	26 (7,1)	0,001
<i>Enterococcus spp.</i>	28 (6,1)	58 (15,9)	0,001
Прочие*, абс. (%)	29 (6,3)	24 (6,6)	1,000

Примечание. \* — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Streptococcus spp.*  
 Note. \* — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Streptococcus spp.*

220

Оригинальная статья

**Таблица 5.** Высеваемость микроорганизмов, выделяемых из мочи у мальчиков в 2000 и 2015 гг.  
**Table 5.** The urine isolation rate of microorganisms in boys in 2000 and 2015

Микроорганизмы	2000, n = 236	2015, n = 424	p
<b>Грамотрицательные, абс. (%)</b>			
<i>Enterobacteriaceae</i> , всего, в т.ч.	180 (76,3)	253(59,7)	0,001
• <i>Escherichia coli</i>	66 (27,9)	107 (25,2)	0,502
• <i>Enterobacter spp.</i>	20 (8,5)	13 (3,1)	0,005
• <i>Citrobacter spp.</i>	15 (6,4)	3 (0,7)	0,001
• <i>Klebsiella spp.</i>	5 (2,1)	53 (12,6)	0,001
• <i>Proteus spp.</i>	74 (31,4)	77 (18,1)	0,001
• <i>P. aeruginosa</i>	20 (8,4)	27 (6,4)	0,395
<b>Грамположительные, абс. (%)</b>			
<i>S. epidermidis</i>	12 (5,1)	15 (3,5)	0,450
<i>S. aureus</i>	0	1 (0,2)	1,000
<i>Enterococcus spp.</i>	12 (5,1)	106 (25,0)	0,001
Прочие*, абс. (%)	12 (5,1)	22 (5,2)	0,900

Примечание. \* — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Streptococcus spp.*  
 Note. \* — *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.* and *Streptococcus spp.*

она выделялась в 60–90% случаев [22, 23], при хроническом — ≤ 56% [24]. Высеваемость *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.* из мочи больных с ИМВП, по данным различных клиник, колеблется от 2 до 22% [16, 24].

Основным возбудителем ИМВП у детей, согласно результатам проведенного нами исследования, являлась *E. coli*, хотя частота ее выделения из мочи в отрезке с 1990 по 2015 г. уменьшилась вдвое — с 79,9 до 39,5%. Также наблюдалось снижение частоты обнаружения *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* и, напротив, увеличение частоты высева *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.*, особенно у мальчиков. В различных регионах России

отмечена различная частота встречаемости возбудителей внебольничной ИМВП у детей, протекающей у части пациентов на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей. Так, у пациентов Владивостока отмечался низкий процент выделения *E. coli* (29%), при этом частота выделения *P. mirabilis* составила 25%, *E. aerogenes* — 13%, *E. faecalis* — 17% [19]. Особенности структуры возбудителей внебольничных ИМВП детей Ставрополя являлось более частое выделение *E. faecalis*, причем у детей в возрасте 3–5 лет бактерия обнаруживалась в 1,8–2,9 раза чаще (у 11,6–33,4%), чем у детей других возрастных групп [8]. В структуре возбудителей внеболь-

ничной ИМВП у пациентов, госпитализированных в педиатрическое отделение НМИЦ здоровья детей (Москва), как и в проведенном нами исследовании, доминировала кишечная палочка — 70%, доля клебсиеллы составила 8,4%, энтерококков — 3,6%, протей — 10,8%, синегнойной палочки — 2,4%, стафилококков — 3,6%, других — 1,2% [24]. Доминирующим патогеном у детей Саратовского региона с обструктивным пиелонефритом также являлась *E. coli*: частота ее выделения варьировала в пределах 38–47% [5]. В проспективном исследовании возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей ДАРМИС (2010–2011 гг.) были проанализированы 233 штамма уропатогенов в субпопуляции детей и подростков в возрасте до 18 лет. Общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 94,0%, а частота выделения *E. coli* — 68,2% [4]. Штаммы *P. aeruginosa* в этом исследовании выявлены в 2,3% случаев, в нашем исследовании — несколько чаще: 3,8% — в 1990 г., 4,0% — в 2000 г., 4,7% — в 2015 г.

Что касается возрастных и гендерных особенностей, то в исследовании А. Есян и А. Нимгировой указано на преобладание грамположительных бактерий, в т.ч. гемолитического стрептококка и энтерококка, у новорожденных и детей в возрасте до 3 лет, *S. saprophyticus* — у девочек-подростков, *P. mirabilis* — у мальчиков [23]. Согласно данным М. Naseri и N. Taffazoli, у мальчиков чаще, чем у девочек, встречались фебрильные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит). Кроме того, у мальчиков чаще выделялись *Proteus spp.* и *Kelebsiella spp.*, у девочек — *Enterobacter spp.* [25]. Согласно данным Европейского общества урологов, среди детей первых месяцев жизни ИМВП встречается в 5 раз чаще у мальчиков на фоне тяжелых аномалий развития органов мочевой системы [18]. Со второго полугодия жизни ИМВП с одинаковой частотой выявляется как у мальчиков, так и у девочек [18]. В нашем исследовании в 2015 г. среди всех больных ИМВП увеличилась доля пациентов в возрасте младше 3 лет, что и привело к увеличению числа мальчиков. Более частая госпитализация мальчиков в 2015 г. по сравнению с 2000 г., вероятно, связана с повышением качества диагностики врожденных аномалий мочевыводящей системы, которые чаще встречаются у мальчиков. У мальчиков в 2015 г. стали реже высеваться представители семейства *Enterobacteriaceae*, чем у девочек, а вот выделение *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* увеличилось. Аналогичный характер изменений микробной флоры у детей с ИМВП приводят и другие авторы [1]. При поступлении в стационар присутствующая флора мочевых путей очень быстро (за 2–3 сут) замещается внутрибольничными штаммами микроорганизмов [18]. Довольно часто из мочи в условиях стационара высеваются «госпитальная флора» — протей (8,5%), энтерококки (8,5%), клебсиелла (8,1%), синегнойная палочка (5,4%), стафилококки (3,7%) [18].

При пиелонефрите выбор антибиотиков осуществляется эмпирически и, в идеале, с учетом локального микробиологического мониторинга. При отсутствии эффекта на 3–5-й день выполняется корректировка с учетом результата посева мочи [18]. При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать активность лекарственного средства в отношении наиболее часто встречаемых возбудителей. Первоначальный выбор терапии ИМВП основан на знании уропатогенов у детей различных возрастных групп, предполагаемой чувствительности микрофлоры к антибиотикам и клинического статуса ребенка [18]. Выявленные нами различия в частоте выде-

ления микроорганизмов у детей с ИМВП в разные периоды времени указывают на необходимость дальнейшего микробиологического мониторинга и получения данных о чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, что важно для рекомендаций эмпирической терапии ИМВП.

#### Ограничения исследования

Исследование проведено на базе специализированного областного нефрологического центра, в который поступают дети со всей области, но с тяжелыми и средне-тяжелыми вариантами течения заболевания. Поэтому результаты обследования пациентов данного центра не дают полную информацию о спектре микрофлоры у всех детей с ИМВП, обращающихся за медицинской помощью в регионе. В частности, некоторые дети с ИМВП госпитализируются в инфекционные стационары, лечатся в районах области или амбулаторно в городских поликлиниках. В нефрологический центр на современном этапе госпитализируются дети с более тяжелым течением инфекции, частыми рецидивами, что сказывается на составе бактериальной микрофлоры мочи. У таких пациентов структура микрофлоры меняется за счет уменьшения выделения кишечной палочки и увеличения — других микроорганизмов [5, 12]. Следует также отметить, что за 25-летний период произошло совершенствование методик бактериологических исследований, критериев диагностики ИМВП, что могло повлиять на выбор групп пациентов и результаты исследования. Так, за 1990 г. нет данных о выделении *Enterobacter* и *Citrobacter*: возможно, они встречались, но не были выявлены, что привело к увеличению доли детей, у которых высевали *E. coli*.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей у детей, госпитализируемых в стационар, остаются представители семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli*. При этом частота выделения из мочи *E. coli* значительно снизилась с 1990 г. к 2015 г., напротив, увеличилась высеваемость *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.*, особенно у мальчиков. Выявленные различия в частоте выделения микроорганизмов у детей с ИМВП в различные временные периоды указывают на необходимость проведения микробиологического мониторинга и определения чувствительности к антибиотикам для составления рекомендаций эмпирической терапии в регионе.

#### 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

О. А. Жданова <http://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

Т. Л. Насташева <http://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

И. В. Гребеникова <http://orcid.org/0000-0003-0213-9383>

Г. А. Батищева <http://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Игнатова М.С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы // *Нефрология и диализ*. — 2001. — Т. 3. — № 2 — С. 218–222. [Ignatova MS. Evolyutsiya predstavlenii o mikrobno-vozpалitel'nykh zabolovaniyakh organov mochevoi sistemy. *Nephrology and dialysis*. 2001;3(2):218–222. (In Russ).]
2. Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(5):1133–1169. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70551-4.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–308. doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122.
4. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2012. — Т. 14. — № 4 — С. 280–302. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMS» Study (2010–2011). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(4):280–302. (In Russ).]
5. Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Морозова О.Л., и др. Возбудители инфекции мочевыводящих путей у детей с obstructивными уропатиями // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т. 6. — № 2 — С. 442–446. [Glybochko PV, Morozova OL, Morozov DA, et al. Part of parameters of immune and cytokine status at pregnant patients with purulent pyelonephritis. *Saratov journal of medical scientific research*. 2010;6(2):442–446. (In Russ).]
6. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644–648. doi: 10.1542/peds.2004-1825.
7. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131–1137. doi: 10.1007/s00467-006-0158-7.
8. Загрубина А.Н., Калмыкова А.С., Муравьева В.Н. Мониторинг чувствительности возбудителей инфекций мочевой системы у детей первых пяти лет жизни г. Ставрополя // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2012. — Т. 25. — № 1 — С. 29–32. [Zagrubina AN, Kalmykova AS, Murav'eva VN. Monitoring of antibiotic susceptibility of urinary system infective agents in younger children. *Medical news of the north Caucasus*. 2012;25(1):29–32. (In Russ).]
9. Jones RN, Barry AL. Ceftibuten (7432-S, SCH 39720): comparative antimicrobial activity against 4735 clinical isolates, beta-lactamase stability and broth microdilution quality control guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7(6):802–807. doi: 10.1007/bf01975055.
10. Рафальский В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек // *Consilium medicum*. — 2006. — Т. 8. — № 4 — С. 5–8. [Rafal'skij VV. Antibakterial'naya terapiya ostroi gnoinoi infektsii pochek. *Consilium medicum*. 2006;8(4):5–8. (In Russ).]
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Страчунский Л.С. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2002. — Т. 4. — № 4 — С. 337–346. [Korovina NA, Zakharova IN, Strachunskii LS. Prakticheskie rekomendatsii po antibakterial'noi terapii infektsii mochevoi sistemy vnebol'nichnogo proiskhozhdeniya u detei. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;4(4):337–346. (In Russ).]
12. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics*. 1999;103(4):e39–e39. doi: 10.1542/peds.103.4.e39.
13. Шевелев А.Н. Оптимизация антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск; 2005. — 22 с. [Shevelev AN. *Optimizatsiya antibakterial'noi terapii vnebol'nichnykh infektsii mochevyvodyashchikh putei u detei*. [dissertation abstract] Smolensk; 2005. 22 p. (In Russ).]
14. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD003772. doi: 10.1002/14651858.CD003772.pub4.
15. Горайнова А.Н., Захарова И.Н., Коровина Н.А., Мумладзе Э.Б. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 15. — № 21 — С. 1533–1543. [Goryainova AN, Zakharova IN, Korovina NA, Mumladze EB. Urinary tract infection in children: current approach to diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(21):1533–1543. (In Russ).]
16. Швырев А.П., Середняк В.Г., Жданова О.А., и др. Бактериологический мониторинг флоры мочи у детей с инфекцией мочевой системы и принципы выбора антибактериальных препаратов // *Детская больница*. — 2004. — № 4 — С. 28–32. [Shvyrev AP, Serednyak VG, Zhdanova OA, et al. Bakterial'nyi monitoring flory mochi u detei s infektsiei mochevoi sistemy i printsipy vybora antibakterial'nykh preparatov. *Children's hospital*. 2004;(4):28–32. (In Russ).]
17. Бактериологический анализ мочи. Национальные клинические рекомендации [интернет]. — М.; 2014. [Bakteriologicheskii analiz mochi. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2014. (In Russ).] Доступно по: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001392917S/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001392917S/HTML/). Ссылка активна на 13.03.2018.
18. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., и др. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу // *Медицинский совет*. — 2015. — № 14 — С. 114–118. [Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB, et al. Urinary tract infection in children: what pediatrician and nephrologist have to be aware of. *Meditsinskii sovet*. 2015;(14):114–118. (In Russ).]
19. Ни А.Н., Быкова О.Г., Рябухина Е.В., Семешина О.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей на современном этапе // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 5 — С. 241. [Ni AN, Bykova OG, Ryabukhina EV, Semeshina OV. A course of acute pyelonephritis in children today. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(5):241. (In Russ).]
20. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179–186. doi: 10.1001/jama.298.2.179.
21. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365(3):239–250. doi: 10.1056/NEJMra1007755.
22. Cheng MF, Chen WL, Huang IF, et al. Urinary tract infection in infants caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: comparison between urban and rural hospitals. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(8):1305–1312. doi: 10.1007/s00467-016-3338-0.
23. Есаян А.М., Нимгирова А.Н. Инфекции мочевых путей у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, современные подходы к терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 5 — С. 79–85. [Esayan AM, Nimgirova AN. Urinary tract infections in children: etiology and pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, modern approaches to therapy. *Current pediatrics*. 2012;11(5):79–85. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i5.432.
24. Чашина И.Л., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 1 — С. 158–161. [Chashchina IL, Tatochenko VK, Bakradze MD. The role of cephalosporins in urinary tract infections treatment in children. *Current pediatrics*. 2012;11(1):158–161. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i1.149.
25. Naseri M, Taffazoli N. Etiologies of urinary tract infections in children considering differences in gender and type of infection. *JPN*. 2017;5(3).

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, А.Н. Плаксина<sup>2</sup>, Е.А. Дугина<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация<sup>2</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум», Екатеринбург, Российская Федерация

# Согласованность оценки физического развития детей с церебральным параличом по региональным и специализированным центильным шкалам: популяционное одномоментное исследование

## Контактная информация:

Плаксина Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, и.о. заместителя главного врача по лечебной работе многопрофильного клинического медицинского центра «Бонум»

Адрес: 620019, Екатеринбург, ул. Бардина, д. 9а, тел.: +7 (343) 240-42-68, e-mail: plaxina@bonum.info

Статья поступила: 24.01.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП) часто имеют задержку физического развития по причине белково-энергетической недостаточности (БЭН). Оценка таких отклонений с использованием различных центильных шкал может приводить к несопоставимым результатам. **Цель исследования** — изучить согласованность оценки физического развития детей с ДЦП с использованием региональных и специализированных центильных шкал.

**Методы.** Оценка физического развития с определением доли больных с БЭН (значения масса-возраст и/или рост-возраст < 10-го перцентиля) проводилась с помощью региональных центильных шкал и шкал Life Expectancy Project с учетом уровней (I–V) моторных нарушений по классификации GMFCS. Оценку моторных нарушений проводили врачи-неврологи медицинских организаций в 54 муниципальных образованиях Свердловской области. Период учета данных — с сентября 2016 по январь 2017 г. **Результаты.** Согласно региональным центильным шкалам, БЭН имела у 272 (35,7%), по шкалам Life Expectancy Project — у 56 (7,4%) из 761 ребенка с ДЦП (критерий МакНемара,  $p < 0,001$ ). При помощи региональных шкал обнаружено, что дети с GMFCS I имели БЭН в 5 раз реже, чем дети с GMFCS V — 10 (12,5%) и 107 (66%) случаев соответственно (критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ). При оценке физического развития детей по специализированным шкалам БЭН имела место у 4 (5%) пациентов с GMFCS I и 18 (11,1%) с GMFCS V ( $p < 0,001$ ). **Заключение.** Специализированные шкалы оценки физического развития реже указывают на наличие БЭН у детей с ДЦП. При использовании региональных и в значительно меньшей степени специализированных центильных шкал частота обнаружения случаев БЭН зависит от уровня моторных нарушений.

**Ключевые слова:** дети, детский церебральный паралич, физическое развитие, оценка, центильные шкалы, Life Expectancy Project, согласованность.

**(Для цитирования:** Ковтун О.П., Плаксина А.Н., Дугина Е.А. Согласованность оценки физического развития детей с церебральным параличом по региональным и специализированным центильным шкалам: популяционное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 223–228. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1891)

## ОБОСНОВАНИЕ

В Свердловской области детским церебральным параличом (ДЦП) страдают более 2,8 тыс. больных [1]. В структуре сопутствующей соматической патологии у детей с ДЦП наиболее часто встречается недостаточность питания [2, 3]. При этом проблемы вскармливания характерны для 30% таких детей [4]. Практически у всех младенцев (90%) диагностируются орально-моторная и орально-сенсорная дисфункции, для 57% детей характерны проблемы сосания, для 38% — проблемы глотания; вследствие задержки развития 80% детей при приеме пищи постоянно нуждаются в помощи родителей (не могут самостоятельно держать ложку) [4, 5]. Нутритивный дефицит у детей с ДЦП способствует повышению риска развития интеркуррентных заболеваний (сердечно-сосудистой и иммунной систем, дыхательной недостаточности) [6–8], нарушению трофики тканей

(возникновение пролежней, замедление заживления ран, атрофия мышц, снижение минерализации костной ткани) [9, 10], снижению эффективности специализированной медицинской помощи (кинезио- и ботулинотерапии) [11, 12], развитию побочных эффектов от специфической терапии (противосудорожной, гормональной и др.) [13]. Как результат, в когорте детей с ДЦП регистрируются относительно высокая частота и длительность госпитализаций и связанное с этим повышение на 20–30% экономических затрат на ведение каждого пациента [14–16].

Оценка физического развития детей с церебральным параличом в Свердловской области проводится по региональным центильным шкалам [17]. Шкалы были разработаны более десяти лет назад на основе антропометрических данных всей детской популяции региона. Однако имеющиеся у детей с ДЦП ограниче-

ния движений (контрактуры суставов, сколиоз, непроизвольные мышечные спазмы) и когнитивные нарушения затрудняют процесс антропометрии [8]. При этом во всем мире широкое применение нашли центильные шкалы физического развития, разработанные с учетом моторных функций детей с ДЦП и рекомендованные для прикладных целей Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [18]. Степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни у детей с ДЦП разных возрастных категорий оценивается с использованием функциональной классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System, Система классификации больших моторных функций) [19]. На основе этой классификации были разработаны специальные центильные шкалы оценки физического развития и продолжительности жизни детей с церебральным параличом Life Expectancy Project [20].

В России сопоставление оценки физического развития у детей с ДЦП по региональным и специализированным центильным шкалам ранее не проводилось. Такое сравнение было выполнено в Великобритании. Показано, что масса тела детей, имеющих тяжелый уровень нарушений моторных функций (GMFCS V), была идентична при использовании специализированных шкал для детей с ДЦП и шкалы физического развития ВОЗ, применяемых в стране. При этом средняя масса тела детей с ДЦП независимо от уровней нарушений моторных функций находилась в пределах 50–75-го перцентилей [21]. Таким образом, необходимо внедрение новых диагностических инструментов с целью повышения качества оказания медицинской помощи детям с церебральным параличом, что, вероятно, можно реализовать путем оценки их физического развития с помощью региональных и специализированных центильных шкал.

**Целью нашего исследования** было изучение согласованности оценки физического развития у детей с ДЦП

при использовании региональных и специализированных центильных шкал.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено популяционное одномоментное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- дети в возрасте от 2 до 18 лет с диагнозом «Церебральный паралич».

*Критерии невключения:*

- дети с диагнозом «Церебральный паралич», проживающие в учреждениях Министерства социальной политики Свердловской области.

### Условия проведения

Проанализированы анкеты с данными амбулаторно-поликлинических карт детей, имеющих диагноз «Церебральный паралич». Заполнение анкет осуществляли врачи-неврологи медицинских организаций первого и второго уровня оказания медицинской помощи, расположенных на 5 территориях (41 городской округ, 8 муниципальных образований, 3 сельских поселения) Свердловской области. Период учета данных — с сентября 2016 по январь 2017 г.

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* согласованность оценки доли больных с белково-энергетической недостаточностью (БЭН) среди детей с ДЦП при использовании региональных и специализированных центильных шкал. Согласованность определяли с учетом уровня нарушений больших моторных функций у детей с ДЦП.

Olga P. Kovtun<sup>1</sup>, Anna N. Plaksina<sup>2</sup>, Elena A. Dugina<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Multipurpose Clinical Medical Center «BONUM», Yekaterinburg, Russian Federation

## Consistency in Assessing Physical Development of Children with Cerebral Palsy According to Regional and Specialized Centile Scales: A Population-Based Cross-Sectional Study

**Background.** Children with infantile cerebral palsy (ICP) often have a physical developmental delay due to protein-energy malnutrition (PEM). The assessment of such abnormalities using different centile scales may lead to inconsistent results. **Objective.** Our aim was to study the consistency in assessing physical development of children with ICP using regional and specialized centile scales. **Methods.** The assessment of physical development with determination of the proportion of patients with PEM (weight-age and/or height-age values < 10th percentile) was carried out using regional centile scales and the Life Expectancy Project scales taking into account motor disorder levels (I–V) according to GMFCS. The assessment of motor disorders was performed by neurologists of healthcare organizations in 54 municipalities of the Sverdlovsk Region. The accounting period was from September 2016 to January 2017. **Results.** According to regional centile scales, PEM was identified in 272 (35.7%) children; according to the Life Expectancy Project scales — in 56 (7.4%) out of 761 children with ICP (McNemar's criterion,  $p < 0.001$ ). Using regional scales the following results were registered: children with GMFCS I had PEM 5 times less than children with GMFCS V — 10 (12.5%) and 107 (66%) cases, respectively ( $\chi^2$  criterion,  $p < 0.001$ ). When assessing physical development of children with specialized scales, PEM occurred in 4 (5%) patients with GMFCS I and 18 (11.1%) with GMFCS V ( $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Specialized scales for assessing physical development less often indicate the presence of PEM in children with ICP. When using regional and to a much lesser extent specialized centile scales, the detection rate for PEM cases depends on the level of motor disorders.

**Key words:** children, infantile cerebral palsy, physical development, assessment, centile scales, Life Expectancy Project, consistency.

**(For citation:** Kovtun Olga P., Plaksina Anna N., Dugina Elena A. Consistency in Assessing Physical Development of Children with Cerebral Palsy According to Regional and Specialized Centile Scales: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 223–228. doi:10.15690/vsp.v17i3.1891)

### Методы регистрации исходов

Информацию о возрасте, поле ребенка, антропометрических показателях, гестационном возрасте, уровне больших моторных функций по классификации GMFCS [19] получали из анкет (всего 25 пунктов), предварительно разосланных врачам-неврологам. Оценка массовых показателей (масса по возрасту, рост по возрасту) проведена по региональным центильным шкалам [17] и шкалам Life Expectancy Project [20]. С учетом значений этих показателей для каждой шкалы определяли три группы физического развития:

- норма — значения показателей масса-возраст и рост-возраст в интервале от 10 до 90 перцентилей;
- БЭН — значения показателей масса-возраст и/или рост-возраст ниже 10-го перцентилея;
- избыточная масса тела или ожирение — значения показателей масса-возраст и/или рост-возраст выше 90-го перцентилея [22].

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» (протокол № 4 от 30.12.2015 г.).

### Статистический анализ

Расчет размера выборки был проведен с использованием программы Epi Info v. 7 (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Учитывая размер популяции детей с ДЦП в Свердловской области (2817 человек) [1], при ожидаемой доле детей с низкой массой тела 30–60% [23–25] и 5% ошибкой оценки доли для 99,9% доверительной вероятности необходимый объем выборки должен был составить не менее 688 человек при ожидаемой доле детей с низкой массой тела 30% и 759 человек при ожидаемой доле детей с низкой массой тела 60%.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ SPSS v. 14.0 (SPSS Inc., США). Для сравнения количественных признаков в независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни, для качественных — критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для анализа связанных измерений в таблицах сопряженности 2×2 применяли критерий МакНемара. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Было проанализировано 1025 анкет, из них информация по всем 25 пунктам была получена для 761 больного (333 девочки), средний возраст которых составил 8 лет (стандартное отклонение 2,6). Большинство детей имели II и V уровни тяжести больших моторных функций по классификации GMFCS (табл. 1). Различий в выраженности ограничений движений у мальчиков и девочек не обнаружено (критерий Манна–Уитни,  $p = 0,121$ ).

### Основные результаты исследования

При использовании региональных шкал БЭН установлена у 272 (35,7%) детей, избыточная масса тела или ожирение — у 41 (5,4%), в остальных случаях физическое развитие соответствовало норме. Выявлено увеличение доли детей с недостаточностью питания, но не с избыточной массой тела или ожирением, в группах с более выраженными ограничениями больших моторных функций (рис. 1).

По шкалам Life Expectancy Project БЭН была диагностирована у 56 (7,4%) детей (в сравнении с результатами оценки с использованием региональных центильных шкал согласно критерию МакНемара;  $p < 0,001$ ), избыточная масса тела или ожирение — у 128 (16,8%) детей (в сравнении с региональными шкалами согласно критерию МакНемара;  $p < 0,001$ ). При этом различий по числу детей с БЭН либо с избыточной массой тела или ожирением, определенных при использовании специализированных шкал, в группах с разными уровнями больших моторных функций не обнаружено (рис. 2). В конечном итоге наличие БЭН одновременно по двум шкалам было выявлено у 56 детей, только по региональным шкалам — у 216, только по специализированным шкалам — не выявлено ни в одном случае.

Статистически значимых различий физического развития, определенного с использованием региональных и специализированных шкал с учетом уровней GMFCS, в группах мальчиков и девочек не обнаружено (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Недостаточное физическое развитие (БЭН) у детей с ДЦП выявляется почти в 5 раз реже по шкалам Life Expectancy Project, чем по региональным центильным шкалам.

### Обсуждение основного результата исследования

Интерпретация физического развития детей с ДЦП зависит от оценочного инструмента (региональные центильные шкалы или шкалы Life Expectancy Project). Исследование физического развития детей с церебральным параличом необходимо, прежде всего, для выявления недостаточности питания, ведь именно этот параметр ассоциирован с более высоким риском наступления смерти [24]. Недостаточность питания при ДЦП имеет многофакторную этиологию (двигательные нарушения, проблемы пищеварительной системы, использование лекарственных препаратов, эндокринные заболевания, социальное окружение) [23].

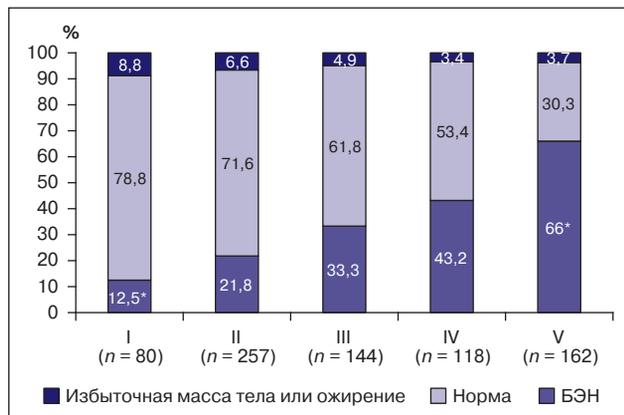
Региональные центильные шкалы не учитывают уровень нарушений больших моторных функций, что приводит к присвоению иной группы физического развития, чем при оценке с использованием специализированных шкал. Потенциальной причиной несогласованности оценок физического развития по региональным и специализированным центильным шкалам является то, что дети с церебральным параличом в зависимости от ограниче-

**Таблица 1.** Уровень нарушений больших моторных функций по классификации GMFCS у пациентов с детским церебральным параличом  
**Table 1.** Level of disorders in gross motor skills according to GMFCS in children with infantile cerebral palsy

Уровень GMFCS	Больные детским церебральным параличом, абс. (%)		
	Мальчики (n = 428)	Девочки (n = 333)	Всего (n = 761)
I	41 (9,6)	39 (11,7)	80 (10,5)
II	135 (31,5)	122 (36,6)	257 (33,8)
III	83 (19,4)	61 (18,4)	144 (18,9)
IV	67 (15,7)	51 (15,3)	118 (15,5)
V	102 (23,8)	60 (18)	162 (21,3)

**Рис. 1.** Оценка физического развития детей по региональным центильным шкалам в структуре уровней GMFCS

**Fig. 1.** The assessment of physical development of children by regional centile scales in the structure of GMFCS levels



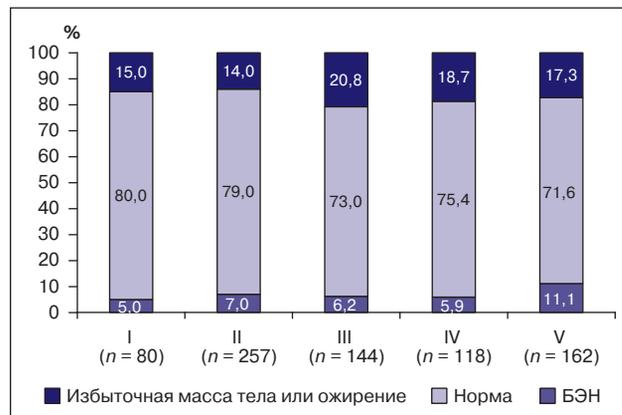
*Примечание.* Различия в распределении групп физического развития среди детей с разными уровнями нарушений больших моторных функций были статистически значимы ( $p < 0,001$ ,  $df = 8$ ). \* — статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия групп GMFCS I и V по показателю «доля детей с БЭН». Различий по показателю «доля детей с избыточной массой тела или ожирением» не обнаружено ( $p = 0,102$ ). БЭН — белково-энергетическая недостаточность.

*Note.* The differences in distribution of physical development groups among children with different levels of disorders in gross motor skills were statistically significant ( $p < 0.001$ ,  $df = 8$ ). \* — statistically significant ( $p < 0.001$ ) differences in GMFCS I and V groups in terms of «proportion of children with БЭН». Differences in terms of «proportion of children with overweight or obesity» were not found ( $p = 0.102$ ). БЭН — protein-energy malnutrition.

ний больших моторных функций имеют разную активность и потребность в суточном калораже, что не учтено в региональных шкалах [26]. Так, дети, находящиеся в инвалидном кресле (V уровень GMFCS), расходуют меньшее количество энергии, чем дети с церебральным параличом, способные к самостоятельному передвижению (I уровень

**Рис. 2.** Оценка физического развития детей по шкалам Life Expectancy Project в структуре уровней GMFCS

**Fig. 2.** The assessment of physical development of children by the Life Expectancy Project scales in the structure of GMFCS levels



*Примечание.* Различий в распределении групп физического развития среди детей с разными уровнями нарушений больших моторных функций не обнаружено ( $p = 0,395$ ,  $df = 8$ ). Доля детей с БЭН и с избыточной массой тела или ожирением в группах с GMFCS I и V была одинаковой ( $p = 0,120$  и  $0,653$  соответственно). БЭН — белково-энергетическая недостаточность.

*Note.* No differences were found in distribution of physical development groups among children with different levels of disorders in gross motor skills ( $p = 0.395$ ,  $df = 8$ ). The proportion of children with БЭН and overweight or obesity in groups with GMFCS I and V was the same ( $p = 0.120$  and  $0.653$ , respectively). БЭН — protein-energy malnutrition.

GMFCS) [27]. Вместе с тем, по некоторым данным [28], для детей, имеющих ограничения GMFCS V уровня, характерна избыточная масса тела, что связано с гиподинамией, щадящей кинезиотерапией на фоне тяжести состояния (эпилепсия, паллиативное состояние) и вскармливанием через зонд.

**Таблица 2.** Оценка физического развития у мальчиков и девочек по региональным и специализированным центильным шкалам в структуре уровней GMFCS

**Table 2.** The assessment of physical development in boys and girls by regional and specialized centile scales in the structure of GMFCS levels

Уровень GMFCS	БЭН, абс. (%)		Норма, абс. (%)		Избыточная масса тела или ожирение, абс. (%)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
<b>Региональные центильные шкалы</b>						
Число детей	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
I (n = 43/39)	5 (11,6)	5 (12,8)	33 (76,7)	32 (82,1)	5 (11,6)	2 (5,1)
II (n = 135/122)	34 (25,2)	30 (24,6)	92 (68,1)	84 (68,8)	9 (6,7)	8 (6,6)
III (n = 83/61)	31 (37,3)	17 (27,9)	48 (57,9)	41 (67,2)	4 (4,8)	3 (4,9)
IV (n = 67/76)	25 (37,3)	51 (51)	40 (59,7)	23 (45,1)	2 (3,0)	2 (3,9)
V (n = 102/60)	68 (66,7)	39 (65,0)	31 (30,4)	18 (30,0)	3 (2,9)	3 (5,0)
<b>Шкалы Life Expectancy Project</b>						
Число детей	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
I (n = 43/39)	3 (7,0)	1 (2,6)	32 (74,4)	34 (87,1)	8 (18,6)	4 (10,3)
II (n = 135/122)	6 (4,4)	12 (9,8)	111 (82,2)	94 (76,9)	18 (13,3)	16 (13,3)
III (n = 83/61)	9 (10,8)	0	60 (72,3)	45 (73,8)	14 (16,9)	16 (26,2)
IV (n = 67/76)	5 (7,5)	5 (9,8)	51 (76,1)	38 (74,5)	11 (16,4)	8 (15,7)
V (n = 102/60)	12 (11,8)	6 (10)	72 (70,5)	44 (73,3)	18 (17,7)	10 (16,7)

*Примечание.* БЭН — белково-энергетическая недостаточность.  
*Note.* БЭН — protein-energy malnutrition.

В настоящем исследовании были учтены данные 26 детей, находящихся на зондовом питании, в возрасте от 3 до 17 лет, имеющие ограничения GMFCS V уровня. При этом, согласно специализированным шкалам, антропометрические показатели < 10-го перцентиля, расположенные в интервале, коррелирующем с продолжительностью жизни, имели 24 (92%) ребенка [21]; двое детей (8%), питающихся через зонд, обладали избыточной массой тела. Вместе с тем в настоящем исследовании в отличие от предыдущих работ [28] не найдено отличий ( $p = 0,218$ ) в показателях физического развития по преобладанию избыточной массы тела среди групп, питающихся самостоятельно или с применением зондового питания. Однако выявлены статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия показателей БЭН у детей, находившихся на зондовом питании, в сравнении с детьми, питающимися самостоятельно.

Специализированные шкалы, оценивая физическое развитие наряду с активностью пациента (уровень нарушений больших моторных функций), являются более специфичными, чем региональные. Оценка показателей физического развития по шкалам Life Expectancy Project имеет большое значение в клинической практике. Известно, например, что у детей с GMFCS III–V уровня и массой тела < 20-го перцентиля риск смерти в 1,5 раза выше, чем у детей с нормальными показателями физического развития [28]. В этой связи можно предположить, что при наличии таких антропометрических показателей у ребенка с ДЦП необходимо проведение нутритивных вмешательств (назначение высококалорийных смесей, зондовое питание, установка стом) [29].

Использование шкал Life Expectancy Project позволяет выявлять количество детей с церебральным параличом с учетом уровня нарушений больших моторных функций. Вероятно, дети, имеющие наиболее тяжелые ограничения (GMFCS V), будут нуждаться в специализированных продуктах лечебного питания, так как именно эта категория вскармливается через зонд и имеет БЭН. Органы здравоохранения субъектов Федерации смогут рассчитать потребность для закупки высококалорийных смесей, внесенных в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2018 г. [30], а фонды социального страхования, в свою очередь, — компенсировать затраты законных представителей детей с церебральным параличом. Кроме того, преимуществом специализированных центильных шкал является возможность выявления ребенка с церебральным параличом, имеющим недостаточность питания, и выполнение рекомендаций Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) по диагностике и лечению детей, имеющих гастроинтестинальные и нутритивные осложнения при неврологической патологии. Так, согласно рекомендациям [29], врачу-педиатру при выявлении БЭН, высокого риска аспирации, аспирационной пневмонии в анамнезе, подозрении на дисфагию необходимо направить ребенка на консультацию к врачу-оториноларингологу для решения вопроса о флуороскопии и постановке гастростомы.

Таким образом, детям, имеющим тяжелые двигательные нарушения, оценку физического развития необходимо проводить не только по региональным центильным шкалам, но и по таблицам GFMCS, специально разработанным для детей с ДЦП в зависимости от уровня нарушений больших моторных функций. Одновременная оценка по региональным и специализированным шкалам необходима для выполнения протокола лечения детей с недостаточностью питания, так как интерпретация физического развития только по специализированным шкалам может являть-

ся причиной дефектов оказания медицинской помощи страховыми медицинскими организациями. Ориентация на специализированные центильные шкалы убедительно свидетельствует, что для большинства детей с ДЦП физическое развитие соответствует их возрасту и уровню нарушений моторных функций. Нутритивные же вмешательства следует проводить в категории детей, имеющей показатели физического развития, расположенные в интервале, обозначенном цветовой заливкой, так как это коррелирует с продолжительностью и качеством жизни [31]. Необходима дальнейшая оценка эффективности рекомендуемого нами вмешательства на основании антропометрических показателей. Однако до сих пор остаются нерешенными вопросы назначения специализированных продуктов для диетического лечебного питания, которые не включены в стандарты оказания специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации) от 16.06.2015 г. № 349н [32], а также в клинические рекомендации.

#### Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с формированием выборки и его проведением. В исследовании не были включены дети, находящиеся в учреждениях Министерства социальной политики Свердловской области и, возможно, имеющие более тяжелые двигательные нарушения. Кроме того, ограничением, характеризующим выборку и ее репрезентативность, служит отсутствие оценки больших моторных функций всех детей с ДЦП, проживающих в регионе. Шкалы Life Expectancy Project доступны для использования в клинической практике всех регионов РФ, однако эффективность оценки по этим шкалам будет зависеть от использования врачами-неврологами классификации GFMCS.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическое развитие детей с церебральным параличом должно проводиться по шкалам, учитывающим тяжесть двигательных ограничений. В качестве специализированного оценочного инструмента антропометрических параметров у детей с ДЦП возможно применение шкал Life Expectancy Project. Оценка физического развития по специализированным шкалам может быть проведена детям, проходящим медицинскую реабилитацию.

#### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность врачам-неврологам Свердловской области за предоставление данных, использованных в работе.

#### 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

**А. Н. Плаксина** <http://orcid.org/0000-0002-3119-478X>

**Е. А. Дугина** <http://orcid.org/0000-0002-2502-2092>

**О. П. Ковтун** <http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние здоровья населения и показатели деятельности системы здравоохранения Свердловской области. Информационный бюллетень Медицинского информационно-аналитического центра Свердловской области. — Екатеринбург; 2017. — 242 с. [Sostoyaniye zdorov'ya naseleniya i pokazateli deyatel'nosti sistemy zdavoookhraneniya Sverdlovskoi oblasti. Informatsionnyi byulleten' Meditsinskogo informatsionno-analiticheskogo tsentra Sverdlovskoi oblasti. Ekaterinburg; 2017. 242 p. (In Russ).]
2. Hou M, Fu P, Zhao JH, et al. [Oral motor dysfunction, feeding problems and nutritional status in children with cerebral palsy. (In Chinese).] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004;42(10):765–768.
3. Kamala AA, Iype M, Rajalekshmy K, et al. Nutritional and Feeding Problems among Children with Cerebral Palsy. *Kerala Medical Journal*. 2014;7(2):32–37.
4. Berker N, Yalcin S. *The HELP Guide to Cerebral Palsy* [Internet]. 2nd ed. Washington, USA: Merrill Corporation; 2010 [cited 2017 Oct 09]. Available from: [https://storage.googleapis.com/global-help-publications/books/help\\_cphelp.pdf](https://storage.googleapis.com/global-help-publications/books/help_cphelp.pdf).
5. Плаксина А.Н., Дугина Е.А. Нутритивные меры как предпосылка повышения эффективности реабилитации детей с церебральным параличом // *Детская и подростковая реабилитация*. — 2016. — № 1 — С. 21–26. [Plaxina AN, Dugina EA. Nutritional measures as a prerequisite for improving the effective rehabilitation of children with cerebral palsy. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2016;(1):21–26. (In Russ).]
6. Day SM, Brooks J, Shumway S, et al. *Growth charts for children with cerebral palsy: weight and stature percentiles by age, gender, and level of disability*. In: Preedy VR, editor. *Handbook of growth and growth monitoring in health and disease*. NY, USA: Springer-Verlag; 2012. pp. 1675–1706.
7. Kuperminc MN, Gottrand F, Samson-Fang L, et al. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 2:S21–23. doi: 10.1038/ejcn.2013.227.
8. Arvedson JC. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 2:S9–12. doi: 10.1038/ejcn.2013.224.
9. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e5. doi: 10.1542/peds.110.1.e5.
10. Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, Garcia Contreras AA, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):17. doi: 10.1007/s11657-018-0434-8.
11. Плаксина А.Н., Кузнецов Н.Н., Дугина Е.А. Оценка системы гемостаза при проведении ботулинотерапии у детей с двигательными нарушениями / VI Ежегодная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей»; Ноябрь 7–8, 2016; Москва. [Plaxina AN, Kuznetsov NN, Dugina EA. Otsenka sistemy gemostaza pri provedenii botulinoterapii u detei s dvigatel'nyimi narusheniyami. (Conference proceedings) VI Ezhegodnaya mezhdistsiplinarnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Detskii tserebral'nyi paralich i drugie narusheniya dvizheniya u detei»; 2016 nov 7–8; Moscow. (In Russ).] Доступно по: <http://npcdp.ru/files/science/sbornik-tezisev-2016.pdf>. Ссылка активна на 12.05.2018.
12. Trabacca A, Vespino T, Di Liddo A, Russo L. Multidisciplinary rehabilitation for patients with cerebral palsy: improving long-term care. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:455–462. doi: 10.2147/JMDH.S88782.
13. Sangermano M, D'Aniello R, Massa G, et al. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: an Italian case series. *Ital J Pediatr*. 2014;40:61. doi: 10.1186/1824-7288-40-61.
14. clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Malnutrition and Outcome in Hospitalized Children in Europe [cited 2017 Oct 09]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01132742>.
15. Moeeni V, Walls T, Day A. The STRONGkids nutritional risk screening tool can be used by paediatric nurses to identify hospitalised children at risk. *Acta Paediatrica*. 2014;103(12):e528–e531. doi: 10.1111/apa.12768.
16. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):514–527. doi: 10.3390/ijerph8020514.
17. Санникова Н.Е., Вахлова И.В., Бородулина Т.В., и др. Оценка физического развития детей и подростков. *Методическое пособие*. — Екатеринбург; 2008. [Sannikova NE, Vakhlova IV, Borodulina TV, et al. *Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov. Metodicheskoe posobie*. Ekaterinburg; 2008. (In Russ).]
18. mygrowthcharts.com [Internet]. Quadriplegic Cerebral Palsy Growth Charts [cited 2018 Apr 02]. Available from: <https://mygrowthcharts.com/Anonym/QCP.aspx>.
19. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. — М.; 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s detskim tserebral'nyim paralichom. Moscow; 2013. (In Russ).]
20. lifeexpectancy.org [Internet]. GrowthCharts [cited 2018 Apr 02]. Available from: <http://www.lifeexpectancy.org/articles/GrowthCharts.shtml>.
21. Wright CM, Reynolds L, Ingram E, et al. Validation of US cerebral palsy growth charts using a UK cohort. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(9):933–938. doi: 10.1111/dmcn.13495.
22. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика; 2015. — 136 с. [Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov. Moscow: Praktika; 2015. 136 p. (In Russ).]
23. Melunovic M, Hadzagic-Catibusic F, Bilalovic V, et al. Anthropometric parameters of nutritional status in children with cerebral palsy. *Mater Sociomed*. 2017;29(1):68–72. doi: 10.5455/msm.2017.29.68-72.
24. Figueroa MJ, Rojas C, Barja S. [Morbimortality associated to nutritional status and feeding path in children with cerebral palsy. (In Spanish).] *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(4):478–486. doi: 10.4067/S0370-41062017000400006.
25. Jahan I, Muhit M, Karim T, et al. What makes children with cerebral palsy vulnerable to malnutrition? Findings from the Bangladesh cerebral palsy register (BCPR). *Disabil Rehabil*. 2018;1–8. doi: 10.1080/09638288.2018.1461260.
26. Schwarz SM, Corredor J, Fisher-Medina J, et al. Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities. *Pediatrics*. 2001;108(3):671–676. doi: 10.1542/peds.108.3.671.
27. Rieken R, van Goudoever JB, Schierbeek H, et al. Measuring body composition and energy expenditure in children with severe neurologic impairment and intellectual disability. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):759–766. doi: 10.3945/ajcn.110.003798.
28. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128(2):e299–307. doi: 10.1542/peds.2010-2801.
29. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurologic impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242–264. doi: 10.1097/MPG.0000000000001646.
30. Распоряжение Правительства РФ от 8 ноября 2017 г. №2466-р «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2018 год». [Order of the Government of the Russian Federation №2466-r «Perechen' spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya dlya detei-invalidov na 2018 god» dated 8 November 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71706584/>. Ссылка активна на 02.04.2018.
31. Caselli TB, Lomazi EA, Montenegro MAS, Bellomo-Brandao MA. Comparative study on gastrostomy and orally nutrition of children and adolescents with tetraparesis cerebral palsy. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(4):292–296. doi: 10.1590/s0004-2803.201700000-48.
32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.06.2015 №349н «Об утверждении стандартов оказания специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №349n «Ob utverzhdenii standartov okazaniya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri detskom tserebral'nom paraliche (faza meditsinskoi reabilitatsii)» dated 16.06.2015. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/420284794>. Ссылка активна на 02.04.2018.

Д.Н. Лир, В.Г. Новоселов, Т.А. Мишукова

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

# Питание детей дошкольного возраста с ожирением: ретроспективное одномоментное исследование

## Контактная информация:

Лир Дарья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и гигиены детей и подростков ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 28, тел.: +7 (342) 212-53-38, e-mail: darya.lir@mail.ru

Статья поступила: 25.01.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Распространенность ожирения в детском возрасте продолжает увеличиваться. Изучение особенностей питания детей дошкольного возраста позволит установить связь алиментарного фактора с ожирением в этой возрастной группе. **Цель исследования** — определить связь характеристик рационов питания с ожирением у детей дошкольного возраста. **Методы.** В исследование включены дети дошкольного возраста с первичным экзогенным ожирением I степени и здоровые, посетившие дошкольные образовательные организации. По результатам опроса родителей устанавливали частоту потребления отдельных групп продуктов, объем порций (с использованием демонстрационного материала «Альбом порций продуктов и блюд»), химический состав и энергетическую ценность рационов (в программе «Анализ состояния питания человека»). Гигиеническая оценка питания выполнена в соответствии с возрастными нормами физиологических потребностей (НФП), утвержденными для населения Российской Федерации. **Результаты.** Энергетическая ценность и содержание основных макронутриентов в рационах питания детей с ожирением ( $n = 40$ ) на 45–58% превышали НФП. В структуре жирового компонента преобладали насыщенные жирные кислоты, квота по калорийности которых значительно выше, чем у здоровых детей ( $n = 40$ ). У последних при нормальной калорийности рационов содержание общих жиров на 12% выше, а углеводов — на 12% ниже НФП. Выявлена общая негативная тенденция в части избыточного (в 2,5–4,4 раза от НФП) потребления моно-/дисахаров. Установлено, что с ожирением связано частое ( $> 5$  раз/сут) потребление хлебобулочных изделий [отношение шансов (ОШ) 6,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,4–18,2], кондитерских изделий ( $> 3$  раз/сут) (ОШ 28,8; 95% ДИ 7,4–111,8), а также продуктов с высоким содержанием жира (майонез, масло сливочное и др.  $> 2$  раз/сут) (ОШ 10,3; 95% ДИ 3,7–29,0). **Заключение.** С ожирением у детей дошкольного возраста связано избыточное и несбалансированное питание при частом потреблении хлебобулочных, кондитерских изделий, а также продуктов с высоким содержанием жира.

**Ключевые слова:** дети, дошкольный возраст, питание, энергетическая ценность, химический состав, ожирение.

(Для цитирования: Лир Д.Н., Новоселов В.Г., Мишукова Т.А. Питание детей дошкольного возраста с ожирением: ретроспективное одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 229–235. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1892)

Darya N. Lir, Vladimir G. Novoselov, Tatiana A. Mishukova

Perm State Medical University n. a. Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

## Nutrition of Pre-School Children with Obesity: A Retrospective Cross-Sectional Study

**Background.** The prevalence of obesity in children continues to increase. The study of dietary habits of pre-school children allow to assess or establish the relationship between the dietary factor and obesity in this age group. **Objective.** Our aim was to determine the relationship between dietary habits and obesity in pre-school children. **Methods.** The study included pre-school children with primary exogenous obesity of the first degree and healthy children attending pre-school educational institutions. Based on the parent survey results, we determined the frequency of consumption of certain food groups, portion size (using the display material «Album of Meal and Food Portions»), the chemical composition, and energy value of diets (in the program «The Analysis of Human Nutritional Status»). The hygienic assessment of nutrition is performed in accordance with the age norms of physiological needs (NPNs) approved for the population of the Russian Federation. **Results.** The energy value and content of basic macronutrients of food rations for children with obesity ( $n = 40$ ) were 45–58% higher than the NPNs. In the structure of the fat component of diets for children with obesity, saturated fatty acids predominated which caloric quota was significantly higher than in healthy children ( $n = 40$ ). In healthy children with a normal energy value of diets, the total fat was 12% higher and the total carbohydrates was 12% lower than the NPNs. A general negative trend in a part of excess (2.5–4.4 times higher than the NPNs) consumption of mono- and disaccharides was revealed. The study revealed that obesity was associated with frequent ( $> 5$  times/day) consumption of bakery products [odds ratio (OR) 6.7 (95% confidence interval (CI) 2.4–18.2], confectionery products ( $> 3$  times/day) (OR 28.8; 95% CI 7.4–111.8), and products with a high fat content (mayonnaise, cream butter, etc.  $> 2$  times/day) (OR 10.3; 95% CI 3.7–29.0). **Conclusion.** Obesity in pre-school children is associated with excessive and unbalanced nutrition with frequent consumption of bakery, confectionery, and high-fat foods.

**Key words:** children, pre-school age, nutrition, energy value, chemical composition, obesity.

(For citation: Lir Darya N., Novoselov Vladimir G., Mishukova Tatiana A. Nutrition of Pre-School Children with Obesity: A Retrospective Cross-Sectional Study. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (3): 229–235. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1892)

## ОБОСНОВАНИЕ

В многоцентровом исследовании, проведенном в пяти регионах Российской Федерации (РФ), было установлено, что распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей (более 5 тыс. наблюдений) в возрасте 5, 10 и 15 лет составила 19,9 и 5,6% соответственно [1]. Результаты биоимпедансного анализа компонентного состава тела детей в возрасте 5–17 лет (более 200 тыс. наблюдений) в центрах здоровья восьми федеральных округов за период 2010–2012 гг. показали, что избыточная масса тела и ожирение были диагностированы у 21,9 и 6,8% мальчиков и 19,3 и 5,4% девочек [2]. По данным официальной статистики, число российских детей в возрасте до 14 лет с ожирением в период с 2000 по 2013 г. увеличилось более чем вдвое — с 497 до 1098 на 100 тыс. населения соответствующего возраста [3]. В целом по миру в 2016 г. избыточный вес имели около 41 млн детей дошкольного возраста [4]. По причине широкого и стремительного распространения ожирения среди детского населения Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization, WHO) относит это хроническое неинфекционное заболевание к числу важнейших проблем здравоохранения XXI в. [5].

Основными причинами развития ожирения считают преобладание потребляемой энергии пищи над ее расходом [4], дисбаланс пищевых веществ с избытком жирового и углеводного компонентов [6–8], длительные интервалы между приемами пищи, объемный ужин [7, 9, 10]. Алиментарный фактор выполняет программную роль, то есть определяет известные последствия для состояния здоровья ребенка в отдаленные периоды по причине того или иного характера питания в критические периоды онтогенеза [11]. В этой связи важно учитывать, что питание современных российских детей и подростков в возрасте 3–19 лет остается несбалансированным и отличается недостаточным потреблением некоторых эссенциальных пищевых веществ (витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, А, С, кальция, железа) при избытке общего жира, в том числе насыщенных жирных кислот, сахара и соли [12, 13]. Все это имеет существенное значение в формировании различных алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе ожирения.

Исследования характера питания при ожирении у российских детей объединяют достаточно большую возрастную группу (6–17 лет) [6–8], или используемые методы изучения питания ограничиваются анкетированием по пищевому поведению [10, 14, 15], тогда как часто именно дошкольный возраст является периодом манифестации ожирения [15].

**Целью нашего исследования** было определить связь характеристик рационов питания с ожирением у детей дошкольного возраста.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование.

### Критерии соответствия

*Общие критерии включения:*

- дети, посещающие дошкольные образовательные организации;
- возраст 5–7 лет (учитывали ближайшее целое число лет на день обследования);
- русская национальность;
- проживание в Перми не менее 3 лет;
- средний доход на одного члена семьи не ниже прожиточного минимума;

- наличие добровольного информированного согласия родителей или законных представителей на участие ребенка в исследовании.

*Критерии включения в основную группу:*

- первичное экзогенное (алиментарное) ожирение I степени;
- отсутствие острых и обострения хронических заболеваний.

*Критерии включения в контрольную группу:*

- I–II группа здоровья согласно критериям [16];
- индекс массы тела (ИМТ) в диапазоне 25–85-го процентиля.

*Диагностические критерии*

Наличие ожирения I степени устанавливали на основании сведений, полученных из амбулаторных карт детей. Верификацию диагноза проводили с использованием показателя ИМТ с учетом пола и возраста  $\geq 95$ -го процентиля [17] и коэффициента стандартного отклонения (Standart deviation score, SDS, или Z-score) в диапазоне от +2,0 до +2,5, рассчитанного с помощью программы AnthroPlus [18]. Информация о группах здоровья и показателях ИМТ здоровых детей получена из медицинских карт для образовательных учреждений (ф-026/у).

Порогом прожиточного минимума считали средний доход на одного члена семьи в Пермском крае на момент проведения исследования — 10 098 руб. (согласно Постановлению Правительства Пермского края № 756-н от 29.08.17 [19]).

### Условия проведения

В основную группу включали детей, посещающих дошкольные образовательные организации и проходящих амбулаторное лечение по поводу первичного экзогенного (алиментарного) ожирения в двух из пяти поликлиник Мотовилихинского и Орджоникидзевского районов Перми. Выбор поликлиник обусловлен их прикреплением к организациям, оказывающих медицинскую помощь, которые являются клинической базой ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, при условии, что руководитель учреждения одобрил участие детей в исследовании и использование данных их медицинских карт. Одновременно формировали контрольную группу, в которую включали детей, посещающих МАДОУ «Детский сад» (Орджоникидзевский район, Пермь) с дневным 12-часовым пребыванием. Исследование проведено в период с октября 2016 по июнь 2017 г.

### Исходы исследования

Оценивали энергетическую ценность, химический состав (белки, жиры, углеводы, насыщенные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, холестерин, моно-/дисухара, пищевые волокна) и частоту потребления отдельных групп продуктов питания.

### Методы регистрации исходов

#### Оценка фактического питания

Оценку индивидуального фактического питания проводили по методу «Анализ частоты потребления пищи» [20, 21]. Метод применим для исследований взаимосвязи питания и риска развития хронических неинфекционных заболеваний [21]. В соответствии с методикой определение частоты потребления отдельных продуктов предусматривает опрос респондента (в настоящем исследовании — родителей или законных представителей ребенка) по специально разработанному вопроснику о характере

ре питания ребенка за предшествующий месяц (частоте потребления отдельных продуктов, величине обычной порции). Частоту потребления уточняли согласно следующим вариантам: не употреблял, 1–2 раза в мес, 3–4 раза в мес, 2–3 раза в нед, 4–6 раз в нед, 1–2 раза в сут, 3–4 раза в сут,  $\geq 5$  раз в сут. Кратность потребления продукта в сутки определяли после перекодировки: не употреблял — 0; 1–2 раза в мес — 0,05; 3–4 раза в мес — 0,117; 2–3 раза в нед — 0,357; 4–6 раз в нед — 0,714; 1–2 раза в сут — 1,5; 3–4 раза в сут — 3,5;  $\geq 5$  раз в день — 5 [21].

Оценку величины обычно потребляемой порции за один прием осуществляли с использованием инструмента «Альбом порций продуктов и блюд» [22]. Расчет кратности потребления продуктов питания в сутки, химического состава и энергетической ценности рационов выполняли с помощью программного продукта «Анализ состояния питания человека» (ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2006) [23]. Программа оперирует базой данных химического состава пищевых продуктов, блюд и кулинарных изделий, сформированной на основе справочника «Химический состав российских пищевых продуктов питания» [24].

Фактические значения энергетической ценности и химического состава оценивали с учетом МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ» [25]. При этом возрастная физиологическая потребность в энергии считается равной 1800 ккал, в белках — 54 г, жирах — 60 г, углеводах — 261 г, насыщенных жирных кислот (НЖК) — 20 г, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) — 28 г, омега-6 — 24 г, омега-3 — 4 г, холестерине — 300 мг, моно-/дисахарах — 45 г, пищевых волокнах — 10 г. Исходя из этих значений рассчитывали величину превышения норм физиологических потребностей (НФП) по формуле:

$$(\text{фактическое значение} \times 100\%) / \text{НФП},$$

где фактические значения — это расчетные данные программы.

С учетом калорического коэффициента макронутриентов (для белков и углеводов — 4, жиров — 9) и суточной калорийности определяли вклад этих пищевых веществ в энергетическую ценность рациона. Должную квоту белка по калорийности считали равной 12%, жира — 30%, НЖК — 10%, омега-6 — 12%, омега-3 — 2%, моно-/дисахаров — 10% [25].

Оценка рационов питания исследователями проводилась без ослепления. Первичный сбор, обработку и оценку данных выполнила Т.А. Мишукова, проверку расчетов — Д.Н. Лир.

#### Опрос родителей

Уровень заработной платы на одного члена семьи определен исходя из суммарного дохода родителей (или законных представителей) и состава семьи. Информация

получена одновременно с опросом родителей о характере питания детей.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования в этическом комитете не рассматривался. Перед опросом родители или законные представители ребенка получали необходимую информацию (о цели проводимого исследования, его пользе, содержании, возможные недостатки, праве выйти из числа участников на любом этапе и конфиденциальности) и давали информированное согласие на участие в исследовании. В ходе обработки полученных данных вся информация была деперсонифицирована.

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### Методы статистического анализа данных

Обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и межквартильного интервала (25-й; 75-й процентиля). Различия значений количественных показателей в сравниваемых группах представлены с указанием средних значений и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовали критерий Манна–Уитни, по качественным показателям — критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность по Йейтсу. Связь кратности потребления отдельных продуктов рационов питания с ожирением устанавливали с помощью отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Пороговое значение показателя кратности определяли по медианным (с округлением до целого числа) значениям в контрольной группе. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Участники исследования

В основную группу были включены 40 детей с первичным экзогенным (алиментарным) ожирением I степени, в контрольную группу — 40 практически здоровых детей. Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Уровень заработной платы в пересчете на одного члена семьи в месяц составил 16 750 руб. (13 500; 22 000) в семьях детей с ожирением и 16 100 (14 000; 21 500) руб. в семьях здоровых детей ( $p = 0,825$ ).

##### Основные результаты исследования

##### Энергетическая ценность и химический состав рациона питания

Энергетическая ценность рационов питания у детей с ожирением была в 1,5 раза выше, чем у детей группы контроля, и на 58% выше НФП (табл. 2). Излишнее поступление энергии с пищей было обусловлено избыточным

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Показатель	Дети с ожирением, n = 40	Здоровые дети, n = 40	p
Возраст, лет	6 (6; 6,5)	6 (6; 6,5)	0,773
Пол (девочки), абс. (%)	17 (43)	20 (50)	0,654
Z-score ИМТ	2,2 (2,1; 2,5)	0,5 (0,3; 0,7)	0,001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. ИМТ — body mass index.

**Таблица 2.** Энергетическая ценность и химический состав рационов питания детей дошкольного возраста с ожирением и здоровых детей  
**Table 2.** The energy value and chemical composition of food rations for pre-school children with obesity and healthy children

Показатель	Фактические данные		Разница средних (95% ДИ)	p	Выполнение нормы физиологических потребностей, %		Разница средних (95% ДИ)	p
	Дети с ожирением, n = 40	Здоровые дети, n = 40			Дети с ожирением, n = 40	Здоровые дети, n = 40		
Энергетическая ценность, ккал	2849 (2520; 3146)	1841 (1542; 2165)	1042 (850; 1234)	0,001	158 (140; 175)	102 (86; 120)	58 (47–69)	0,001
Белки, г	85 (80; 93)	57 (45; 65)	32 (23–40)	0,001	157 (149; 172)	105 (84; 120)	59 (43–74)	0,001
Жиры общие, г	94 (87; 104)	67 (55; 88)	21 (7–36)	0,001	156 (144; 173)	112 (92; 146)	36 (12–59)	0,001
НЖК, г	47 (36; 59)	25 (20; 29)	25 (16–34)	0,001	234 (179; 293)	123 (98; 144)	123 (77–169)	0,001
ПНЖК, г	35 (30; 47)	14 (11; 20)	22 (14–30)	0,001	124 (106; 168)	50 (41; 71)	78 (50–107)	0,001
• омега-6	29 (26; 46)	13 (10; 18)	20 (12–28)	0,001	122 (108; 193)	53 (43; 74)	82 (48–115)	0,001
• омега-3	6 (4; 8)	1,8 (1,4; 2,5)	4 (2,8–4,8)	0,001	145 (104; 190)	44 (35; 62)	96 (70–121)	0,001
Холестерин, мг	300 (245; 342)	109 (92; 158)	174 (138–210)	0,001	100 (82; 114)	36 (31; 53)	58 (46–70)	0,001
Углеводы общие, г	379 (333; 452)	228 (200; 288)	157 (110–204)	0,001	145 (128; 173)	88 (77; 110)	60 (42–78)	0,001
Моно-/дисахара, г	197 (148; 232)	111 (92; 129)	83 (49–117)	0,001	438 (330; 516)	246 (204; 286)	185 (109–260)	0,001
Пищевые волокна, г	11 (9; 13)	5 (4; 6)	6 (4–8)	0,001	107 (86; 126)	47 (40; 60)	59 (43–75)	0,001

Примечание. НЖК — насыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Note. НЖК — saturated fatty acids, ПНЖК — polyunsaturated fatty acids.

потреблением всех основных макронутриентов — в среднем в 1,4–1,7 раза больше, чем здоровыми детьми, и на 45–57% выше возрастной нормы. Количество НЖК в рационе детей основной группы в 1,9 раза превышало показатель группы контроля ( $p < 0,001$ ) и от общей калорийности составляло 14,2 (11,3; 19,1) и 12,0% (10,2; 14,4) соответственно ( $p = 0,026$ ) (при норме 10%). Количество пищевого холестерина в рационе детей с ожирением было в 3 раза выше, чем в питании здоровых детей ( $p < 0,001$ ). При этом рационы детей с ожирением содержали достаточное количество ПНЖК — омега-3 и омега-6: 1,9 (1,2; 2,4) и 10% (7,7; 16,4) соответственно от общей калорийности (при норме 1–2 и 4–12%). Это отличало их от питания детей контрольной группы, у которых выявлен недостаток эссенциальных жирных кислот (на 47–56%), а квоты для омега-3 — 0,9% (0,7; 1,1) ( $p = 0,001$ ), для омега-6 — 6,9% (5,4; 9,1) ( $p < 0,001$ ). Соотношение омега-6 к омега-3 составляло 5:1 в основной группе и 8:1 среди здоровых детей, что является оптимальным (при норме 5:1 и 10:1). Несмотря на высокие абсолютные значения содержания белка в рационе, он обеспечивал 12,1% (10,7; 13,5) суточного поступления энергии у детей с ожирением, что не отличается от данных контрольной группы — 12,2%

(10,9; 13,5) ( $p = 0,878$ ), при значительно более низком потреблении последними этого компонента (см. табл. 2).

В рационах питания детей обеих групп определены общие негативные тенденции. Так, потребление моно-/дисахаров превышает рекомендуемые нормы как среди детей с ожирением (в 4,4 раза), так и на фоне дефицита общего количества углеводов среди здоровых детей (в 2,5 раза), формируя квоту по калорийности в группах 27 (22; 34) и 24% (21; 28) соответственно ( $p = 0,172$ ) при норме 10%. Уровень потребления пищевых волокон, напротив, в контрольной группе почти в 2 раза был ниже рекомендуемых норм (10 г).

#### Частота потребления продуктов питания

Для питания детей с ожирением характерно более частое потребление не только продуктов с известной высокой калорийностью (хлебобулочные и кондитерские изделия) и высоким содержанием жиров (майонез, масло сливочное, маргарин, сало), но и продуктов с низкой энергетической ценностью и богатых пищевыми волокнами (овощи, фрукты, рыба; табл. 3). Дополнительно было отмечено, что с ожирением связаны такие показатели, как потребление хлебобулочных изделий более

**Таблица 3.** Частота потребления (кратность в сутки) некоторых продуктов детьми дошкольного возраста с ожирением и здоровыми сверстниками

**Table 3.** Frequency of consumption (times per day) of some products by pre-school children with obesity and healthy children

Показатель	Дети с ожирением, n = 40	Здоровые дети, n = 40	Разница средних (95% ДИ)	p
Хлебобулочные изделия	5,9 (5,1; 7,5)	4,6 (2,5; 5,9)	1,7 (0,9; 2,6)	0,001
Кондитерские изделия	5,3 (4,1; 5,8)	2,4 (1,4; 3,4)	2,4 (1,4; 3,3)	0,001
Молочные продукты	2,2 (1,7; 2,8)	1,1 (0,9; 1,7)	0,9 (0,5; 1,4)	0,001
Картофель	0,5 (0,4; 0,7)	0,2 (0,1; 0,2)	0,3 (0,2; 0,4)	0,001
Овощи	2,4 (1,5; 3,3)	1,6 (1,2; 2,2)	0,7 (0; 1,3)	0,004
Фрукты	1,8 (1,2; 2,8)	1,2 (0,8; 1,8)	0,7 (0,2; 1,3)	0,001
Жиры	2,8 (2; 4,6)	0,8 (0,6; 1,8)	1,9 (1,1; 2,6)	0,001
Мясо	2,0 (1,7; 2,7)	1,3 (1; 1,6)	0,8 (0,4; 1,2)	0,001
Рыба	0,4 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4)	0,1 (-0,1; 0,3)	0,021

5 раз в сут (ОШ 6,7; 95% ДИ 2,4–18,2), кондитерских изделий более 3 раз в сут (ОШ 28,8; 95% ДИ 7,4–111,8), жиров более 2 раз в сут (ОШ 10,3; 95% ДИ 3,7–29,0). Также было установлено, что 34 (85%) дошкольника с ожирением против 7 (18%) в группе здоровых детей хотя бы 1 раз в месяц употребляют бургеры ( $p < 0,001$ ), картофель фри — 13 (33%) и 5 (13%) ( $p = 0,061$ ), газированные напитки — 28 (70%) и 15 (38%) соответственно ( $p = 0,007$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Выявлена ассоциация характеристик рационов питания с ожирением у детей дошкольного возраста. Установлено, что рационы детей с ожирением отличаются существенным избытком потребляемых с пищей энергоемких продуктов и макронутриентов. При этом в структуре жирового компонента преобладают НЖК, квота от общей калорийности которых была значительно выше, чем в контрольной группе. Квота моно-/дисахаров увеличена в рационах как детей с ожирением, так и здоровых сверстников. Показано, что с ожирением у дошкольников связано частое потребление хлебобулочных и кондитерских изделий, а также жиров.

### Обсуждение основного результата исследования

Анализ химического состава рационов детей с ожирением позволил выявить существенный избыток потребляемой энергии пищи (на 58%), который реализуется за счет белков, жиров (в том числе НЖК) и углеводов (в том числе моно-/дисахаров), что согласуется с данными других авторов [6–8]. У детей контрольной группы калорийность рационов оптимальная при избытке жиров (на 12%), но дефиците углеводов (на 12%) и пищевых волокон (в 2 раза). В свою очередь НЖК оказывают значительное влияние на концентрацию аутогенного холестерина в крови и определяют риск нарушения обменных процессов [26]. К общим негативным тенденциям в питании детей относится высокое потребление простых сахаров, что подтверждают результаты ранних наблюдений среди здоровых детей [12] и свидетельствуют о широком распространении нарушений требований к оптимальному (здоровому) питанию в этой возрастной группе [11, 27]. Такие особенности питания могут способствовать не только прогрессированию основного заболевания у детей с ожирением, но и возникновению иных алиментарно-зависимых заболеваний у здоровых детей.

Вся совокупность данных позволяет подтвердить известные ранее приоритетные алиментарные факторы в формировании риска метаболических нарушений и развитии ожирения, к которым относится значительный сочетанный избыток доли жиров (в том числе НЖК) и углеводов (в том числе моно-/дисахаров). Другими авторами также отмечено, что при ожирении в рационах детей и подростков недостаточно пищевых волокон [6–8], однако это не нашло подтверждения в настоящем исследовании.

С точки зрения гипотезы «белкового рычага», в профилактике ожирения может иметь значение высокое содержание белка (относительно других компонентов) в рационе [28]. Вместе с тем в питании детей основной группы на фоне избыточного поступления пищевого белка его квота от общей калорийности не отличается от таковой в рационах здоровых детей, что свидетельствует об отсутствии профилактического эффекта данного компонента.

Следует отметить, что пищевое поведение современных детей уже в дошкольном возрасте отличается

доступностью продуктов и блюд, не рекомендованных для детского питания, особенно при ожирении, например фастфуда, содержащего большое количество насыщенных животных и окисленных (перегретых) жиров, нарушающих метаболизм, что находит подтверждение в ранних исследованиях [10, 15, 29]. Сравнительный анализ пищевых предпочтений детей позволил выявить связь с ожирением частое потребление хлебобулочных (более 5 раз в сут) и кондитерских (более 3 раз в сут) изделий, а также продуктов с высоким содержанием жира (более 2 раз в сут). При этом результаты проведенных ранее исследований расходятся: в одних значимых отличий в частоте потребления кондитерских изделий не обнаружено [14], в других установлено, что дети с избыточной массой и ожирением чаще включают в свой рацион хлебобулочные и кондитерские изделия [29]. Эти различия в оценках могут быть обусловлены как использованием разных опросников определения частоты потребления продуктов, так и численностью выборки в этих работах.

В литературе описано, что энергетическая ценность рационов увеличивается с ростом среднедушевого дохода семьи [12]. Однако результаты настоящего исследования свидетельствуют, что при значительном отличии калорийности рационов детей разных групп среднемесячный доход на одного члена семьи одинаков и не превышает 17 тыс. руб. Следовательно, можно предположить, что материальное обеспечение не является фактором, определяющим уровень потребления энергии пищи. Это согласуется с данными экспертов ВОЗ о том, что в настоящее время ожирение распространено среди населения с разным уровнем дохода [4]. В связи с этим мы полагаем, что ключевую роль в развитии ожирения в детском возрасте по-прежнему играет низкая информированность родителей и детей в вопросах оптимального (здорового) питания, что во многом обуславливает приверженность к определенному стереотипу пищевого поведения в их семье. С целью предупреждения дальнейшего стремительного распространения ожирения целесообразно интенсифицировать информирование детей и их родителей, а также увеличить вклад в разъяснительную работу как врачей детских поликлиник, так и школьный медперсонал.

### Ограничения исследования

Небольшой объем независимых выборок, изученных в исследовании, не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность. Кроме того, в работе не были изучены другие причины и факторы риска развития ожирения, к которым относятся генетическая предрасположенность, а также уровень двигательной активности. Их роль неоспорима, о чем свидетельствуют многочисленные данные литературы. Следовало бы ожидать, что эффект наследственной обусловленности заболевания не уступит или будет наравне с пищевым поведением, а физическая активность, учитывая современные тенденции к тотальному распространению гиподинамии в разных категориях, в том числе в обеих изучаемых группах, могла бы не оказать сильного влияния.

Фактор питания является одним из тех, что изменяется во времени, поэтому для подтверждения наших выводов требуется повторное изучение характера питания в этих же группах. Вместе с тем, основываясь на том, что дошкольный возраст — это период формирования и закрепления пищевых предпочтений, можно обоснованно предположить, что выявленные особенности питания были характерны в более раннее время (относительно периоду исследования).

Анализ частоты потребления пищи с целью изучения питания предполагает ретроспективный сбор данных, поэтому не исключено наличие ошибок в ответах родителей при воспроизведении по памяти отдельных факторов питания. Величина потребляемой пищи может переоцениваться, а информация о продуктовом разнообразии ограничена, что снижает точность количественных показателей. Несмотря на это метод позволяет оценить типичный характер питания наблюдаемой группы и определить вероятность распространенности неблагоприятных алиментарных факторов, ассоциированных с ожирением.

Расчеты анализируемых показателей выполнены с помощью запатентованного программного продукта. Однако подтверждений воспроизводимости и надежности данных энергетической ценности и химического состава, получаемых таким способом, в доступной литературе не встретили. Кроме этого, не исключено смещение оценок по причине отсутствия ослепления исследователей, проводивших изучение рационов питания, относительно групповой принадлежности детей. Воспроизводимость оценки рационов питания разными исследователями в настоящем исследовании не изучалась. В случае если воспроизводимость таких оценок оказалась бы низкой, это также могло привести к смещению представленных результатов.

И, наконец, следует отметить, что анализ связи алиментарного фактора и ожирения выполнен в одномоментном исследовании. При таком дизайне невозможно определить причинно-следственные связи. По этой причине невозможно однозначно судить, были ли избыточные и несбалансированные рационы питания у детей дошкольного возраста причиной ожирения в той мере, в какой это было показано в настоящем исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенной работы позволили выявить нарушения индивидуального питания детей с ожирением, а также здоровых детей. У детей с ожирением

к таким нарушениям относится избыток энергетической ценности пищи за счет сочетанного превышения потребления жиров (в том числе НЖК) и углеводов (в том числе моно-/дисахаров) при достаточной квоте белков. В группе здоровых детей при оптимальной калорийности выявлены избыток насыщенных жиров, моно-/дисахаров (но значительно меньше, чем в основной группе) и дефицит пищевых волокон. Доказано, что развитие ожирения ассоциировано с частым потреблением хлебобулочных, кондитерских изделий и жиров. В свете широкого обсуждения проблемы лишнего веса для одного из крупных промышленных российских городов меры профилактики остаются несистемными.

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность и благодарность за сотрудничество и административную поддержку детским поликлиникам и дошкольной организации, где было проведено исследование.

## 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

**Д. Н. Лип** <https://orcid.org/0000-0002-7738-6832>

**В. Г. Новоселов** <https://orcid.org/0000-0002-0856-8480>

**Т. А. Мишукова** <https://orcid.org/0000-0002-2289-4215>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Тутельян В.А., 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 VA, Baturin AK, Kon' IYa, et al. The prevalence of obesity and overweight among children population of the Russian Federation: a multicentre study. *Pediatrics*. 2014;93(5):28–31. (In Russ).]
- Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // *Российский медицинский журнал*. — 2014. — № 4 — С. 4–13. [Soboleva NP, Rudnev SG, Nikolayev DV, et al. The bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. *Russian medical journal*. 2014;(4):4–13. (In Russ).]
- Мартынова И.Н., Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., и др. Вопросы истинной заболеваемости и распространенности ожирения среди детей и подростков // *Российский педиатрический журнал*. — 2016. — Т. 19. — № 1 — С. 23–28. [Martynova IN, Vinyarskaya IV, Terletskaya RN, et al. Questions of true incidence and prevalence of obesity in children and adolescents. *Russian journal of pediatrics*. 2016;19(1):23–28. (In Russ).]
- who.int [Internet]. Features: stories from countries, Q&As, fact files [cited 2018 May 1]. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/>.
- Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 2 — С. 154–159. [Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. Obesity: current global and Russian trends. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(2):154–159. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn655.
- Строгий В.В., Хомичук Т.В., Князькина О.Б. Питание детей при ожирении // *Российский педиатрический журнал*. — 2006. — № 1 — С. 32–36. [Strogiy VV, Khomichuk TV, Knyaz'kina OB. Diet in obese children. *Russian journal of pediatrics*. 2006;(1):32–36. (In Russ).]
- Баранаева Е.А., Строгий В.В. Состояние питания детей и подростков с ожирением и проявлениями метаболического синдрома // *Вопросы детской диетологии*. — 2008. — Т. 6. — № 3 — С. 19–26. [Baranaeva EA, Strogiy VV. The state of nutrition in obese children and adolescents with manifestations of metabolic syndrome. *Problems of pediatric nutritiology*. 2008;6(3):19–26. (In Russ).]
- Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., и др. Характеристика фактического питания у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Вопросы питания*. — 2015. — Т. 84. — № S5 — С. 58. [Pavlovskaya EV, Strokov TV, Surkov AG, et al. The characteristic of actual nutrition in children with overweight and obesity. *Problems of nutrition*. 2015;84(S5):58. (In Russ).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., и др. Ожирение у подростков в России // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — № 4 — С. 30–34. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. Ozhirenie u podrostkov v Rossii. *Obesity and metabolism*. 2006;(4):30–34. (In Russ).] doi: 10.14341/2071-8713-5141.
- 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 patients and their parents questioning. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):33–40. (In Russ).] doi: 10.14341/OMET2016233-40.

11. Детское питание. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня — М.: МИА; 2017. [*Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Tutel'yan VA, Kon' IYa. Moscow: MIA; 2017. (In Russ).]
12. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., и др. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет // *Вопросы питания*. — 2017. — Т. 86. — № 4 — С. 50–60. [Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyanc EE, et al. Dietary intake analysis of Russian children 3–19 years old. *Problems of nutrition*. 2017;86(4):50–60. (In Russ).]
13. Макарова С.Г., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., и др. Экскреция водорастворимых витаминов (С, В1, В2 и В6) с мочой у здоровых детей дошкольного и школьного возраста: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1 — С. 70–75. [Makarova SG, Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, et al. Urinary excretion of water-soluble vitamins (C, B1, B2, and B6) in healthy children of preschool and school age: a cross-sectional study. *Current pediatrics*. 2018;17(1):70–75. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i1.1857.
14. Вязова Л.С., Солнцева А.В., Сукало А.В., Дашкевич Е.И. Влияние средовых и метаболических факторов на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6 — С. 18–22. [Vyazova LS, Solntseva AV, Sukalo AV, Dashkevich EI. The influence of environmental and metabolic factors on the development of overweight and obesity in preschool children. *Pediatrics*. 2011;90(6):18–22. (In Russ).]
15. Щербак М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Проблема ожирения и метаболического синдрома у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2010. — Т. 55. — № 5 — С. 52–54. [Shcherbakova MYu, Poryadina GI, Kovaleva EA. The problem of obesity and metabolic syndrome in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010;55(5):52–54. (In Russ).]
16. Приказ Минздрава РФ от 10.08.2017 №514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». [Order of the Russian Ministry of Health №514n «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» dated 10.08.2017. (In Russ).] Доступно по: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_223058/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_223058/). Ссылка активна на 16.03.2018.
17. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:164–192. doi: 10.1542/peds.2007-2329C.
18. who.int [Internet]. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 [cited 2018 May 15]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
19. Постановление Правительства Пермского края от 29.08.2017 №756-н «Об установлении величины прожиточного минимума за II квартал 2017 года». [Decree of the Government of Perm Krai №756-n «Ob ustanovlenii velichiny prozhitochnogo minimuma za II kvartal 2017 goda» dated 29.08.2017. (In Russ).] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5900201709010012>. Ссылка активна на 05.06.18.
20. Мартинчик А.Н., Батурин А.К. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода // *Вопросы питания*. — 1998. — Т. 67. — № 3 — С. 8–13. [Martinchik AN, Baturin AK. Development of a research method of actual nutrition on the analysis of the frequency of food consumption: the creation of a questionnaire and a general assessment of the reliability of the method. *Problems of nutrition*. 1998;67(3):8–13. (In Russ).]
21. Питание человека (основы нутрициологии). Учебное пособие / Под ред. А.Н. Мартинчика. — М.; 2002. — 572 с. [Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii). Ed by Martinchik AN. Moscow; 2002. 572 p. (In Russ).]
22. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Боева В.С. Альбом порций продуктов и блюд. — М.: Медицина; 1995. [Martinchik AN, Baturin AK, Boeva VS. *Al'bom portsiy produktov i blyud*. Moscow: Meditsina; 1995.]
23. Анализ состояния питания человека (версия 1.2; ГУ НИИ питания РАМН; 2003-2006 гг.), компьютерная тест-программа [CD-ROM]. — М.: НИИ Питания; 2006. [Analiz sostoyaniya pitaniya cheloveka (versiya 1.2; GU NII pitaniya RAMN; 2003–2006), kompyuternaya test-programma [CD-ROM]. Moscow: NII Pitaniya; 2006. (In Russ).]
24. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. — М.: ДеЛи принт; 2007. — 276 с. [Tablitsy khimicheskogo sostava i kaloriinosti rossiiskikh produktov pitaniya. Spravochnik. Ed by Skurikhin IM, Tutel'yan VA. Moscow: DeLi print; 2007. 276 p. (In Russ).]
25. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. — М.; 2008. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. (In Russ).]
26. Блохина Л.В., Кондакова Н.М., Щербак М.Ю. Характер фактического питания пациентов с ожирением // *Вопросы диетологии*. — 2011. — Т. 1. — № 1 — С. 16–19. [Blokhhina LV, Kondakova NM, Shcherbakova MYu. The nature of the actual food of patients with obesity. *Voprosy dietologii*. 2011;1(1):16–19. (In Russ).]
27. Лир Д.Н. Состояние фактического суточного питания детей дошкольного возраста города Перми // *Здоровье семьи — 21 век*. — 2014. — № 4. — С. 105–118. [Lir DN. Condition of factual daily diet of preschool children in Perm. *Zdorov'e sem'i — 21 vek*. 2014;(4):105–118. (In Russ).]
28. Украинцев С.Е., Тан В. Белок в питании детей старшего возраста и его возможная роль в профилактике ожирения: гипотеза «белкового рычага» // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92. — № 6 — С. 77–83. [Ukraintsev SE, Tan V. Protein in the diet of older children and its possible role in the prevention of obesity: the hypothesis of a «protein lever». *Pediatrics*. 2013;92(6):77–83. (In Russ).]
29. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., и др. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Вопросы питания*. — 2016. — Т. 85. — № S2 — С. 47–48. [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, et al. Food preferences in children with overweight and obesity. *Problems of nutrition*. 2016;85(S2):47–48. (In Russ).]

Н.В. Шахова<sup>1</sup>, Е.М. Камалтынова<sup>2</sup>, Ю.Ф. Лобанов<sup>1</sup>, Т.С. Ардатова<sup>1</sup><sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

# Аллергический ринит у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование

## Контактная информация:

Шахова Наталья Викторовна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории

Адрес: 656043, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: +7 (385) 261-91-82, e-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

Статья поступила: 16.03.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Изучение распространенности и факторов риска аллергического ринита (АР) среди дошкольников необходимо для формирования стратегии профилактики болезни. **Цель исследования** — изучить распространенность, клинично-аллергологические особенности и факторы риска АР у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края. **Методы.** На этапе скрининга в исследование включали детей в возрасте 3–6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения в 5 городах Алтайского края. Симптомы АР определяли, используя опросник ISAAC. Диагноз АР устанавливали при наличии  $\geq 2$  симптомов (ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, повторяющееся чихание) продолжительностью  $\geq 1$  ч при положительном прик-тесте и/или уровне специфических IgE в крови  $> 0,35$  кЕд/л как минимум к одному аллергену (всего 11). **Результаты.** Распространенность АР среди городских детей в возрасте 3–6 лет ( $n = 3205$ ) составила 10,6%, из них 48% — с ранее установленным диагнозом АР. У 85% детей установлено персистирующее течение болезни, у 69% — АР легкой тяжести. Чаще всего обнаруживали сенсibilизацию к клещам домашней пыли (61,6%), пыльце березы (40,9%) и шерсти кошки (19,4%). Факторами риска АР являлись семейный аллергологический анамнез [отношение шансов (ОШ) 4,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,5–5,9], мужской пол (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,9–4,0), табакокурение родителей (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,9), нарушение режима/дозировки приема витамина D<sub>3</sub> в младенческом возрасте (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,8), наличие астмоподобных симптомов (ОШ 10,2; 95% ДИ 7,2–14,5) и проявлений атопического дерматита (ОШ 6,0; 95% ДИ 4,2–8,5). **Заключение.** АР встречается у каждого десятого ребенка дошкольного возраста (преимущественно легкой тяжести и персистирующего течения), из них у каждого второго заболевание диагностировано впервые. Сенсibilизация возникает к типичным для детского возраста аллергенам. Предрасполагают к возникновению АР семейный аллергологический анамнез, мужской пол, пассивное курение, игнорирование рекомендаций приема витамина D<sub>3</sub> в младенческом возрасте, наличие атопического дерматита и астмоподобных симптомов. **Ключевые слова:** дети, аллергический ринит, опросник, ISAAC, распространенность, аллергены, факторы риска.

**(Для цитирования:** Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (3): 236–243. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1893)

## ОБОСНОВАНИЕ

Аллергический ринит (АР) является хроническим заболеванием, распространенность которого у детей растет в разных регионах мира [1–3]. Согласно сведениям эпидемиологической программы Международного исследования астмы и аллергий в детстве (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), АР встречается в среднем у 8,5% школьников в возрасте 6–7 лет и у 14,6% — 13–14 лет [4]. Распространенность и факторы риска АР среди детей дошкольного возраста в международных эпидемиологических исследованиях не изучались. В отдельных национальных зарубежных исследованиях показано, что распространенность АР среди детей дошкольного возраста в Китае варьирует в зависимости от региона от 7,3 до 22,5% [5, 6], в Южной Корее

достигает 20,8% [7], в Италии — 5,5% [8], в США — 13,7% [9]. По данным исследований, в 2017 г. распространенность АР среди дошкольников Турции составляла 13,4% [10], Австралии — 8,3% [11], Южной Кореи — 17,3% [12].

Исследование 2016 г., выполненное в Волгограде, продемонстрировало 14,1% уровень заболеваемости АР среди дошкольников [13]. Отсутствие данных о распространенности и факторах риска АР у детей дошкольного возраста в других регионах России не позволяет сформировать национальную стратегию ранней профилактики заболевания.

**Цель исследования** — изучить распространенность, клинично-аллергологические особенности и факторы риска АР у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено популяционное одномоментное исследование распространенности АР, бронхиальной астмы и atopического дерматита среди городских детей Алтайского края в возрасте 3–6 лет. В настоящей статье представлены выборочные результаты исследования распространенности, клинико-аллергологической характеристики и факторов риска АР.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте 3–6 лет;
- посещение детского дошкольного учреждения;
- наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

### Условия и период проведения

Скрининг детей с целью выявления симптомов АР был проведен с сентября 2015 г. по апрель 2016 г. в дошкольных образовательных учреждениях 5 городов Алтайского края — Барнаула, Рубцовска, Бийска, Камня-на-Оби, Новоалтайска (рис. 1). Методом жеребьевки из 356 учреждений дошкольного образования, расположенных в этих городах, было отобрано 78: 45 — в Барнауле, 8 — в Новоалтайске, 10 — в Рубцовске, 5 — в Камне-на-Оби, 10 — в Бийске. Клинико-лабораторное обследование детей с симптомами АР проведено в период с сентября 2016 г. по апрель 2017 г. на базе ФГБОУ ВО «Алтайский

Рис. 1. Карта Алтайского края

Fig. 1. Map of the Altai Region



Примечание. Стрелками отмечены города, в которых проводилось исследование.

Note. The arrows indicate the cities where the study was conducted.

государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

### Исходы исследования

**Основной исход исследования:** широкая распространенность подтвержденных (клинически и лабораторно) случаев АР среди детей дошкольного возраста.

Natalia V. Shakhova<sup>1</sup>, Elena M. Kamaltynova<sup>2</sup>, Yuriy Ph. Lobanov<sup>1</sup>, Tatyana S. Ardatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## Allergic Rhinitis in Pre-School Children Living in Urban Settings of the Altai Region: A Population-Based Cross-Sectional Study

**Background.** It is necessary to study the prevalence and risk factors of allergic rhinitis (AR) among pre-school children in order to develop a disease prevention strategy. **Objective.** Our aim was to study the prevalence, clinical and allergological features, and risk factors for AR in pre-school children living in urban settings of the Altai Region. **Methods.** At the screening stage, the study enrolled children aged 3–6 years attending pre-school educational institutions in 5 cities of the Altai Region. AR symptoms were determined using the ISAAC questionnaire. The AR was diagnosed if  $\geq 2$  symptoms (rhinorrhea, nasal breathing difficulty, itching in the nasal cavity, repetitive sneezing) lasted  $\geq 1$  h with a positive prick test and/or a blood level of specific IgE  $> 0.35$  kU/L to at least one allergen (total 11). **Results.** The prevalence of AR in urban children aged 3–6 years ( $n = 3,205$ ) was 10.6%; 48% of them were previously diagnosed with AR. 85% of children had a persistent course of the disease; 69% had mild AR. Most often, there was established sensitization to house dust mites (61.6%), birch pollen (40.9%), and cat fur (19.4%). The risk factors for AR were family history of allergies [odds ratio (OR) 4.2; 95% confidence interval (CI) 3.5–5.9], masculine (OR 2.8, 95% CI 1.9–4.0), smoking parents (OR 1.8, 95% CI 1.2–2.9), non-adherence to a regimen/dosage of vitamin D<sub>3</sub> intake in infancy (OR 1.8, 95% CI 1.2–2.8), presence of asthma-like symptoms (OR 10.2, 95% CI 7.2–14.5), and manifestations of atopic dermatitis (OR 6.0, 95% CI 4.2–8.5). **Conclusion.** AR occurs in every tenth pre-school child (mainly of mild severity and persistent course), every second disease among them was diagnosed for the first time. Sensitization occurs to typical for childhood allergens. The risk factors for AR are family history of allergies, masculine, passive smoking, ignoring the recommendations of taking vitamin D3 in infancy, the presence of atopic dermatitis, and asthma-like symptoms.

**Key words:** children, allergic rhinitis, questionnaire, ISAAC, prevalence, allergens, risk factors.

(For citation: Shakhova Natalia V., Kamaltynova Elena M., Lobanov Yuriy Ph., Ardatova Tatyana S. Allergic Rhinitis in Pre-School Children Living in Urban Settings of the Altai Region: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 236–243. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1893)

**Дополнительные исходы исследования:** структура больших АР по степени тяжести и характеру течения болезни, структура причинных аллергенов и факторов риска развития АР.

### Методы регистрации исходов

#### Диагностика АР

Определение распространенности АР проводили в 2 этапа. На этапе скринингового обследования (опроса) устанавливали наличие симптомов АР, используя опросник ISAAC (модуль «Аллергический ринит» для детей в возрасте 7–8 лет) [14]. Опросник выдавали родителям/законным представителям ребенка для самостоятельного заполнения во время родительского собрания или дома. Участникам исследования необходимо было ответить на следующие вопросы:

- 1) за последние 12 мес наблюдались ли у вашего ребенка чихание, насморк, заложенность носа при отсутствии простуды и острых респираторных заболеваний;
- 2) за последние 12 мес сопровождались ли чихание, насморк, заложенность носа зудом глаз и слезотечением;
- 3) когда-нибудь вашему ребенку доктор ставил диагноз «Аллергический ринит»?

При положительном ответе на все три вопроса ребенка относили к числу детей с симптомами АР. Результаты скринингового этапа исследования были опубликованы ранее [15].

Дети с симптомами АР направлялись в отделение аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» для клинико-лабораторного обследования и подтверждения диагноза АР. Диагноз устанавливали при наличии  $\geq 2$  симптомов заболевания (ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, повторяющееся чихание) продолжительностью  $\geq 1$  ч при положительном прик-тесте и/или уровне специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E в крови  $> 0,35$  кЕ/л как минимум к одному аллергену [16].

#### Кожное прик-тестирование с аллергенами

Процедура кожного прик-тестирования проводилась в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» в соответствии со стандартами, утвержденными Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [17]. Использовали панель из 11 стандартизованных экстрактов аллергенов бытовой, пыльцевой, эпидермальной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, клещ домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, эпителий кошки, эпителий собаки, пыльца березы, смесь пыльцы луговых трав, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, треска, пшеница) от Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия). В качестве положительного контроля для оценки нормальной реактивности кожи использовали раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл, в качестве отрицательного контроля с целью исключения неспецифических реакций, вызванных травмой

кожи и дермографизмом, — салин. Результаты кожных тестов оценивали врачи аллергологи-иммунологи (Н.В. Шахова, Т.С. Ардатова) через 20 мин с момента постановки. Кожный тест считался положительным при формировании волдыря как минимум на 3 мм больше значения отрицательного контроля. При отрицательном результате положительного контроля проводили *in vitro* исследование специфических IgE в сыворотке крови.

#### Определение специфических IgE

Определение уровня специфических IgE к указанным выше аллергенам проводилось в медицинской лаборатории «Гемотест» (Москва) методом иммунофлюоресценции на автоматическом анализаторе Phadia ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция).

#### Клиническая оценка АР

Легкая степень тяжести АР устанавливалась в случаях, если у пациента имелись незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон; среднетяжелая/тяжелая степень тяжести АР — при наличии симптомов, нарушающих дневную активность и сон пациента. Интермиттирующее течение АР диагностировали при продолжительности симптомов менее 4 сут/нед или менее 4 нед/год; персистирующее течение АР — при продолжительности симптомов более 4 сут/нед или более 4 нед/год [16].

#### Факторы риска

С целью изучения факторов риска развития АР применяли тест с вопросами о наличии аллергических заболеваний у обоих родителей (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит), длительности грудного вскармливания, недоношенности, регулярных (как минимум 1 раз/нед) контактах ребенка с животным на первом году жизни, курении матери во время беременности, курении родителей в присутствии ребенка на первом году его жизни и в настоящее время, нарушении режима/дозировки приема витамина D<sub>3</sub> на первом году жизни (полный отказ от приема или прием  $< 6$  мес). С целью изучения влияния астмоподобных проявлений и симптомов атопического дерматита на риск развития АР применяли дополнительные модули опросника ISAAC, а именно «Астмоподобные симптомы» и «Атопический дерматит» [14]. Пациентом, имеющим астмоподобные симптомы, считался респондент, родители которого указали ответ «да» на вопрос: «За последние 12 мес у вашего ребенка были затрудненное, хрипящее, свистящее дыхание, свисты в грудной клетке». Пациентом, имеющим симптомы атопического дерматита, считался респондент, родители которого утвердительно ответили на 3 следующих вопроса:

- 1) у вашего ребенка когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала в течение 6 мес;
- 2) за последние 12 мес у вашего ребенка отмечалась зудящая сыпь;
- 3) поражала ли эта сыпь какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, подколенные сгибы, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?

Оба опросника выдавали родителям/законным представителям ребенка для самостоятельного заполнения на этапе скрининга.

### Коморбидные аллергические заболевания

На клиническом этапе диагноз atopического дерматита верифицировали на основании модифицированных диагностических критериев Ханифина–Райка (Hanifin–Rajka, 1980) [18]. Диагноз бронхиальной астмы выставляли на основании диагностических критериев согласительного документа Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Strategy for Asthma Management and Prevention; GINA, версия 2018 г.) [19].

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 17.10.2014 г.) и согласовано с Министерством образования и науки Алтайского края.

### Статистический анализ

Расчет данных выборки проводился с помощью программы Epi Info версия 7.2.2.6 (CDC, США). Учитывая численность детского населения Алтайского края в возрасте 3–6 лет на момент исследования (92 350 человек), ожидаемую распространенность симптомов АР среди детей 3–6 лет (20%), а также принимая во внимание заданную предельно допустимую ошибку 1,5% и 95% доверительный интервал (ДИ), необходимый размер выборки составил 2653. Исходя из того, что ожидаемый возврат анкет может составить около 50%, было запланировано раздать 5306 экземпляров.

Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS версия 17.0 (IBM SPSS, США).

Показатель распространенности АР в популяции рассчитывали по формуле:

$$A/N \times B,$$

где А — число участников, ответивших «да» на вопросы анкеты; N — общее число участников, ответивших на вопросы анкеты на скрининговом этапе; В — число участников в процентном соотношении с подтвержденным АР на клиническом этапе (адаптировано из [20]).

Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки различий количественных признаков применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки различий частотных признаков в группах (дети с/без АР) использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для определения факторов риска АР вычисляли отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

На этапе скрининга опросники ISAAC получили 5306 родителей (рис. 2). Вернули заполненными 3255

Рис. 2. Схема исследования

Fig. 2. Study diagram



Примечание. АР — аллергический ринит, КПТ — кожные прик-тесты, sIgE — специфические иммуноглобулины Е.

Note. AP — allergic rhinitis, КПТ — skin prick tests, sIgE — specific immunoglobulins E.

(61,3%), из них 50 были заполнены не полностью или неверно, в связи с чем были исключены из исследования. Таким образом, при проведении анализа исходов исследования учитывались данные 3205 детей. Наличие симптомов АР или ранее установленный диагноз АР были отмечены в 577 (18,0%) случаях из 3205. Родители 262/577 (45,4%) пациентов с симптомами АР подписали информированное согласие на участие детей в клиническом этапе исследования с проведением кожных прик-тестов и/или определением специфических IgE в сыворотке крови. Соответственно, 315/577 (54,6%) родителей отказались от дальнейшего участия их детей в исследовании.

Различий по возрасту, полу и факторам риска между детьми, продолжившими участие и выбывшими на клиническом этапе исследования, не выявлено (табл. 1).

### Основные результаты исследования

Из 262 детей с симптомами АР диагноз заболевания был верифицирован у 154 (58,8%), из них у 74 (48%) с ранее (до включения в исследование) установленным диагнозом. Таким образом, распространенность АР среди городских детей в возрасте 3–6 лет составила 10,6% ( $577/3205 \times 58,8\%$ ). Распространенность АР среди мальчиков была выше по сравнению с девочками — 12,7 и 8,3% соответственно.

### Дополнительные результаты исследования

#### Клиническая характеристика больных АР

Большинство детей имели АР персистирующего течения (131/154; 85,1%) и легкую степень тяжести забо-

**Таблица 1.** Характеристика детей с симптомами аллергического ринита, участвовавших и не участвовавших в клиническом этапе исследования (верификации диагноза)

**Table 1.** Characteristics of children with AR symptoms, who participated and did not participate in the clinical stage of the study (diagnosis verification)

Показатели	Верификация диагноза АР		P
	Да, n = 262	Нет, n = 315	
Возраст, лет	4,8 ± 1,2	4,9 ± 0,9	0,889
Пол (мальчики), абс. (%)	170 (64,8)	190 (60,3)	0,259
Отягощенный аллергологический анамнез, абс. (%)	103 (39,3)	135 (42,8)	0,389
Аллергические заболевания у матери, абс. (%)	58 (22,1)	78 (24,7)	0,459
Аллергические заболевания у отца, абс. (%)	54 (20,6)	59 (18,7)	0,057
Недоношенные, абс. (%)	24 (9,1)	30 (9,5)	0,881
Грудное вскармливание < 6 мес, абс. (%)	88 (33,6)	99 (31,4)	0,141
Табакокурение:			
• матери во время беременности, абс. (%)	9 (3,4)	12 (3,8)	0,811
• родителей на 1-м году жизни, абс. (%)	28 (10,7)	34 (10,8)	0,967
• родителей в настоящее время, абс. (%)	34 (12,9)	41 (13,0)	0,988
Контакт с животными на 1-м году жизни, абс. (%)	112 (42,7)	145 (46,0)	0,429
Нарушения приема витамина D <sub>3</sub> , абс. (%)	50 (19,1)	70 (22,2)	0,355
Астмоподобные симптомы, абс. (%)*	78 (29,7)	97 (30,7)	0,790
Симптомы атопического дерматита, абс. (%)*	75 (28,6)	79 (25,0)	0,337

*Примечание.* \* — наличие астмоподобных проявлений и симптомов атопического дерматита оценивалось на этапе скрининга с помощью опросника ISAAC (модули «Астмоподобные симптомы» и «Атопический дерматит» для детей в возрасте 7–8 лет) [14].

*Note.* \* — the presence of asthma-like manifestations and symptoms of atopic dermatitis was assessed at the screening stage using the ISAAC questionnaire (Asthma-Like Symptoms and Atopic Dermatitis modules for children aged 7–8 years) [14].

левания (107/154; 69,5%). Интермиттирующее течение АР диагностировано лишь у 23/154 (14,9%), а среднетяжелое/тяжелое течение — у 47/154 (31,5%) детей. Коморбидные аллергические заболевания были диагностированы у 106/154 (68,8%) детей, у 47/154 (30,5%) — бронхиальная астма, у 39 (25,3%) — атопический дерматит, у 20 (13,0%) — бронхиальная астма и атопический дерматит.

#### Виды аллергенов

Сенсибилизация у детей чаще всего (104/154; 67,5%) обнаруживалась к ингаляционным аллергенам — клещам домашней пыли (у 90; 58,4% — к *D. pteronyssinus*, у 54; 35,1% — к *D. farina*), пыльце березы (у 63; 40,9%), эпителию кошки (у 30; 19,5%). Реже выявлялась сенсибилизация к эпителию собаки (8; 5,2%), пыльце луговых трав (22; 14,3%) и пыльце полыни (25; 16,2%). Сенсибилизация к пищевым аллергенам установлена в 18 (11,7%) случаях: у 8 (5,2%) к куриному яйцу, у 4 (2,6%) к коровьему молоку, у 2 (1,3%) к пшенице, у 4 (2,6%) к рыбе.

#### Факторы риска АР

Высокий риск развития АР в дошкольном возрасте был ассоциирован с мужским полом, отягощенным по аллергическим заболеваниям семейным анамнезом, курением родителей, несоблюдением рекомендаций приема витамина D<sub>3</sub> в первый год жизни ребенка, наличием астмоподобных состояний и симптомов атопического дерматита (табл. 2). Не установлено статисти-

чески значимой связи между АР и недоношенностью, короткой продолжительностью грудного вскармливания (< 6 мес), контактом с животными на первом году жизни, табакокурением матери во время беременности и пассивным курением родителей на первом году жизни ребенка.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Исследование показало высокую распространенность АР среди городских детей в возрасте 3–6 лет — 10,6%, при этом менее половины из них имели ранее установленный диагноз аллергического ринита. Большая часть детского населения имела легкую степень тяжести и персистирующее течение АР, а наиболее значимыми ингаляционными аллергенами были клещи домашней пыли, пыльца березы и шерсть кошки. Факторами риска развития АР в дошкольном возрасте являются отягощенный аллергологический семейный анамнез, мужской пол ребенка, пассивное курение, нарушения приема витамина D<sub>3</sub> на первом году жизни, наличие астмоподобных проявлений и симптомов атопического дерматита.

### Обсуждение основного результата исследования

Полученные данные сравнивали с результатами опубликованных эпидемиологических исследований АР у детей дошкольного возраста (табл. 3). В большинстве исследований распространенность АР изучалась

**Таблица 2.** Факторы риска верифицированного аллергического ринита у детей в возрасте 3–6 лет  
**Table 2.** Risk factors for verified allergic rhinitis in children aged 3–6 years

Фактор риска	Дети с АР (n = 154)	Дети без АР (n = 2736)	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	112 (72,7)	1337 (48,8)	2,8 (1,9–4,0)	0,001
Отягощенный семейный аллергологический анамнез	85 (55,2)	615 (22,4)	4,2 (3,0–5,9)	0,001
Аллергические заболевания у отца	41 (26,6)	280 (10,2)	3,1 (2,1–4,6)	0,001
Аллергические заболевания у матери	53 (34,4)	453 (16,5)	2,6 (1,8–3,7)	0,001
Недоношенность	18 (13,6)	281 (10,2)	1,1 (0,6–1,9)	0,574
Грудное вскармливание < 6 мес	48 (31,2)	775 (28,3)	1,1 (0,8–1,6)	0,446
Контакт с животными на 1-м году жизни	78 (50,6)	1358 (49,6)	1,0 (0,7–1,4)	0,806
Табакокурение матери во время беременности	5 (3,8)	55 (2,0)	1,6 (0,6–4,1)	0,295
Табакокурение родителей на 1-м году жизни ребенка	22 (14,2)	270 (9,8)	1,5 (0,9–2,4)	0,076
Табакокурение родителей в настоящее время	28 (18,2)	287 (10,4)	1,8 (1,2–2,9)	0,002
Нарушения приема витамина D <sub>3</sub>	29 (18,8)	298 (10,8)	1,8 (1,2–2,8)	0,002
Астмоподобные симптомы	67 (43,5)	191 (6,9)	10,2 (7,2–14,5)	0,001
Симптомы атопического дерматита	59 (38,3)	255 (9,3)	6,0 (4,2–8,5)	0,001

*Примечание.* В анализе факторов риска не использовали данные о детях с симптомами АР (n = 315), родители которых отказались от участия в клинической части исследования (подтверждение АР с применением прик-теста и/или определением специфических IgE). АР — аллергический ринит.

*Note.* The analysis of risk factors did not include the data on children with AP symptoms (n = 315) whose parents refused to participate in the clinical part of the study (AP confirmation using a prick test and/or determining specific IgE). AP — allergic rhinitis.

**Таблица 3.** Результаты ранее опубликованных исследований распространенности аллергического ринита у детей дошкольного возраста  
**Table 3.** The results of previously published studies on the prevalence of allergic rhinitis in pre-school children

Источник	Страна	Возраст, лет	Метод исследования	Распространенность, %
[21]	Китай	3–6	Опросник ISAAC + ВВД <sup>1</sup>	10,8
[22]	Китай	3–5	Опросник <sup>2</sup>	14,9
[23]	Япония	3–6	Опросник ISAAC	50,7
[24]	Япония	3–5	Опросник ISAAC	17,8
[6]	Китай	3–5	Опросник ISAAC	42,5
[5]	Китай	3–6	Опросник	7,3
[7]	Корея	3–6	Опросник	20,8
[8]	Италия	3–5	Опросник	5,5
[9]	США	3–5	Опросник	13,7
[10]	Турция	3–6	Опросник ISAAC	13,4
[11]	Австралия	2–6	Опросник	8,3
[12]	Корея	3–7	Опросник ISAAC	17,3

*Примечание.* ВВД — врачебно-верифицированный диагноз. <sup>1</sup> — диагностика аллергического ринита выполнена на основании критериев ARIA (2008) [16], <sup>2</sup> — на основании результатов анкетирования родителей.

*Note.* ВВД — confirmed medical diagnosis. <sup>1</sup> — the diagnosis of allergic rhinitis is based on the ARIA criteria (2008) [16], <sup>2</sup> — based on the results of parents questioning.

с помощью опросников, а диагноз выставлялся на основании субъективной информации — положительных ответов родителей и/или опекунов, в результате чего полученные данные не всегда соответствуют истинной распространенности АР в изучаемой популяции. Лишь в одном исследовании после проведения скринингового этапа с помощью опросника диагноз АР был верифицирован врачами, что повышает достоверность

результатов исследования. По нашим данным, распространенность аллергического ринита среди дошкольников Алтайского края сопоставима с таковой в Китае [21], и это по результатам исследования, где диагноз был верифицирован врачами на основании критериев Международного консенсуса по аллергическому риниту и его влиянию на астму (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA), как это было сделано в нашей работе.

В исследованиях, где распространенность АР изучалась с помощью опросников, показатели были либо выше [22–24], либо ниже [5, 8, 11] полученных нами. Таким образом, различия могут быть связаны прежде всего с разными методами диагностики АР — на основании опросников или критериев ARIA, а также с возрастной неоднородностью детей и климатогеографическими особенностями стран.

Клинико-аллергологическая характеристика АР у детей дошкольного возраста Алтайского края сопоставима с данными ранее опубликованных зарубежных исследований. Так, по данным Y. Zhang и соавт. [22], легкое течение АР отмечалось почти у 60% детей. Кроме того, согласно результатам нашего исследования, наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии АР у дошкольников являются клещи домашней пыли, сенсibilизация к которым установлена в 67,5% случаев (чаще к клещу *D. pteronyssinus*). Подобные показатели сенсibilизации к клещам домашней пыли при АР у дошкольников получены W. Kong и соавт. [21] и С. Huang и соавт. [6]: сенсibilизация к клещу *D. pteronyssinus* выявлена в 67,5 и 69,3%, сенсibilизация к клещу *D. farina* — в 62,5 и 66,2% случаев соответственно.

Мы установили, что отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез, пассивное курение и нарушения приема витамина D<sub>3</sub> на первом году жизни повышают риск развития АР в дошкольном возрасте. Похожие результаты были получены и в ряде зарубежных исследований: так, мужской пол повышает риск развития АР в 1,8 раза [25]; аллергические заболевания у родителей повышают риск развития патологии у ребенка в дошкольном возрасте в 3 раза [26, 27], пассивное курение — в 1,2 раза [28, 29], дефицит витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови — в 1,6 [30] и 3,6 [31] раза.

#### **Ограничения исследования**

##### **Ограничения выборки**

В нашем исследовании не принимали участие дети, проживающие в сельской местности, в то время как, по литературным данным, распространенность аллергических заболеваний среди сельского и городского населения различна [32, 33]. Таким образом, остается неизвестной распространенность АР среди детей дошкольного возраста Алтайского края, проживающих в сельской местности. При проведении скрининга было выдано 5306 анкет, но только 3205 (60%) из них были включены в исследование, поскольку 2101 не были возвращены или были заполнены неверно, что также могло повлиять на полученные нами результаты. В исследовании не принимали участие неорганизованные дети. Согласно сведениям регионального Министерства образования и науки, детские дошкольные образовательные учреждения в 2015–2016 гг. не посещали 6% детей.

На результаты работы, вероятно, повлиял и отказ 55% родителей от участия их детей в клиническом этапе исследования.

#### **Ограничение методов исследования**

Оценка распространенности АР на скрининговом этапе проводилась с помощью наиболее часто используемого в зарубежных исследованиях опросника ISAAC, чувствительность которого, по данным литературы, варьирует от 42 до 74% [34, 35], а значит, истинная распространенность АР среди дошкольников может быть выше полученных нами значений.

#### **Ограничения дизайна исследования**

Одномоментный дизайн исследования не позволяет определить временную последовательность между воздействием изученных нами факторов риска и развитием АР, а следовательно, ограничивает возможность судить о причинно-следственных отношениях обнаруженных ассоциаций.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследование выявило высокую распространенность (10,6%) АР среди детей в возрасте 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края. При этом лишь около половины из них (48%) имели диагноз АР, ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии АР в дошкольном возрасте являются клещи домашней пыли, а факторами риска развития АР — отягощенный аллергологический семейный анамнез, мужской пол ребенка, пассивное курение, нарушения приема витамина D<sub>3</sub> на первом году жизни, наличие астмоподобных проявлений и симптомов атопического дерматита.

#### **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**

**Н. В. Шахова** <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

**Е. М. Камалтынова** <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

**Ю. Ф. Лобанов** <http://orcid.org/0000-0001-7801-0223>

**Т. С. Ардатова** <http://orcid.org/0000-0001-9486-4368>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
2. McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, et al. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(6):506–512. doi: 10.1111/j.1365-3016.2009.01057.x.
3. Schernhammer ES, Vutuc C, Waldhor T, Haidinger G. Time trends of the prevalence of asthma and allergic disease in Austrian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(2):125–131. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00597.x.
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123–148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.
5. Deng Q, Lu C, Yu Y, et al. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med*. 2016;121:67–73. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.016.
6. Huang C, Liu Y, Hu Y, et al. Updated Prevalences of asthma, allergy, and airway symptoms and a systematic review of trends over time for childhood asthma in Shanghai, China. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121577. doi: 10.1371/journal.pone.0121577.
7. Kim DH, Park YS, Jang HJ, et al. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):72–78. doi: 10.2500/ajra.2013.27.4317.
8. Indinnimeo L, Porta D, Forastiere F, et al. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: challenges to early intervention. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):308–319. doi: 10.1177/0394632016635656.
9. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spengel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2016;16:133–141. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
10. Bolat E, Arikoglu T, Sunqur MA, et al. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: a perspective from the Mediterranean coast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):362–368. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.002.
11. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):145–153.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.019.
12. Yoon J, Choi YJ, Lee E, et al. Allergic rhinitis in preschool children and the clinical utility of FeNO. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):314–321. doi: 10.4168/aaair.2017.9.4.314.
13. Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Желтова А.А., и др. Распространенность аллергического ринита у дошкольников Волгограда // *Российский аллергологический журнал*. — 2016. — № 3–2 — С. 30–31. [Sadchikova TL, Belan EB, Zheltova AA, et al. The prevalence of the allergic rhinitis in preschool children in Volgograd. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2016;(3–2):30–31. (In Russ.)]
14. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии (ISAAC) в России. Пособие для врачей. — М.; 1998. — 30 с. [Standartizirovannye epi-demiologicheskie issledovaniya allergicheskikh zabolevanii u detei. Adaptatsiya programmy «Mezhdunarodnoe issledovanie astmy i allergii (ISAAC) v Rossii. Posobie dlya vrachei. Moscow; 1998. 30 p. (In Russ.)]
15. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., и др. Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста // *Пульмонология*. — 2017. — Т. 27. — № 5 — С. 636–642. [Shahova NV, Kamaltnyova EM, Lobanov YuF, et al. Prevalence and risk factors of asthma-like symptoms and allergic rhinitis in preschool children. *Pul'monologiya (Moscow, Russia)*. 2017;27(5):636–642. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-636-642.
16. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86:8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
17. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test — European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3.
18. *Аллергический ринит. Клинические рекомендации* [интернет]. — М.; 2018. [Allergicheskii rinit. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по: [http://ncii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://ncii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Ссылка активна на 18.05.2018.
19. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma 2018 [updated 2018; cited 2018 Apr 18]. Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>.
20. Федорова О.С. *Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза*: Дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2010. — 264 с. [Fedorova OS. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika pishchevoi allergii u detei v mirovom ochage opistorkhoza*. [dissertation] Tomsk; 2010. 264 p. (In Russ.)] Доступно по <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-epidemiologicheskaya-harakteristika-pischevoy-allergii-u-detey-v-mirovom-ochage-opistorhoza>. Ссылка активна на 18.05.2018.
21. Kong WJ, Chen JJ, Zheng ZY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3–6-year-old children in Wuhan of China. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):869–874. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03206.x.
22. Zhang YM, Zhang J, Liu SL, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing. *Laryngoscope*. 2013;123(1):28–35. doi: 10.1002/lary.23573.
23. Shimotojo N. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Chiba City, Japan. Proceedings of the XXIV World Allergy Congress; 2015 Oct 14–17; Seoul, Korea. *World Allergy Organ J*. 2015; 9 Suppl 1:A376.
24. Okada Y, Kumagai H, Morikawa Y, Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol Int*. 2016;65(1):37–43. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.010.
25. Alm B, Goksor E, Thengilsdottir H, et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4 1/2 yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):398–404. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x.
26. Cho YM, Ryu SH, Choi MS, et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J Asthma*. 2014;51(4):373–379. doi: 10.3109/02770903.2013.876648.
27. Morais-Almeda M, Santos N, Pereira AM, et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. *Allergy*. 2013;68(10):1278–1288. doi: 10.1111/all.12221.
28. Thatcher JD, Gruziova O, Pershagen G, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014;134(3):428–234. doi: 10.1542/peds.2014-0427.
29. Peroni GD, Piacentini G, Alfonsi L, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic disease and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1349–1354. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01766.x.
30. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, et al. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: an emerging public health problem. *J Family Community Med*. 2014;21(3):154–161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.
31. Yoon SH, Kim JY, Kim YH, et al. Association between the serum 25-hydroxyvitamin D level and allergic rhinitis in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2016;4(6):423–428. doi: 10.4168/aard.2016.4.6.423.
32. Lee SY, Kwon JW, Seo JH, et al. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(2):168–174. doi: 10.1159/000330820.
33. Hajavi J, Tolide-ie HR, Rastgoie Chavoshlu S, et al. Do rural and urban children have different prevalence of allergic disorders in Gonabad? *Horizon Med Sci*. 2012;18(2):21–26.
34. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(2):75–82. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00147.x.
35. Kim H, Levin L, LeMasters GK, et al. Validating childhood symptoms with physician-diagnosed allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):228–231. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.004.

Т.В. Турти<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Бокучава<sup>1</sup>, А.С. Илларионов<sup>2</sup>, А.Г. Селиванова<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Случай раннего развития атопического дерматита у ребенка на грудном вскармливании

## Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом организации и проведения научно-исследовательских работ и клинических исследований НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-45, e-mail: turti@nczd.ru

Статья поступила: 28.05.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

**Обоснование.** Раннее (в первые месяцы жизни) формирование атопического статуса и развитие аллергии — не редкие в практике педиатра патологические состояния, требующие достаточно изученных и методически обоснованных мероприятий по организации первичной/вторичной профилактики. **Описание клинического случая.** Родители обратились с жалобами на распространенные высыпания на коже и беспокойный ночной сон у ребенка с двухмесячного возраста. Отягощенный аллергологический анамнез ребенка прослеживался по женской линии (пищевая аллергия у матери, сестры, бабушки по материнской линии). Перинатальный период осложнен острой респираторной инфекцией в III триместре, а также алиментарными предпочтениями матери (потребление козьего и цельного коровьего молока). Позднее (на 5-е сут жизни) прикладывание к груди, вскармливание смесью на основе белка коровьего молока, проживание рядом с промышленным предприятием, предпочтение продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом матерью не только в период беременности, но и грудного вскармливания, вероятно, стали причиной раннего формирования атопического статуса — сухости кожи, распространенных высыпаний в виде папул, микровезикул на коже щек, бедер, голеней, следов расчесов, серозно-кровянистых корочек, выявленных объективно при поступлении в стационар. Оценка по шкале SCORAD соответствовала тяжелому течению атопического дерматита. Технолога ИммуноСАР выявила высокие титры антител к ряду продуктов, в том числе белкам коровьего молока и куриного яйца. На основании результатов исследований ребенку разработан лечебный рацион, нацеленный на вторичную профилактику аллергических болезней, в том числе респираторной аллергии. **Заключение.** Описан случай раннего (с 2 мес) формирования атопического статуса с развитием атопического дерматита, вызванного поливалентной пищевой сенсибилизацией. Ребенку назначен лечебный рацион, содержащий продукты с низким сенсибилизирующим потенциалом. Ожидается, что такой рацион предупредит прогрессирование аллергической болезни.

**Ключевые слова:** новорожденный, младенец, пищевая аллергия, высокий риск, профилактика, иммуногенность, прикорм, клинический случай.

**(Для цитирования:** Турти Т.В., Бокучава Е.Г., Илларионов А.С., Селиванова А.Г. Случай раннего развития атопического дерматита у ребенка на грудном вскармливании. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 244–249. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1894)

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность аллергических болезней и бронхиальной астмы увеличивается во всем мире: около 300 млн человек страдают от бронхиальной астмы, от 200 до 250 млн — от пищевой аллергии, 1/10 населения — от аллергии на лекарства, 400 млн — от аллергического ринита [1]. Формирование атопического статуса может начинаться уже внутриутробно. Контактная среда обитания ребенка знакомится как со стандартным физиологическим набором антигенов, так и с антигенами — потенциальными индукторами аллергии. При нормальном течении беременности формируется состояние толерантности к ним, однако такой контакт может служить и пусковым фактором к специфической повышенной чувствительности [2]. По нашему мнению, пищевые антигены, присутствующие в перинатальном периоде жизни ребенка, могут служить для него существенным сенсибилизирующим фактором.

В настоящее время нередко диагноз аллергии устанавливается уже на первом году жизни. И манифестирует аллергия чаще всего с пищевой сенсибилизацией. Использование рационального питания, направленного на формирование физиологического иммунного ответа, может способствовать профилактике аллергии у детей из группы риска [3]. В последующем по мере роста и развития пациент может иметь несколько аллергических болезней, поэтому требуется более глубокое понимание основных причин формирования атопического статуса, возможностей комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике аллергических болезней как среди педиатров, так и врачей-специалистов.

**Цель описания данного клинического случая** — продемонстрировать возможные причины раннего формирования атопического статуса и аллергической болезни, а также весь потенциал современной диагностики, первичной/вторичной профилактики и лечения аллергии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик Б., 4 мес жизни, проживает в Москве; обращение родителей во ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей) первичное. Основные жалобы: распространенные кожные высыпания, кожный зуд, беспокойный ночной сон.

**Анамнез болезни.** Вскармливание грудное до 3,5 мес. В первые 2 мес после родов мать имела алиментарные предпочтения в виде цельного коровьего молока (в сутки употребляла до 500 мл). В 2 мес жизни у ребенка появились первые аллергические высыпания на коже с дальнейшим прогрессированием. В 3,5 мес ребенок по рекомендации педиатра был переведен на искусственное вскармливание смесью на основе гидролизата казеина. Выставлен клинический диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение». Дважды находился на стационарном лечении. Получал преднизолон *per os* по 2,5 мг 2 раза/сут с постепенной отменой, а также местное лечение. При поступлении получал смесь на основе высокогидролизованного казеина.

Аллергический анамнез семьи отягощен: пищевая аллергия у матери, сестры ребенка, бабушки по материнской линии.

**Анамнез жизни.** Матери 31 год; отцу — 33, страдает первичной лактазной недостаточностью. Проживают рядом с промышленным производством. Ребенок от второй беременности. Первая беременность закончилась нормальными родами, девочка 5 лет, страдает атопическим дерматитом. Настоящая беременность протекала в первом и втором триместрах без особенностей, в третьем триместре имели место острая респираторная инфекция, пуплит без повышения температуры, хроническая гипоксия плода. В период беременности отмече-

ны алиментарные предпочтения: кофе, цельное коровье молоко до 500 мл/сут, козье молоко (объем неизвестен), продукты на их основе, соки промышленного производства. Общая прибавка веса за беременность составила 14 кг. Роды в срок, олоплодные воды зеленого цвета. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Масса тела ребенка при рождении 3600 г, длина тела 53 см. Состояние после рождения удовлетворительное. В родильном доме вскармливание смесью на основе белка коровьего молока. К груди приложен на 5-е сут жизни по состоянию здоровья матери.

### Физикальная диагностика

Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Эмоциональный тонус снижен. Легко возбудим, беспокоит кожный зуд. Пониженного питания, масса тела 5570 г (ниже 25-го перцентиля), длина тела 60 см (ниже 25-го перцентиля), окружность груди 45 см. Кожный покров бледно-розового цвета, очень сухой, с «мраморным рисунком». Папулезные высыпания, эксфолиации на коже туловища, конечностях. В области околоногтевых валиков кистей рук гиперемия с явлениями отека, геморрагические корочки; в области голеней большие участки гиперемии, инфильтрации, шелушения. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Оценка по шкале SCORAD 59 баллов. Тургор тканей снижен. Зев не гиперемирован. Лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание несколько затруднено. Одышки нет, частота дыхания 36/мин. Перкуторно определяется ясный легочной звук. Аускультативно: в легких дыхание проводится во все отделы, пуэрильное с жестким оттенком, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Выслушивается нежный систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений 134/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул

Tatiana V. Turti<sup>1, 2</sup>, Ekaterina G. Bokuchava<sup>1</sup>, Alexey S. Illarionov<sup>2</sup>, Anastasiya G. Selivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## A Case of the Early Development of Atopic Dermatitis in a Nursing Infant

**Background.** The early (in the first months of life) formation of atopic status and the development of allergies are not uncommon pathological conditions in a pediatrician's practice, requiring sufficiently studied and theoretically grounded measures for the organization of primary/secondary prevention. **Case Report.** The parents visited a doctor with complaints of widespread skin rashes and troubled night sleep in a child from the age of two months. A burdened history of allergies of the child was traced through the female lineage (food allergy in the mother, maternal sister and grandmother). The perinatal period is complicated by acute respiratory infection in the third trimester and by maternal nutritional preferences (consumption of goat's and whole cow's milk). The delayed (on the 5th day of life) breastfeeding initiation, feeding with cow's milk-based formula, living next to an industrial enterprise, maternal choices of products with a high sensitizing potential not only during pregnancy but also during breastfeeding probably caused the early formation of atopic status — dry skin, widespread papular rash, microvesicles on the cheeks, hips, shins, scratching traces, serous-bloody crusts objectively defined at admission. The SCORAD scores corresponded to severe atopic dermatitis. The ImmunoCAP technology revealed high antibody titres to a number of products, including cow's milk and chicken egg proteins. Based on the findings, a therapeutic diet aimed at secondary prevention of allergic diseases, including respiratory allergies, was developed for the child. **Conclusion.** A case of the early (from 2 months) formation of atopic status with the development of atopic dermatitis caused by polyvalent food sensitization is described. A therapeutic diet containing products with a low sensitizing potential was prescribed for the child. The suggested therapy including the diet should prevent the progression of an allergic disease.

**Key words:** newborn, infant, food allergy, high risk, prevention, immunogenicity, complementary feeding, clinical case.

(For citation: Turti Tatiana V., Bokuchava Ekaterina G., Illarionov Alexey S., Selivanova Anastasiya G. A Case of the Early Development of Atopic Dermatitis in a Nursing Infant. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 244–249. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1894)

1 раз в день, разжиженный. Мочеиспускание не нарушено. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу, яички в мошонке. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

### Предварительный диагноз

Атопический дерматит. Пищевая аллергия?

### Диагностические процедуры

Лабораторные исследования выполнены в отделе инструментальной диагностики НМИЦ здоровья детей.

**Таблица 1.** Уровень специфических IgE в сыворотке крови ребенка Б. в возрасте 4 мес жизни с кожными проявлениями аллергии

**Table 1.** The blood serum level of specific IgE of the child B. aged 4 months with cutaneous manifestations of allergy

Аллергены	slgE, кЕ/л	Класс
Казеин	21,3	IV
α-Лактальбумин	0,09	-
β-Лактоглобулин	0,23	-
Коровье молоко	24,7	IV
Козье молоко	56,4	V
Говядина	0,08	-
Кролик	0,02	-
Индейка	0,03	-
Курица	0,05	-
Гречиха	0,33	-
Яблоко	0,02	-
Кукуруза	0,05	-
Рис	0,04	-
Овес	2,8	II
Картофель	24,2	IV
Свинина	0,07	-
Груша	0,09	-
Яйцо белок	28,9	IV
Яйцо желток	3,1	II
Брокколи	0,05	-

**Таблица 2.** Референсные значения содержания специфических IgE в сыворотке крови

**Table 2.** Reference values for the blood serum level of specific IgE

Класс	Уровень slgE	slgE, кЕ/л	Условные обозначения
0	Недетектируемый	-	-
I	Низкий	0,35–0,7	±
II	Средний	0,7–3,5	+
III	Умеренно высокий	3,5–17,5	++
IV	Высокий	17,5–50	+++
V	Очень высокий	50–100	++++
VI	Предельно высокий	> 100	+++++

### Общий анализ крови

Гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $16,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты 42,1%, нейтрофилы 46,3%, моноциты 8,6%, эозинофилы 3%, тромбоциты  $956 \times 10^9$ /л, СОЭ 2 мм/ч.

### Результаты иммунологических исследований

Общий IgE 517 кЕ/л (норма до 1 года 0–15 кЕ/л).

Исследование методом ImmunoCAP: тест на наличие атопии у ребенка до 4 лет Phadiatop infant (Фадиатоп инфант) положительный. Выявлены специфические иммуноглобулины (slgE) класса E: II класса — к желтку куриного яйца, овсу, IV класса — к молоку коровьему, казеину, белку куриного яйца, картофелю, V класса — к молоку козьему (табл. 1, 2). Специфические IgE к смесям аллергенов домашней пыли, грибковых аллергенов, пыльцы сорных трав, пыльцы деревьев (ольха, береза, лещина), пищевым аллергенам (говядина, свинина, курица, кролик, индейка, гречиха, рис, кукуруза, яблоко, груша, брокколи) не выявлены.

Учитывая существующий риск развития респираторной аллергии, в лаборатории функциональной диагностики НМИЦ здоровья детей проведено исследование функций внешнего дыхания. Выполнена флоуметрия спокойного дыхания в состоянии естественного сна (Tidal Breathing Analysis) с использованием педиатрического модуля BabyBodyS в составе программно-аппаратного комплекса MasterScreen (Jaeger/CareFusion, Германия) (табл. 3). Заключение: на фоне удлинения выдоха выявлено снижение дыхательного индекса  $tl/tE$  — 0,52–0,58; частота дыхания 28/мин. Время пиковой скорости в процентном соотношении от полного времени выдоха в пределах нормы ( $tPEF\%tE$  — 23–30; рекомендуемая норма — > 20). Полученные данные расцениваются как признаки экспираторного сужения на уровне верхних дыхательных путей (состояние после острой респираторной инфекции, перенесенной ребенком 1 нед назад).

### Клинический диагноз

Основной: L20.8 Атопический дерматит с пищевой сенсibilизацией. Младенческий период, обострение, эритематозно-сквамозная форма, распространенный процесс, тяжелое течение.

Сопутствующий: Острый ринит. Риск развития респираторной аллергии.

### Медицинские рекомендации

**Искусственное вскармливание.** Смесь на основе высокогидролизированных сывороточных белков.

Рекомендовано введение прикорма в период окна толерантности в возрасте 4–6 мес жизни. Учитывая дефицит массы тела, введение прикорма может быть начато с безмолочной гипоаллергенной каши, например кукурузной. Овощное пюре (кабачок, цветная капуста, брокколи, тыква) ввести с 4,5 мес, мясное пюре (индейка, кролик) — с 6 мес, фруктовое пюре (яблоко, груша, слива) — с 5–5,5 мес. Продукты вводить по одному, начиная с небольшого количества, постепенно доводя до положенного объема [8]. Рекомендовано ведение пищевого дневника.

**Медикаментозное лечение.** С учетом периодов обострения в качестве стартовой терапии рекомендованы местные глюкокортикостероиды: например, мазь метилпреднизолона ацепонат наносить тонким слоем на пораженную поверхность 1 раз/сут; увлажняющие и смягчающие средства [9].

Для купирования симптомов атопического дерматита, а также с целью профилактики сенсibilизации

**Таблица 3.** Результаты флоуметрии при спокойном дыхании у ребенка Б. в возрасте 4 мес жизни с кожными проявлениями аллергии в состоянии естественного сна

**Table 3.** Flowmetry results with quiet breathing in the child B. aged 4 months with cutaneous manifestations of allergy during natural sleep

Показатели	Ребенок Б.	Норма
Объем дыхания (Tidal volume), мл	58,5–63,1	52,4–59,0 [4]
Частота дыхания (Respiration rate, RR), в мин	28–30	26–40 [5]
Время вдоха (Time ins.), сек	0,61–0,63	0,70–0,74 [4]
Время выдоха (Time exp.), сек	1,09–1,10	0,98–1,08 [4]
Общее время дыхательного цикла (Tb. time), сек	1,56–1,74	1,68–1,82 [4]
Соотношение времени вдоха/выдоха (tI/tE)	0,52–0,58	0,62–0,85 [6]
Время пиковой скорости выдоха (tPTEF), сек	0,23–0,26	0,25–0,31 [4]
tPTEF%tE, %	23–30	21, 4–34,1 [6, 7]
Пиковый объем выдоха (VePTEF), мл	15,7–16,4	14,5–17,3 [4]
VePTEF%VE, %	27,3–29,0	26,4–29,4 [4]

*Примечание.* tPTEF%tE — время пиковой скорости в % от полного времени выдоха, VePEF%Ve — пиковый объем выдоха в % от полного объема выдоха.

*Note.* tPTEF%tE — time to reach peak tidal expiratory flow as a proportion of total expiratory time, VePEF%Ve — peak expiratory volume as a proportion of total expiratory volume.

к другим пищевым и пыльцевым аллергенам рекомендовано долгосрочное лечение с использованием блокатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов цетиризина с 6 месяцев [10].

**Консультации специалистов:** аллерголог, дерматолог, диетолог.

#### Динамика и исходы

На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось: значительно уменьшились распространенность и выраженность кожных высыпаний, нормализовался сон. Родители пациента выполняли рекомендации врача, заполняли пищевой дневник при введении новых продуктов прикорма, которые переносились в основном хорошо. Появление немногочисленных папулезных высыпаний на коже щек отмечено лишь на введении безмолочной гречневой каши. К 6 мес жизни высыпания практически исчезли. На протяжении следующего года жизни отмечались единичные папулезные аллергические элементы на коже конеч-

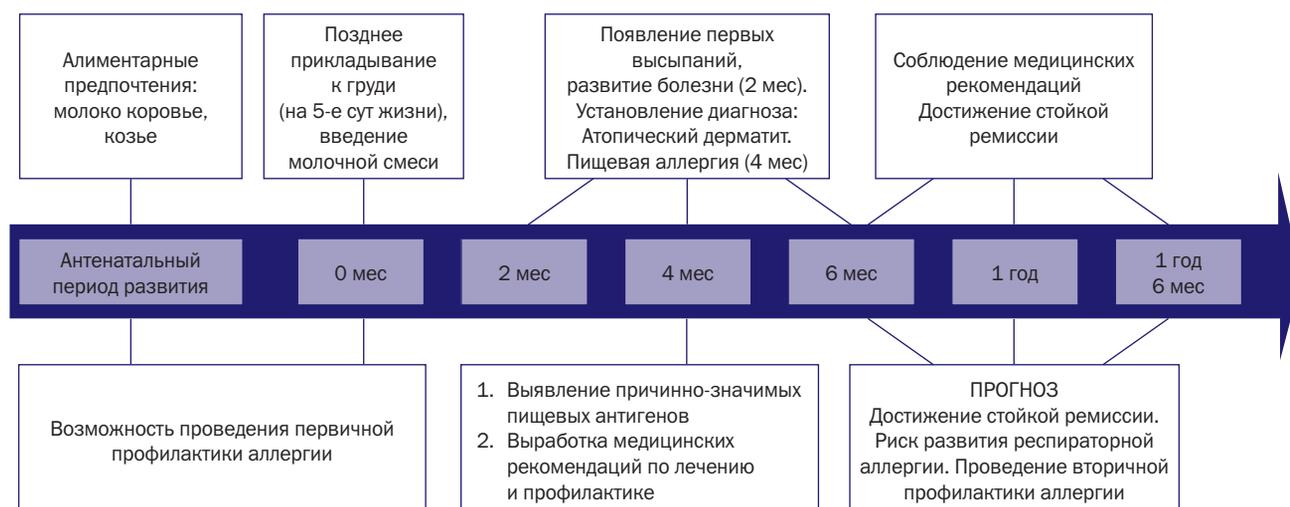
ностей, спины. Наблюдался врачом-педиатром, аллергологом-иммунологом. В возрасте 1 года 7 мес ребенку по заключению врача-аллерголога установлен диагноз: «Атопический дерматит, период ремиссии. Пищевая аллергия». Рекомендованы гипоаллергенная диета, местно — увлажняющие и смягчающие средства, цетиризин в возрастной дозировке при обострении, наблюдение аллергологом.

#### Прогноз

Прогноз для здоровья: учитывая, что атопический статус пациента сформировался, развилась аллергическая болезнь — атопический дерматит, терапевтической целью является достижение стойкой ремиссии. Существует риск развития респираторной аллергии в дальнейшем, в связи с чем необходима вторичная профилактика аллергии, а именно: использование в рационе продуктов с низким сенсibiliзирующим потенциалом, пролонгированная медикаментозная терапия цетиризином (рис.).

**Рис.** Временная шкала: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз для пациента Б.

**Fig.** A timeline: chronology of the disease progression, key events and prognosis for patient B.



### Мнение пациента

Причиной обращения матери пациента в НМИЦ здоровья детей послужило отсутствие эффекта от данных врачами ранее медицинских рекомендаций: отлучение от груди, вскармливание смесью на основе высокогидролизованного казеина.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует раннее формирование атопического статуса и развития аллергии у ребенка первых месяцев жизни. По нашему мнению, наиболее вероятными причинами раннего формирования атопического статуса были отягощенный аллергологический анамнез, проживание рядом с промышленным предприятием, предпочтения продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом матерью в периоды беременности и кормления грудью [10–12], позднее прикладывание к груди в родильном доме [9, 10]. Несмотря на исключительно грудное вскармливание, у ребенка развились выраженные кожные симптомы аллергии. В 3,5 мес была назначена элиминационная диета: исключено грудное молоко и назначена смесь на основе гидролизата казеина. Тем не менее эта диета успеха не имела, что, возможно, связано с остаточной аллергенностью расщепленного казеина [13].

Некоторые проведенные ранее исследования указывают на то, что соблюдение гипоаллергенной диеты в период беременности и лактации не ведет к ощутимому профилактическому эффекту, но может снизить пищевую ценность грудного молока и привести к дефициту нутриентов, получаемых ребенком [10]. В то же время имеются данные, что рацион беременной и кормящей женщины влияет на формирование аллергии у ребенка [14]. Поэтому для проведения эффективной первичной профилактики аллергии женщинам с аллергической болезнью следует рекомендовать рацион, разработанный в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» [15], сбалансированный по нутриентам, энергии, но с исключением высокоаллергенных продуктов [10]. Важным остается положение о раннем прикладывании ребенка к груди матери, что значительно способствует правильному формированию кишечного микробиома, представляющего собой важный фактор становления состояния толерантности [16, 17].

В смесях на основе высокогидролизованых сывороточных белков и казеина может присутствовать остаточная аллергенность [13], поэтому при выборе лечебного продукта следует учитывать результаты иммунологического исследования (наличие sIgE). В нашем случае выявлена сенсибилизация к казеину (IV класс).

В описанном клиническом случае на момент обращения в НМИЦ здоровья детей аллергия уже сформировалась. Ребенку в 4 мес жизни был установлен диагноз атопического дерматита, причинами развития которого были заподозрены в первую очередь пищевые антигены, получаемые с молоком матери. Поэтому следующим важным шагом было назначение правильного питания. До обращения в НМИЦ здоровья детей ребенок был переведен на искусственное вскармливание смесью на основе высокогидролизованного казеина. Отсутствие улучшения в состоянии, по нашему мнению, было связано с неправильно подобранной лечебной смесью, что подтверждалось выраженной невосприимчивостью белка коровьего молока — казеина, обнаруженной методом ImmunoCap. Согласно современным данным, в смеси на основе высокогидролизованного казеина может

сохраняться остаточная IgE-реактивность [13], которая и поддерживает аллергическое воспаление. Назначение смеси на основе глубокого гидролиза сывороточных белков привело к улучшению состояния ребенка, что также согласуется с зарубежными данными [13, 18, 19].

Крайне важными для определения тактики ведения пациента являются лабораторная и инструментальная диагностика. С помощью иммунологического метода ImmunoCap, обладающего высокой чувствительностью, выявлены причинно-значимые пищевые антигены (казеин, белок коровьего молока, козье молоко, картофель, яйцо белок, яйцо желток, овес) [11]. Определены продукты, не вызывающие образование специфических IgE антител у ребенка: сывороточные белки коровьего молока, говядина, свинина, курица, кролик, индейка, гречиха, рис, кукуруза, яблоко, груша, брокколи.

Опираясь на клинический опыт, учитывая снижение показателей физического развития, наличие аллергии, данные иммунологического обследования, анализа показателей внешнего дыхания в состоянии естественного сна, ребенку рекомендовано введение продуктов прикорма с низким сенсибилизирующим потенциалом. Рацион, содержащий гипоаллергенные продукты, является лечебным и, по нашему мнению, служит вторичной профилактикой респираторной аллергии в дальнейшем, что согласуется с современными литературными данными [20]. Существуют зарубежные рекомендации, позволяющие введение потенциально аллергенных продуктов прикорма детям с пищевой аллергией в возрасте 4–6 мес жизни [21, 22]. С нашей точки зрения, введение высокоаллергенных продуктов в рацион ребенка с поливалентной пищевой сенсибилизацией, большого атопическим дерматитом, нецелесообразно.

Имеются научные данные, что длительная терапия антигистаминным препаратом (цетиризин) может способствовать снижению риска возникновения сенсибилизации к новым пищевым и пыльцевым аллергенам и профилактике дальнейшего прогрессирования аллергической болезни [23].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае у ребенка 4 мес жизни зарегистрировано раннее формирование атопического статуса с развитием аллергической болезни (атопический дерматит, обусловленный поливалентной пищевой сенсибилизацией). Использование современных данных о возможностях первичной и вторичной профилактики аллергических болезней может способствовать уменьшению риска их развития, достижению ремиссии атопического дерматита, профилактике респираторной аллергии у ребенка. С учетом данных современной научной литературы, а также полученных результатов обследования (выявлена поливалентная пищевая сенсибилизация) считаем целесообразным назначить ребенку лечебный рацион на основе продуктов, обладающих низким сенсибилизирующим потенциалом, а именно: смесь на основе гидролизата сывороточных белков, продукты прикорма — безмолочные каши (рисовая, гречневая, кукурузная), овощные пюре (брокколи, тыква, цветная капуста, кабачок), мясное пюре (индейка, кролик), фруктовое пюре (яблоко, груша, слива).

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента не было получено письменного информированного согласия на публикацию его истории болезни и изображений в медицинском журнале по причине отсутствия связи. Представленные данные обезличены.

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность сотрудникам отделения инструментальной диагностики М.А. Сновской и В.В. Алтунину за участие в исследовании на этапе установления диагноза пациенту.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «ПРОГРЕСС».

## FINANCING SOURCE

The article has been published with the financial support of PROGRESS JSC.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Т.В. Турти** — получение исследовательских грантов от АО «ПРОГРЕСС».

**Е.Г. Бокучава, А.Г. Селиванова** — получение исследовательского гранта от АО «ПРОГРЕСС».

**А.С. Илларионов** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Tatiana V. Turti** — receiving research grants from PROGRESS JSC.

**Ekaterina G. Bokuchava, Anastasiya G. Selivanova** — receiving a research grant from PROGRESS JSC.

**Alexey S. Illarionov** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Т.В. Турти** <http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12.
2. Hagendorens MM, Ebo DG, Bridts CH, et al. Prenatal exposure to house dust mite allergen (Der p 1), cord blood T cell phenotype and cytokine production and atopic dermatitis during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* — 2004;15(4):308–315. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00169.x.
3. Elenberg Y, Shaoul R. The role of infant nutrition in the prevention of future disease. *Front Pediatr.* 2014;2:73. doi: 10.3389/fped.2014.00073.
4. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В., и др. Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. Методические рекомендации. — М.: ПедиатрЪ; 2012. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Davydova IV, et al. *Floumetriya spokojnogo dykhaniya u detei pervogo goda zhizni.* Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Peditr; 2012. (In Russ).]
5. Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L. Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1994; 94(3):350–355.
6. Frey U, Stocks J, Coates A, et al. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. The European Respiratory Society/American Thoracic Society task force on standards for infant respiratory function testing. *Eur Respir J.* 2000;16(4):731–740. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16n28.x.
7. Stocks J, Sly P, Tepper RS, et al. *Infant respiratory function testing.* New York, NY: Wiley-Liss; 1996. 364 p.
8. Макарова С.Г. Практические рекомендации по введению прикорма // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т. 12. — № 6 — С. 697–704. [Makarova SG. Practical recommendations on supplemental feeding introduction. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(6):697–704. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i6.1495.
9. Клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. — М.; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. *Atopicheskii dermatit u detei.* Moscow; 2016. (In Russ).]
10. Аллергология и иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.; 2018. — 492 с. [Allergologiya i immunologiya. Ed by A.A. Baranov, R.M. Khaïtov. Moscow; 2018. 492 p. (In Russ).]
11. Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Peditr; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
12. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией // *Вопросы современной педиатрии.* — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 70–77. [Novik GA. Strategy of food tolerance development in children with food allergy. *Current pediatrics.* 2015;14(1):70–77. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1265.
13. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy.* 2017;72(3):416–424. doi: 10.1111/all.12992.
14. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):724–733. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.
15. Рекомендуемые нормы лечебного питания (среднесуточные наборы основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих женщин в родильных домах (отделениях) и детей различных возрастных групп в детских больницах (отделениях) Российской Федерации. Методические рекомендации. — М.; 2017. [Rekomenduemye normy lechebnogo pitaniya (srednesutochnye nabory osnovnykh pishchevykh produktov) dlya beremennykh i kormyashchikh zhenshchin v rodil'nykh domakh (otdeleniyakh) i detei razlichnykh vozrastnykh grupp v detskikh bol'nitsakh (otdeleniyakh) Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 2017. (In Russ).]
16. Nieto A, Wahn U, Bufe A, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):516–533. doi: 10.1111/pai.12272.
17. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 270–282. [Makarova SG, Broeva MI. Different factors influencing early stages of intestine microbiota formation. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(3):270–282. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1577.
18. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3):CD003664. doi: 10.1002/14651858.CD003664.pub4.
19. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
20. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy.* 2016;71(1): 77–89. doi: 10.1111/all.12784.
21. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):17–27. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.033.
22. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590–601. doi: 10.1111/all.12398.
23. Ciprandi G, Frati F, Marcucci F, et al. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitisations in allergic children: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2003;35(6):208–211.

DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1895

В.А. Айсина, А.А. Букш, Л.М. Кузенкова, О.В. Кожевникова, В.В. Лебедев, А.А. Газарян, Т.В. Подклетнова, С.Г. Попович

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Эпилепсия у детей с мукополисахаридозом: эпидемиология и клинико-электроэнцефалографические особенности

## Контактная информация:

Айсина Виктория Александровна, врач функциональной диагностики НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: drvika68@gmail.com

Статья поступила: 28.05.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Представлены современные данные о причинах возникновения и прогрессирования эпилепсии у пациентов с различными типами мукополисахаридоза. Обсуждается динамика электроэнцефалографических изменений с возрастом и в связи с прогрессированием заболевания.

**Ключевые слова:** дети, орфанные заболевания, мукополисахаридоз, эпилепсия, диагностика, электроэнцефалография, видео-ЭЭГ мониторинг.

(Для цитирования: Айсина В. А., Букш А. А., Кузенкова Л. М., Кожевникова О. В., Лебедев В. В., Газарян А. А., Подклетнова Т. В., Попович С. Г. Эпилепсия у детей с мукополисахаридозом: эпидемиология и клинико-электроэнцефалографические особенности. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 250–253. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1895)

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СТРУКТУРА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Мукополисахаридозы (МПС) являются самой распространенной группой наследственных заболеваний обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления [1]. В основе заболевания лежит недостаточность лизосомальных ферментов, приводящая к нарушению катаболизма гликозаминогликанов. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, приводит к ранней инвалидизации с высоким риском летального исхода [2]. Патологические изменения возникают вследствие генетических дефектов метаболизма гликозаминогликанов с последующим накоплением в соединительной ткани хондроитинсульфата В и/или гепарансульфата [2, 3].

Известно несколько типов МПС, выделяемых в зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики [2]. Все типы МПС относятся к группе орфанных болезней. Их распространенность настолько низка, что до сих пор не накоплено достаточного опыта по профилактике этих заболеваний и лечению таких больных с целью повышения их качества жизни и снижения летальности. Частота выявления МПС в разных исследованиях сильно варьирует. Так, по разным данным, заболеваемость МПС I типа (МПС I; синдром Гурлера–Шейе) может составлять от 1:84 000 до 1:70 000 новорожденных, МПС II (синдром Хантера) — от 1:149 000 до 1:92 000, МПС III — от 1:40 000 до 1:100 000, МПС VI (синдром Марото–Лами) — от 1:235 000 до 1:666 000 [4, 5].

Victoriya A. Aysina, Aleksandr A. Buksh, Ludmila M. Kuzenkova, Olga V. Kozhevnikova, Vladislav V. Lebedev, Andrey A. Gazaryan, Tatyana V. Podkletnova, Sofiya G. Popovich

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

## Epilepsy in Children with Mucopolysaccharidosis: Epidemiology, Clinical and Electroencephalographic Features

The current knowledge of the causes and progression of epilepsy in patients with different types of mucopolysaccharidosis are presented. The article discusses the dynamics of electroencephalographic changes with age and in connection with the disease progression.

**Key words:** children, orphan diseases, mucopolysaccharidosis, epilepsy, diagnosis, electroencephalography, video-EEG monitoring.

(For citation: Aysina Victoriya A., Buksh Aleksandr A., Kuzenkova Ludmila M., Kozhevnikova Olga V., Lebedev Vladislav V., Gazaryan Andrey A., Podkletnova Tatyana V., Popovich Sofiya G. Epilepsy in Children with Mucopolysaccharidosis: Epidemiology, Clinical and Electroencephalographic Features. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 250–253. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1895)

## НЕЙРОПАТОГЕНЕЗ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Нейродегенеративное течение заболевания наиболее характерно для тяжелых форм МПС I и II и всех форм МПС III [6]. При этом отмечается постепенное развитие когнитивных нарушений, изменение поведения, а также сокращение продолжительности жизни [3, 4, 6]. При всех нейропатических типах МПС нарушен метаболизм гепаран-сульфата [6]. Исследования, проведенные на животных с МПС I, IIIA и IIIB, показали аномальное развитие нейронов и, в частности, прогрессирующее истончение их миелиновой оболочки, увеличение количества лизосом, дистрофию аксонов [7]. Более того, считается, что ведущую роль в нейропатогенезе МПС играет гибель нейронов [6]. Вопрос обратимости клеточного повреждения при МПС остается открытым.

Накопление гликозаминогликанов в ткани мозга, в частности гепаран-сульфата, вызывает воспаление, изменение нейрональной передачи и гибель нейронов [8–10], что приводит к таким неврологическим проявлениям, как нарушение познавательной деятельности, поведения, а также эпилептическим приступам [11, 12]. Кроме того, неврологическая симптоматика может возникнуть вторично за счет компрессии спинного мозга, вызванной прогрессирующим стенозом позвоночного канала по причине накопления гликозаминогликанов позади зубовидного отростка, повышения внутричерепного давления, и формирования гидроцефалии и синдрома запястного канала [11–13]. На примере больных с МПС II было показано, что возникновение судорог тесно связано со скоростью прогрессирования нейродегенеративного процесса в центральной нервной системе [14].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАХ

Эпилепсия диагностируется примерно у 30% больных с МПС [15, 16], хотя значения этого показателя в разных исследованиях сильно варьируют. Кроме того, в некоторых случаях судороги возникают вследствие повышенного внутричерепного давления, вентрикуломегалии [15–17]. В работах зарубежных [14, 15, 17], а также российских авторов показано [6, 16], что самая высокая доля больных с эпилепсией наблюдается при нейропатических типах МПС II и III. По данным международных и отечественных исследователей, среди больных МПС II распространенность эпилепсии колеблется в диапазоне от 13 до 34% [17–19], с более высоким процентом (от 28 до 63%) у больных с нейропатическим фенотипом [20–22]; средний возраст появления эпилептических приступов — ~10 лет [16–18]. По данным I. Young и соавт., при ненейропатическом типе МПС II эпилепсия была диагностирована в 3% случаев [20, 21].

Пациенты с МПС III, характеризующегося поражением центральной нервной системы [18], имеют самый высокий показатель распространенности эпилепсии — от 26 до 52% [20, 21, 23]. Распространенность существенно отличается среди четырех подтипов МПС III, но более ранний дебют эпилепсии был установлен у больных МПС IIIa [24]. Известно также, что частота эпилептических приступов увеличивается с прогрессированием нейрокогнитивных нарушений [6, 25]. Кроме того, выявлена аггравация приступов при нарушениях сна и уменьшении продолжительности ночного сна [26].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАХ

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся повторными, преимуще-

ственно непровоцируемыми приступами, с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, психических и мыслительных функций, возникающих вследствие формирования чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга [27]. В настоящее время Международная противозепилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) предложила новое определение понятия «эпилепсия»: это «хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью провоцировать проявления в виде эпилептических приступов с нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями. Определение эпилепсии требует возникновения хотя бы одного эпилептического приступа» [28].

Все приступы эпилепсии подразделяют на фокальные и генерализованные. Фокальный эпилептический приступ определяют как исходящий из какой-либо области нейрональных сетей эпизод импульсной активности, ограниченный одним полушарием; эта зона может быть локальной или занимать большую площадь. Возможны распространение на соседние зоны или переход на контралатеральное полушарие [29]. Генерализованный эпилептический приступ определяется как приступ импульсной активности, исходящий из некоторой области головного мозга, с быстрым распространением и билатеральным захватом нейрональных сетей. Двусторонние нейрональные сети могут вовлекать в процесс как корковые, так и подкорковые структуры, но не обязательно всю кору [29]. В проекте новой рабочей классификации эпилептических приступов, представленном ILAE [30], выделены следующие типы эпилептических приступов:

- 1) с фокальным началом:
  - моторные (с двигательным началом): с автоматизмами, тонические, атонические, миоклонические, клонические, эпилептические спазмы, гиперкинетические;
  - немоторные (без двигательного начала): сенсорные, когнитивные, эмоциональные, вегетативные, с остановкой активности;
- 2) с генерализованным началом:
  - моторные (с двигательным началом): тонико-клонические, тонические, атонические, миоклонические, миоклонически-атонические, клонические, миоклонико-тонико-клонические, эпилептические спазмы;
  - немоторные (абсансы): типичные, атипичные, миоклонические, миоклонус век;
- 3) с неизвестным началом:
  - моторные (с двигательным началом): тонико-клонические, эпилептические спазмы;
  - немоторные (без двигательного начала): с остановкой активности;
  - неклассифицируемые.

У больных МПС наиболее часто встречаются эпилептические тонико-клонические приступы судорог [15]. Миоклонические и фокальные приступы судорог, абсансы, бессудорожный эпилептический статус, ночные миоклонические спазмы и лобная эпилепсия встречаются значительно реже [6, 15, 17]. Важно отметить, что наиболее частые типы приступов у больных без МПС — миоклонические, генерализованные тонико-клонические, фокальные приступы и абсансы [31].

Структура эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у детей с МПС описана лишь на примере отдельных клинических случаев [14–16]. Относительно подробная ЭЭГ-характеристика пациентов с МПС III представлена в докладе R. Varone и соавт. [17]. Показано, например, что отрицательная динамика

показателей ЭЭГ положительно коррелирует с возрастом и прогрессированием заболевания. В результате, у пациентов в возрасте до 3 лет регистрировалась нормальная фоновая активность во время бодрствования, после 6 лет отмечалось замедление основного ритма, после 11 лет наблюдались значительные нарушения биоэлектрической активности. В работе С. Paolozzi и соавт. описаны ЭЭГ-характеристики 20 детей с различными типами МПС как в динамике, так и в виде результатов однократных обследований. У большинства детей вне зависимости от типа, а также у некоторых их ближайших родственников на ЭЭГ отмечались неспецифические изменения в виде ослабления межзональной дифференцировки, умеренного диффузного усиления тета-активности, в некоторых случаях — замедление основного ритма. Авторами также отмечена относительно высокая частота обнаружения эпилептиформной активности у детей с МПС III [19].

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических пароксизмов, а также уточнения формы эпилепсии является проведение длительного видео-ЭЭГ мониторинга с регистрацией пароксизма во время исследования [32]. Этот метод значительно повышает своевременность постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения [32]. Выявляемость эпилептиформной и эпилептической активности при видео-ЭЭГ мониторинге по сравнению с рутинной ЭЭГ возрастает в 3,7 раза [32].

Постановка диагноза эпилепсии у больных МПС осложнена тем, что клинические проявления могут быть замаскированы поведенческими особенностями и нарушением поведения, характерными для пациентов с МПС

[3, 4, 15]. Результаты немногочисленных исследований [15, 17, 19] свидетельствуют о важности регулярного длительного видео-ЭЭГ мониторинга с целью выявления эпилептиформной активности, иктальных паттернов для своевременной постановки диагноза эпилепсии с последующим назначением адекватного лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При высокой распространенности эпилепсии у больных МПС сведений по этой проблеме в современной отечественной и иностранной научной литературе крайне мало. До сих пор не накоплено достаточно информации касательно особенностей диагностики и лечения эпилепсии у детей с МПС в связи с тем, что заболевание относится к группе орфанных.

### 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

**О. В. Кожевникова** <http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснопольская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ*. Справочное пособие для врачей. — М.: Фохат; 2005. — 364 с. [Krasnopolskaya KD. *Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv*. Spravochnoe posobie dlya vrachei. Moscow: Fokhat; 2005. 364 p. (In Russ).]
2. Кульпанович А.И., Наумчик И.В. Болезни накопления: мукополисахаридоз I типа // *Медицинская панорама*. — 2010. — № 2 — С. 72–75. [Kulpanovich AI, Naumchik IV. *Bolezni nakopleniya: mukopolisakharidoz I tipa*. *Meditinskaya panorama*. 2010;(2): 72–75. (In Russ).]
3. Кульпанович А.И., Наумчик И.В. Мукополисахаридоз 2 типа // *Здравоохранение (Минск)*. — 2011. — № 5 — С. 38–45. [Kulpanovich AI, Naumchik IV. *Mucopolysaccharidosis type II*. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2011;(5):38–45. (In Russ).]
4. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю., и др. Мукополисахаридозы у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — Т. 52. — № 4 — С. 22–29. [Semiachkina AN, Novikov PV, Voskoboieva EYu, et al. *Mucopolysaccharidoses in children*. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2007;52(4):22–29. (In Russ).]
5. *Мукополисахаридоз III типа у детей*. Клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. [*Mukopolisakharidoz III tipa u detei*. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).]
6. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Нейропатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 5 — С. 539–547. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. *Neuronopathic types of mucopolysaccharidoses: pathogenesis and emerging treatments*. *Current pediatrics*. 2015;14(5): 539–547. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436.
7. Wilkinson FL, Holley RJ, Langford-Smith KJ, et al. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One*. 2012;7(4):e35787. doi: 10.1371/journal.pone.0035787.
8. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, et al. Mediumchain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2001;68(6):1408–1418. doi: 10.1086/320602.
9. Settembre C, Fraldi A, Medina DL, Ballabio A. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;14(5):283–296. doi: 10.1038/nrm3565.
10. Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, et al. Establishment of glycosaminoglycan assays for mucopolysaccharidoses. *Metabolites*. 2014;4(3):655–679. doi: 10.3390/metabo4030655.
11. Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. *Pediatrics*. 2011;127(5): e1258–1265. doi: 10.1542/peds.2010-1274.
12. *Наследственные нарушения нервно-психического развития детей*. Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. — М.: Медицина; 2001. [*Nasledstvennyye narusheniya nervno-psikhicheskogo razvitiya detei*. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by P.A. Temin, L.Z. Kazantseva. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ).]
13. White K, Kim T, Neufeld JA. Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):57–62. doi: 10.3233/PRM-2010-0103.
14. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr*. 2007; 96(455):63–70. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00212.x.
15. Scarpa M, Lourenco CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:55–61. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.006.

16. Kuzenkova L, Podkletnova T, Namazova-Baranova L, et al. Particular features of neurological symptoms with children suffering from MPS syndrome type II. *Mol Genet Metab*. 2013;108:S56–S57.
17. Barone R, Cocuzza MD, Guida G, Miano G, Sofia V, Fiumara A. EEG features in patients with mucopolysaccharidoses III at different disease stages. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39 Suppl 1:186.
18. Kriel RL, Hauser WA, Sung JH, Posalaky Z. Neuroanatomical and electroencephalographic correlations in Sanfilippo syndrome, type A. *Arch Neurol*. 1978;35(12):838–843. doi: 10.1001/archneur.1978.00500360062013.
19. Paolozzi C, Carlomagno S, Pascotto A, Guazzi GC. [Electroencephalography of various forms of mucopolysaccharidosis: serial studies of patients and occurrence in close relatives. (In Italian).] *Acta Neurol (Napoli)*. 1977;32(6):778–817.
20. Young ID, Harper PS, Archer IM, Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 1. *J Med Genet*. 1982;19(6):401–407. doi: 10.1136/jmg.19.6.401.
21. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1983;25(4):481–489. doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x.
22. Heron B, Mikaeloff Y, Froissart R, et al. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(1):58–68. doi: 10.1002/ajmg.a.33779.
23. Nidiffer FD, Kelly TE. Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: an epidemiological study. *J Ment Defic Res*. 1983;27 (Pt 3):185–203. doi: 10.1111/j.1365-2788.1983.tb00291.x.
24. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child*. 1993;69(3):403–406. doi: 10.1136/adc.69.3.403.
25. Wijburg FA, Wegrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2013;102(5):462–470. doi: 10.1111/apa.12169.
26. Mahon LV, Lomax M, Grant S, et al. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. *PLoS One*. 2014;9(2):e84128. doi: 10.1371/journal.pone.0084128.
27. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. — М.: Альварес Паблицинг; 2004. — 440 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Glukhova LYu. *Epilepsiya. Atlas elektro-klinicheskoi diagnostiki*. Moscow: Alvares Publishing; 2004. 440 p. (In Russ).]
28. *Определение и классификация эпилепсии*. Проект Классификации эпилептических приступов 2016 года. К.Ю. Мухин [Opredelenie i klassifikatsiya epilepsii. Proekt Klassifikatsii epilepticheskikh pristupov 2016. K.Yu. Mukhin. (In Russ).]
29. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–530. doi: 10.1111/epi.13670.
30. Beck M, et al. Hunter Outcome Survey: a survey of patients with mucopolysaccharidosis II / 3rd World Symposium of the Lysosomal Disease Network [poster]; 2006 Dec 7–9; Orlando, Florida, USA.
31. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В., и др. Эпидемиология детской эпилепсии // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2012. — № 2 — 44–50. [Shneider NA, Shapovalova EA, Dmitrenko DV, et al. Epidemiology of children epilepsy. *Siberian medical review*. 2012;(2):44–50. (In Russ).]
32. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. Роль видео-ээг мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2010. — Т. 2. — № 3 — С. 12–19. [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV. Role of video-EEG of monitoring in diagnostic epileptic and not epileptic paroxysmal states at children. *Epilepsia and paroxysmal conditions*. 2010;2(3):12–19. (In Russ).]

## Из истории медицины



### МАТВЕЙ ЯКОВЛЕВИЧ МУДРОВ (1776–1831)

В Москву сын бедного священника Матвей Яковлевич Мудров прибыл с фаянсовой чашкой с отбитой ручкой, 25 копеек денег и подарком, сделанным ему отцом, — медным натальным крестом. Вручая этот незамысловатый дар, отец сказал: «Помни бедность и бедных, так и не позабудешь нас, отца с матерью». Все это Матвей Яковлевич сохранил до самой смерти. А отцовское напутствие сделалось его девизом.

Университет был окончен сразу с двумя золотыми медалями. Затем были лекции в Берлине, Гамбурге, Вене, Париже, и каждый раз по какой-нибудь новой отрасли медицины — акушерству, глазным болезням, гигиене, военно-полевой хирургии и терапии, кишечным эпидемиям, диетике, физиологии, анатомии. Было похоже, что специализироваться он не собирался ни на чем вообще. Да при его воззрении на медицину, что «лечат не болезнь, а человека», это было и не очень нужно — хороший врач должен знать все про все недуги.

Одновременно Мудров разрабатывал собственные технологии. Впервые в России он начал расспрашивать своих пациентов: до этого доктора ограничивались одним лишь осмотром. Он говорил: «Чтобы узнать болезнь подробно, нужно врачу допросить больного, когда болезнь его посетила в первый раз, в каких частях тела показала первые утеснения».

Мудров первым начал составлять истории болезней, и к концу жизни их насчитывалось 40 объемистых томов.

Оседлая жизнь для Мудрова наступила в 1808 г., когда он явился в свою *alma mater* — Московский университет — в ка-

честве ординарного профессора кафедры патологии и терапии. В 36 лет Матвей Яковлевич стал деканом медицинского факультета, и в его полное распоряжение поступила университетская клиника. Впоследствии на этой базе возник «Первый мед» — ныне Сеченовский университет.

Основное время, отведенное на практику, он посвящал неумирующим. И дело было не только в склонности к благотворительности, а в уверенности, что только излечивая бедняков, можно по настоящему двигать вперед науку. Им даже было выделено целое направление — Медицина бедных и ремесленников. Одно дело — восстановить человека с помощью дорогостоящих микстур и совсем другое — с помощью травы, корней, воздуха, «ибо бедность их не позволяет покупать лекарств из аптек». Огромное значение Мудров уделял питанию — диете.

В 1829 г. Мудров был назначен председателем комиссии по борьбе с холерой в Поволжье. Через два года и сам нашел последний приют на холерном кладбище Петербурга.

(адаптировано с сайта «Милосердие.ru»)

Р.Р. Кильдиярова

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

## Диспансеризация здоровых детей

### Контактная информация:

Кильдиярова Рита Рафгатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии ИжГМА

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 36-23-77, e-mail: Kildiyarova@mail.ru

Статья поступила: 28.02.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Диспансеризации здоровых детей или проведение массовых профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации регламентируются приказами Минздрава России. Представлены данные по нормативно-организационному обеспечению диспансеризации здоровых детей, дана сравнительная характеристика кратности осмотров детей участковым педиатром, консультаций узкими специалистами, а также проведения дополнительных исследований согласно приказам Минздрава России № 1346н и вступившего в силу с 1 января 2018 г. № 514н. Даны комментарии по предложениям М.О. Ревновой и соавт. в статье «К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения».

**Ключевые слова:** дети, здоровые дети, диспансеризация, нормативное регулирование, организация, детские образовательные учреждения.

(Для цитирования: Кильдиярова Р.Р. Диспансеризация здоровых детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 254–258. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1896)

### ВВЕДЕНИЕ

Для достижения оптимального состояния здоровья у ребенка требуется соблюдение ряда условий. К ним относят такие, как активное выявление начальных стадий заболевания, своевременное лечение и проведение профилактических мероприятий (табл. 1) [1–4]. При этом участковый педиатр ответственен прежде всего за своевременное выявление и устранение факторов риска, предупреждение отклонений в развитии детей, особенно раннего возраста, специфическую иммунопрофилактику. Государственные программы, в свою очередь, должны предусматривать проведение эффективных мероприятий по формированию и сохранению здорового образа жизни в семье, обеспечивающего благоприятные и соответствующие физиологическим потребностям условия жизнедеятельности и гармоничного развития ребенка [4–6]. Государственная система медицинской профилактики на законодательном уровне строится с учетом принципов формирования программ профилактических осмотров, штатного и временного нормирования; максимальной приближенности к воспитанникам и обучающимся в детских образовательных

учреждениях (ДОУ); преемственности в обеспечении эффективного диспансерного наблюдения в территориальных поликлиниках; межведомственного взаимодействия всех участников системы охраны здоровья детей при организации здоровьесберегающих мероприятий [7].

С возрастом доля детей, получающих медицинскую помощь по месту прикрепления и обучения одновременно в одной медицинской организации, снижается [8], поэтому комплексные профилактические осмотры проводятся с выездом в ДОУ врачей-педиатров и узких специалистов и выполнением необходимых исследований в детской поликлинике.

### НОРМАТИВНО-ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТЕЙ

С 1 января 2013 г., согласно части 1 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан РФ», медицинская помощь организуется и оказывается всеми медицинскими организациями РФ на основе стандартов медицинской помощи [7]. Все дети РФ имеют право на прохождение профи-

Rita R. Kil'diyarova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

## Preventive Medical Examination of Healthy Children

Preventive medical examinations of healthy children or mass prophylactic examinations of minors in the Russian Federation are governed by the orders of the Ministry of Health of Russia. The data on regulatory and organizational support for the prophylactic examination of healthy children is presented. The article provides a comparative analysis on the frequency of children examinations by a district pediatrician, consultations by specialty doctors as well as additional examinations in accordance with the orders of the Ministry of Health of Russia No.1346n and No.514n entered into force on January 1, 2018. The authors give comments on the proposals of MO Revnova et al. suggested in the article "Towards the Improvement of the System of Mass Prophylactic Examinations of the Child Population".

**Key words:** children, healthy children, preventive medical examination, statutory regulation, organization, children's educational institutions.

(For citation: Kil'diyarova Rita R. Preventive Medical Examination of Healthy Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (3): 254–258. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1896)

**Таблица 1.** Виды профилактики [4]  
**Table 1.** Types of prevention [4]

Вид	Характеристика
Первичная профилактика	Система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний, включающая вакцинацию, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическую активность и т.д. К ней относят также социально-экономические мероприятия государства по оздоровлению образа жизни, окружающей среды, воспитанию и др.
Вторичная профилактика	Мероприятия по устранению выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (снижение иммунного статуса, перенапряжение, адаптационный срыв) приводят к возникновению, обострению или рецидиву заболевания. Применяется краткосрочная диспансеризация — метод раннего выявления заболеваний
Третичная профилактика	Мероприятия по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности (долгосрочная диспансеризация), направлены на предотвращение ухудшения заболевания после его выявления. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий обусловлен характером болезни, чаще проводится в стационарно-поликлинических условиях. Цели реабилитации: <ul style="list-style-type: none"> <li>• социальная (формирование уверенности в собственной социальной пригодности);</li> <li>• учебная и трудовая (возможность восстановления учебных и трудовых навыков);</li> <li>• психологическая (восстановление поведенческой активности личности);</li> <li>• медицинская (восстановление функций органов и систем)</li> </ul>

лактических медицинских осмотров в порядке, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и на условиях, установленных органами государственной власти субъектов РФ [7].

Основным документом, регламентирующим работу российских учреждений, оказывающих медицинскую помощь детям, является приказ Минздрава России от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» [9]. В соответствии с приказом Минтруда России от 27.04.2017 № 306н разработан профессиональный стандарт «Врач-педиатр участковый», в котором представлены общие сведения, трудовые функции с описанием трудовых действий, необходимых умений и знаний [10].

Медицинские работники амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения руководствуются приказами Минздрава России. Так, приказ Минздрава России от 10.09.2017 № 514н «О Порядке профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [11], утвержденный Минюстом России, вступивший в силу с 1 января 2018 г., отменил действие приказа Минздрава России от 21.12.2012 № 1346н [12]. В комментарии к статье М. О. Ревновой и соавт. «К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения» [3], касающемся приказа Минздрава России № 1346н, проф. В. А. Таточенко назвал его «криком души» педиатра, через силу выполняющего (или пытающегося выполнить) данный приказ» [13], но который уходит в прошлое...

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛОЖЕНИЙ ПРИКАЗОВ МИНЗДРАВА РОССИИ № 1346 И № 514

Профилактические медицинские осмотры детей проводятся с целью:

- раннего (своевременного) выявления патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития;
- своевременного выявления немедицинского потребления наркотических средств и психотропных веществ;
- определения групп здоровья и выработки рекомендаций для несовершеннолетних и их родителей или иных законных представителей [11].

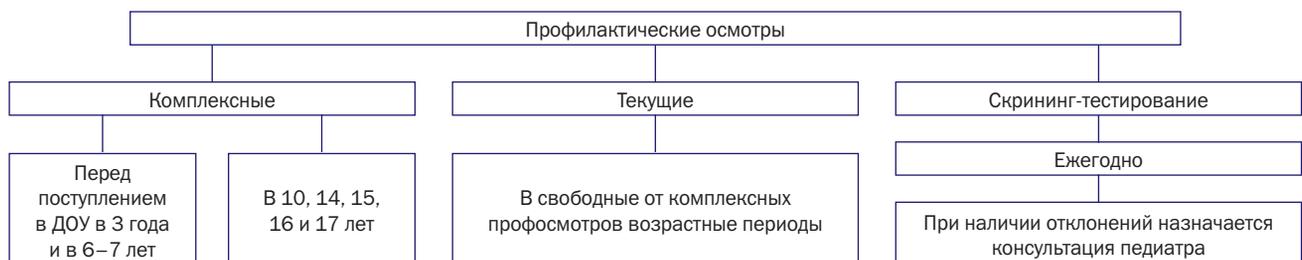
До вступления в силу приказа Минздрава России № 514н имелись следующие виды осмотров:

- скрининг-тестирование, обеспечивающее выделение детей, у которых имеются отклонения в состоянии здоровья, с помощью тестов и обследования средним медицинским персоналом (предварительные осмотры);
- текущие или периодические осмотры и контроль состояния здоровья детей;
- комплексные профилактические осмотры с привлечением специалистов и проведением дополнительных методов исследования (рис.) [4].

Согласно приказу Минздрава России № 514н, в настоящее время предусмотрены только комплексные профилактические осмотры, осмотров предварительных и периодических не предусмотрено [11].

Необходимым условием проведения комплексного профилактического осмотра является наличие информированного добровольного согласия, предоставленного

**Рис.** Виды профилактических осмотров детей  
**Fig.** Types of preventive examinations for children



Примечание. ДОУ — детское образовательное учреждение. Источник: Р.Р. Кильдиярова, 2018.  
 Note. ДОУ — children's educational institution. Source: RR Kil'diyarova, 2018.

родителями или законными представителями ребенка не позднее чем за 5 рабочих дней до профосмотра несовершеннолетнего, на медицинское вмешательство с соблюдением требований, установленных статьей 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [7].

Комплексные профилактические осмотры школьников (I этап) рекомендуется проводить во 2-й половине учебного года в каждом ДОО, приблизительно в одно и то же время. При наличии показаний проводят углубленное обследование врачами-специалистами, осмотр которыми не предусмотрен стандартом (II этап), — кардиологом (ревматологом), гастроэнтерологом, эндокринологом, андрологом, нефрологом, аллергологом, пульмонологом, психиатром, дерматологом и др. [11]. Сроки проведения I и II этапов определены длительностью в 45 рабочих дней (увеличены на 5 дней по сравнению с приказом № 1326н). При этом следует повторить, что периодические и предварительные осмотры не регламентированы [11].

Индивидуальные результаты проведенного профилактического осмотра заносят в учетную форму № 030-ПО/у-17 «Карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего», которая находится в амбулаторной карте (формы № 112/у или № 112-1/у), копируют в медицинские карты детей для ДОО (форма № 026/у). Форма № 030-ПО/у-17 чуть проще, чем традиционная 030: в ней меньше число подпунктов 15-го и 16-го на 2 и 3 единицы соответственно.

Минздравом России решается вопрос придания легитимного статуса электронным документам. Объемы участия в медицинских осмотрах педиатра, врачей-специалистов по сравнению со старым приказом № 1346н сокращены, к тому же осмотры участковым педиатром в эпикризные сроки ребенка (в 1 год 9 мес и 2 года 6 мес) отсутствуют. Положительным моментом является увеличение консультаций детским стоматологом, что позволит своевременно санировать хронические очаги инфекции в детском возрасте (табл. 2).

Лабораторные и инструментальные исследования в приказе Минздрава России № 514н также значительно упрощены, но введено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек (табл. 3).

Профилактический осмотр в декретированные сроки рассматривается I этапом и является *завершенным* в

случае проведения осмотров врачами-специалистами и выполнения исследований, включенных в перечень исследований приказа Минздрава России от 10.08.2017 № 514н, общая продолжительность которого составляет не более 20 рабочих дней. При назначении дополнительных консультаций, исследований и/или необходимости получения информации о состоянии здоровья несовершеннолетнего из других медицинских организаций общая продолжительность профилактического осмотра должна составлять не более 45 рабочих дней (I и II этапы) [11].

Индивидуальное заключение о состоянии здоровья оформляется врачом-педиатром или педиатром, работающим в ДОО, при его отсутствии — педиатром, ответственным за профилактический осмотр. На основании результатов профилактического осмотра врач, ответственный за проведение профилактического осмотра:

- 1) определяет группу здоровья несовершеннолетнего в соответствии с правилами комплексной оценки состояния здоровья несовершеннолетних;
- 2) формирует медицинскую группу для занятий физической культурой и оформляет медицинское заключение;
- 3) направляет информацию о результатах профилактического осмотра медицинским работникам медицинского блока образовательной организации, в которой обучается несовершеннолетний [11].

#### КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ М. О. РЕВНОВОЙ И СОВАТ. [3]

1. «Диспансеризация — понятие узкое, скорее, является синонимом «диспансерного наблюдения» за контингентом детей с уже выявленной патологией и не является синонимом массовых скрининговых осмотров, однако термин широко употребляется именно в этом значении».

Диспансеризация — активное динамическое наблюдение за состоянием здоровья, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления несовершеннолетних; метод раннего выявления заболеваний. Диспансеризация проводится не только среди больных хроническими заболеваниями, но и в первую очередь у здоровых детей с целью первичной профилактики; осуществляется врачами амбулаторно-поликлинических учреждений всех специальностей с активным участием средних медицинских работников. Основными принципами

**Таблица 2.** Отличия числа профилактических осмотров врачами-педиатрами и консультаций узкими специалистами по двум приказам Минздрава России

**Table 2.** Differences in the number of preventive examinations by pediatricians and consultations by specialty doctors under two orders of the Ministry of Health of Russia

Осмотр педиатром и узкими специалистами	Общее число осмотров		Отклонение
	Приказ № 1346н	Приказ № 514н	
Педиатр	33	31	Отказ от 2 осмотров в эпикризные сроки
Невролог	12	9	Нет 3 консультаций
Детский хирург	12	7	Нет 5 консультаций
Офтальмолог	11	9	Нет 2 консультаций
Оториноларинголог	8	7	Нет 1 консультации
Травматолог-ортопед	6	7	Нет 1 консультации
Психиатр детский (подростковый)	8	6	Нет 2 консультаций
Акушер-гинеколог	7	6	Нет 1 консультации
Детский уролог-андролог	7	6	Нет 1 консультации
Детский эндокринолог	5	4	Нет 1 консультации
Детский стоматолог	10	17	Добавлено 7 консультаций

**Таблица 3.** Отличия числа дополнительных исследований при профилактических осмотрах по двум приказам Минздрава России  
**Table 3.** Differences in the number of additional examinations during preventive examinations under two orders of the Ministry of Health of Russia

Дополнительное исследование	Общее число исследований		Отклонение
	Приказ № 1346н	Приказ № 514н	
Неонатальный скрининг	1	1	Нет
Аудиологический скрининг	3	3	Нет
Общий анализ крови	21	9	Нет 12 анализов
Общий анализ мочи	21	9	Нет 12 анализов
Исследование уровня глюкозы в крови	11	-	Отменены
Исследование уровня гормонов в крови	1	-	Отменены
УЗИ органов брюшной полости	3	3	Нет
УЗИ тазобедренных суставов	1	1	Нет
УЗИ почек	-	3	Введены 3 исследования
УЗИ органов репродуктивной системы	1	-	Отменены
Эхокардиография	3	3	Нет
Нейросонография	1	1	Нет
Флюорография	3	-	Отменены
Электрокардиография	7	4	Нет 3 исследований

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование.  
 Note. УЗИ — ultrasound.

системы диспансеризации являются плановость, комплексность, выбор ведущего звена из всех предлагаемых лечебно-оздоровительных мероприятий [1, 2].

2. «Как правило, проведением скрининговых осмотров и осмотров детей с острой патологией занимается один и тот же врач. Два дня в неделю он осуществляет прием обратившихся с острой патологией, три дня в неделю — массовые медицинские осмотры (периодические, профилактические, предварительные)».

В системе непрерывного медицинского наблюдения за ростом и развитием ребенка участковый педиатр — единственный ответственный врач, обеспечивающий и отвечающий за оказание квалифицированной медицинской помощи детям всех возрастов на прикрепленном участке [1, 8]. Он осуществляет прием здоровых детей дважды в неделю (вторник и четверг) с проведением специфической вакцинопрофилактики. Не два, а три раза (понедельник, среда и пятница) проводит осмотр больных детей. Во время эпидемий имеется большой поток пациентов, но в целом он компенсируется в летнее время. Стоит согласиться с утверждением проф. В.К. Таточенко: «В стране сохраняется чрезвычайно затратная и неэффективная схема обслуживания на дому остро заболевших детей, на что уходит более половины рабочего времени врача. Осмотр таких больных в поликлинике (или центре неотложной помощи больницы) занял бы в 4–5 раз меньше времени и позволил бы провести дополнительные тесты и консультации, резко повысив качество диагностики и производительность труда» [3].

3. «...инструмент, разработанный МЗ РФ, работает неэффективно, поскольку внимание врача уделяется не ребенку как таковому (здоровому или больному), а заполнению бумаг...» [3].

Совершенно верно, но ведь уже есть прогресс в научной организации труда медицинских работников! Повсеместно внедряются электронные формы с готовыми шаблонами (заранее заполненными в программе «заготовками» комплексных оценок здо-

ровья детей по месяцам жизни, диагнозов с обследованием, готовыми рекомендациями, которые требуется лишь откорректировать), что значительно сокращает время участкового врача.

4. Есть сомнения, и хотелось бы услышать специалистов, «...если проводится диспансеризация ребенка в возрасте 1 мес жизни, а именно УЗИ брюшной полости, тазобедренных суставов, сердца, нейросонография, то на это требуется 100 мин (при условии, что все 4 исследования выполняет один специалист). За одну смену один врач может провести диспансерные исследования только у 3 пациентов в возрасте 1 мес...».

Из собственного общения со специалистами: в российских поликлиниках специалисты работают значительно быстрее, за год один специалист УЗИ вместо положенных 2 тыс. исследований проводит около 12 тыс., за 5-часовой рабочий день принимает до 60 (!) детей (вместо указанных 10–15).

5. Подраздел «Модели решения проблемы» содержит схему «подразделения поликлиники, осуществляющего массовые медицинские осмотры детского населения».

Представлены три варианта перераспределения обязанностей участкового педиатра внутри поликлиники. Так, во второй модели вместо участкового педиатра предлагается специалист-неонатолог, который может (?) проводить массовые осмотры всех детей в возрасте до 1 года. Разве это реально, когда таких специалистов единицы, вводить в их обязанности наблюдение особой категории детей — новорожденных, детей групп риска, особенно недоношенных. Третья модель авторов — «проведение всех массовых медицинских осмотров в летний период» — утопична: это модель, которая в итоге не позволит организовать детям летний отдых. А первая модель авторов «создание подразделения, которое будет заниматься только диспансерным наблюдением» приведет к нарушению главного принципа амбулаторного звена здравоохранения — системы непрерывного медицинского наблюдения за ростом и развитием ребенка с рож-

дения до 17 лет одним врачом. Участковый педиатр лучше других специалистов знает более 800 детей на своем участке, он — единственный ответственный врач, обеспечивающий и отвечающий за оказание квалифицированной медицинской помощи детям всех возрастов, прикрепленных к его участку [1, 2, 8]. Подвести итог хочется цитатой из статьи В.К. Таточенко: «Мое мнение — система профосмотров детей и подростков требует совершенствования по линии конкретизации, удаления формальных, ненужных элементов, в том числе сокращения отчетных и учетных форм (как письменных, так и электронных), расширения использования возможностей больниц во время пребывания там ребенка для проведения необходимых «диспансерных» осмотров и исследований. Минздрав начал хотя и робко, но движение в этом направлении, сократив частоту осмотров и некоторых анализов, тем не менее качественные сдвиги требуют более смелых шагов» [3].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, еще остаются проблемы в штатном и нормативно-организационном обеспечении. В крупных городах существующая система организации профилактических осмотров несовершеннолетних должна обеспечить их оптимальную доступность. Необходима максимальная приближенность к воспитанникам и обучающимся,

то есть целесообразно и эффективно общепринятое проведение профилактических осмотров несовершеннолетних детей в организованных коллективах — силами выездных бригад врачей-педиатров, узких специалистов и среднего медицинского персонала детской поликлиники. Однако осмотром неорганизованных детей раннего возраста с проведением профилактических прививок, за исключением дополнительных исследований и консультаций узких специалистов, может и должен заниматься участковый педиатр.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

P.P. Кильдиярова <http://orcid.org/0000-0001-5601-0994>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия. Учебное пособие / Под ред. В.А. Доскина. — М.: МИА; 2015. — С. 11–31. [*Ambulatorno-poliklinicheskaya pediatriya. Uchebnoe posobie*. Ed by V.A. Doskin. Moscow: MIA; 2015. pp. 11–31. (In Russ).]
2. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста. Руководство для врачей детских поликлиник / Под ред. В.А. Доскина, З.С. Макаровой. — М.: Владос пресс; 2008. — 492 с. [*Dispanserizatsiya, lechenie i reabilitatsiya detei rannego i doskol'nogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachei detskikh poliklinik*. Ed by V.A. Doskin, Z.S. Makarova. Moscow: Vlados press; 2008. 492 p. (In Russ).]
3. Ревнова М.О., Волков Д.Я., Сахно Л.В., и др. К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 3 — С. 249–253. [Revnova MO, Volkov DY, Sahno LV, et al. Improving the system of mass health examinations of children. *Current pediatrics*. 2017;16(3):249–253. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i3.1737.
4. Кильдиярова Р.Р. Клинические нормы. Педиатрия. Справочник. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — С. 205–207. [*Kil'diyarova RR. Klinicheskie normy. Pediatriya. Spravochnik*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. pp. 205–207. (In Russ).]
5. Широкова В.И., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., Воронина Я.В. Мониторинг диспансеризации детского населения: состояние и задачи по повышению его эффективности // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2009. — Т. 54. — № 4 — С. 4–10. [Shirokova VI, Tsaregorodtsev AD, Kobrin'sky BA, Voronina YaV. Medical examination monitoring in the pediatric population: state-of-the-art and tasks for enhancing its effectiveness. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2009;54(4):4–10. (In Russ).]
6. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. №294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации» «Развитие здравоохранения». [Decree of the Government of the Russian Federation №294 «Ob utverzhdenii gosudarstvennoy programmy Rossiiskoi Federatsii» «Razvitie zdravookhraneniya» dated 15.04.2014. (In Russ).] Доступно по: <http://baze.garant.ru/70643470/> Ссылка активна на 12.04.2018.
7. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 29.12.2017). [Federal Law №323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» (red. ot 29.12.2017) dated 21.11.2011. (In Russ).] Доступно по: <http://fzrf.ru/zakon/>

ob-ohrane-zdorovya-grazhdan-323-fz/st-37.php. Ссылка активна на 12.04.2018.

8. Григорьев К.И. Педиатрия. Руководство по амбулаторно-поликлинической практике. — М.: МЕДпресс-информ; 2017. — 496 с. [Grigor'ev KI. *Pediatriya. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi praktike*. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 496 p. (In Russ).]

9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27.04.2017 г. №306н «Врач-педиатр участковый». [The order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation №306n «Vrach-pediatr uchastkovy» dated 27.04.2017. (In Russ).] Доступно по: <http://mintrud-pricaz306-site-doc>. Ссылка активна на 12.04.2018.

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 366n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pediatricheskoi pomoshchi» dated 16.04.2012. (In Russ).] Доступно по: <http://www.zdrav74.ru/zakon/383/2885>. Ссылка активна на 12.04.2018.

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.09.2017 г. №514н «О Порядке профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №514n «O Poryadke profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh» dated 10.09.2017. (In Russ).] Доступно по: <http://minjust.consultant.ru>. Ссылка активна на 12.04.2018.

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 1346n «O poryadke prokhozheniya nesovershennoletnimi meditsinskikh osmotrov, v tom chisle pri postuplenii v obrazovatel'nye uchrezhdeniya i v period obucheniya v nikh» dated 21.12.2012. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/70355102/> Ссылка активна на 12.04.2018.

13. Таточенко В.К. О статье М. О. Ревновой и соавт. «К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения» // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 3 — С. 254–256. [Tatochenko VK. About the article by M.O. Revnova et al. «Improving the system of mass health examinations of children». *Current pediatrics*. 2017;16(3):254–256. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i3.1738.

**В.К. Таточенко**

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

## О статье Р.Р. Кильдияровой «Диспансеризация здоровых детей»

**Контактная информация:**

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: tatovk@yandex.ru

Статья поступила: 01.06.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

*(Для цитирования: Таточенко В.К. О статье Р.Р. Кильдияровой «Диспансеризация здоровых детей». Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 259–260. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1897)*

Статья Р.Р. Кильдияровой своевременна, поскольку она в ясной форме излагает изменения, которые произошли в вопросах диспансеризации детей между приказами Минздрава РФ от 21.12.2012 г. № 1346н и 10.09.2017 г. № 514н. Вопрос о враче для здоровых не нов (см. эпиграф), в таком же духе высказывался К. Маркс «Человеческое тело от природы смертно. Болезни поэтому неизбежны. Почему, однако, человек обращается к врачу только тогда, когда заболевает, а не когда он здоров? Потому что не только болезнь, но и самый врач уже есть зло. Постоянная врачебная опека превратила бы жизнь в зло, а человеческое тело — в объект упражнений для медицинских коллегий. Разве не желательнее смерть, нежели жизнь, состоящая только из мер предупреждения против смерти?» [1]. Я не ставлю себя в ряд с этим автором, но я убежден, что хороший педиатр, наблюдая детей патронажно и во время болезни, при поддержке расширяющихся возможностей скрининговых и других лабораторных исследований, без труда выявит отклонения в здоровье и, если надо, направит больного к специалисту.

С моей точки зрения, изменения в приказе Минздрава разумные, хотя и не столь радикальные, как этого бы хотелось. В прошлом году опубликован мой комментарий к статье М.О. Ревновой на тему диспансеризации, в которой ставилась под сомнение практика частого проведения анализов мочи и крови — в новом приказе их число существенно сокращено. Убрали и определение глюкозы в крови — метод недорогой, выполним в любом кабинете медсестрой, когда надо, а не 1 раз в год. В России врач наблюдает ребенка, поэтому очень маловероятно, что посмотрев

на него в декретированный срок, он выявит какие-то отклонения, которые он не видел раньше и которые не заметны для родителей. Сокращение до 2 осмотров — шаг в правильном направлении. Дети часто обращаются к врачу во время острых заболеваний, огромен объем стационарной помощи, так что и эти контакты тоже позволяют выявить начинающуюся патологию.

Я писал ранее о том, что существует очень мало хронических заболеваний, выявление которых на самой ранней стадии, не заметной для родителей и педиатра, показалось бы очевидным специалисту, осматривающему одного за одним здоровых детей. И могло бы это изменить прогноз болезни? Весьма полезны скрининговые процедуры — так, может быть, и создать конкретный список видов патологии и тестов для их обнаружения, которые педиатр заполнял бы проставлением галочек в определенных возрастах. Ведь как удобно с неонатальным скринингом в этом отношении, также надежна проверка слуха и зрения; если врач ведет кривые роста и веса, ему вряд ли нужно осматривать ребенка специально для оценки физического развития. Суждение Р.Р. Кильдияровой о том, что электронные записи сократят писанину, по моему мнению, — иллюзия: во многих странах, где введена подобная практика, врачи чуть ли не бастуют против этой попытки переложить на врача также и статистическую отчетность.

Важнейшая профилактическая работа педиатров — иммунопрофилактика — работа повседневная, кропотливая. При ежегодном осмотре можно выявить непривитых, но разве педиатр их не знает? Надежда на то, что ежегодный осмотр детей позволит «подчистить»

**Vladimir K. Tatochenko**

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

## Comment on the article by Rita R. Kil'diyarova «Preventive Medical Examination of Healthy Children»

*(For citation: Tatochenko Vladimir K. Comment on the article by Rita R. Kil'diyarova «Preventive Medical Examination of Healthy Children». Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (3): 259–260. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1897)*

ситуацию с прививками (по моим наблюдениям, быстро выходящей из-под контроля, судя по вспышкам кори, заболеваемости коклюшем, по крайней мере в больших городах), — тоже иллюзия.

Можно приветствовать сокращение частоты осмотра детей специалистами: я писал, что их осмотры должны проводиться при выявлении признаков патологии педиатром (это не относится к окулистам), и отлично, что увеличили число осмотров стоматологом. Освобождение специалистов от осмотров здоровых детей прибавит им времени для диспансеризации детей с патологией, ведь дефекты всей работы по диспансеризации связаны не с самими осмотрами, а с недостаточным наблюдением и лечением именно специалистами детей с выявленными дефектами. Освобождая специалистов от профосмотров, мы расширяем им возможности для консультирования заболевших детей, на что часто жалуются родители.

В заключение я еще раз хочу привлечь внимание к проблеме обслуживания больных на дому: высокозатратная работа с результатами низкого качества, ведущая к избыточной госпитализации детей, сни-

жающая возможность клинического роста педиатра и способствующая его «выгоранию». Почему не рассматриваются убедительные доводы против этой системы [2], высказываемые ведущими педиатрами страны вплоть до главного педиатра Минздрава академика А. А. Баранова?

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**В. К. Таточенко** <https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркс К. *Дебаты шестого Рейнского ландтага (статья первая)*. В кн.: Маркс К., Энгельс Ф. *Сочинения*. Т. 1. 2-е изд. — М.: Государственное издательство политической литературы; 1955. — С. 30–84. [Marks K. *Debaty shestogo Reinskogo landtaga (stat'ya pervaya)*. In: Marks K, Engels F. *Sochineniya*. Vol. 1. 2nd ed. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo politicheskoi literatury; 1955. pp. 30–84. (In Russ).]
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., и др. Оценка качества проведения профилактических медицинских

осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2017. — Т. 25. — № 1 — С. 23–29. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN, et al. The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the Russian Federation. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med*. 2017;25(1):23–29. (In Russ).]

## Из истории медицины



#### «ОТЕЦ» СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Александр Александрович Максимов (1874–1928) еще до окончания Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге активно занимался исследованием тканей в патологоанатомическом кабинете профессора Виноградова. Защитив диссертацию, посвященную образованию соединительнотканного рубца, он уехал на стажировку в Германию. Его очень занимали вопросы воспаления, в частности развитие клеточных

реакций при воспалении, поэтому, находясь в патологоанатомической лаборатории Фрайбургского университета, он взялся за исследование, предложенное его руководителем Э. Циглером. К этому моменту было уже известно, что в ходе воспалительной реакции в тканях «работает» одна часть клеток (некоторые виды лейкоцитов, особенно макрофаги), а на финальном этапе — клетки, способные вырабатывать межклеточный белок коллаген. Биологический смысл этого вполне понятен: на момент повреждения лейкоциты уничтожают чужеродные частицы или собственные поврежденные ткани, а на смену им приходят «строители», способные «залатать» повреждение. Используя так называемые «камеры Циглера» — два связанных между собой покровных стекла, имплантированные под кожу животным, Максимов смог проследить по часам и дням, какие клетки и в какой последовательности приходят в очаг воспаления. Именно тогда у него родилась концепция клеток «полибластов», способных после выполнения функции макрофага трансформироваться в фибробласт. Следует подчеркнуть, что исследование XX века не подтвердило справедливости этой гипотезы; но из биоло-

гии известно, что такие клетки двойного назначения существуют, например т.н. целомоциты — особые клетки у дождевых животных, которые на первых порах после повреждения функционируют как макрофаги, а позднее перекалифицируются в продуценты матрикса. По завершении этой работы Максимов опубликовал научную статью, в которой помимо полибластов использовал тогда еще не модное слово Stammzelle — стволовая клетка. Случилось это за 7 лет до триумфального доклада на обществе гематологов (1909), где он изложил экспериментальные доказательства своей концепции развития всех клеток крови из одной единственной — кроветворной стволовой клетки. Однако в 20-х годах прошлого века смысловая насыщенность этих терминов долго обсуждалась. Даже после того, как Максимов показал, что фенотипически стволовая кроветворная клетка наиболее вероятно выглядит как лимфоцит, оба эти понятия — полибласт и стволовая клетка — нередко отождествлялись.

(адаптировано с сайта *livejournal*)  
<https://med-history.livejournal.com/129651.html>