

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;
Сайгилов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

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.

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н.,
проф., член-корр. РАН

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.

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.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция),
проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Муталов А.Г. (Уфа), 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. (Фоджия,
Италия), проф.

Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
член-корр. РАН

Пушков А.А. (Москва), к.м.н.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
академик РАН

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф.,
академик РАН

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария),
проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

253

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 4

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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

	СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
262	Л.Е. Горелова, В.Н. Шелкова ИЗ ИСТОРИИ ОХРАНЫ МАТЕРИ И МЛАДЕНЦА В МОСКВЕ НАЧАЛА XX ВЕКА
	НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
266	Ю.В. Травкина, Т.Н. Жевак, П.Ф. Литвицкий ХОРДОМА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
272	А.Н. Белова, Г.Е. Шейко, Е.А. Ключев, М.Г. Дунаев ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ
279	О.А. Клочкова, Л.С. Намазова-Баранова КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ»
281	О.В. Костина РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ
287	О.В. Кожевникова КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ»
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
289	Е.И. Алексеева, А.Н. Фетисова, Т.М. Дворяковская, В.В. Черников, И.В. Винярская, Р.В. Денисова, М.А. Солошенко, К.Б. Исаева, А.В. Мамутова ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ, ЭТАНЕРЦЕПТОМ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С РАННИМ И ПОЗДНИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
301	О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИАРДИАЗА У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВОЛЯМБЛИОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ КОМБИНАЦИИ С ПРОБИОТИКАМИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
307	О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ <i>PPARG</i> (<i>P12A</i>), <i>APOA1</i> (<i>G75A</i>) И <i>APOE</i> (<i>C112A</i> И <i>A158C</i>) У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ»
316	Е.Г. Старикова, Н.И. Шубина, О.В. Воронкова, Ю.В. Ковширина, Н.Д. Яровой РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРИПТОСПОРИДИОЗА У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
322	Д.Д. Ванькова, Е.И. Алексеева, М.А. Солошенко, Т.М. Дворяковская, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.В. Мамутова, М.Г. Рудницкая, Н.А. Маянский, Н.Е. Ткаченко ВАКЦИНАЦИЯ 13-ВАЛЕНТНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ДО НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМ АНТИТЕЛОМ К РЕЦЕПТОРУ <i>IL6</i> ТОЦИЛИЗУМАБОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
328	Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, М.А. Солошенко, А.В. Мамутова, К.Б. Исаева, А.Н. Фетисова ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ НА ВТОРОЙ ИНГИБИТОР $TNF\alpha$ У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЮНОШЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
333	С.А. Хмилевская, Г.Н. Маслякова, Н.И. Зрячкин, О.А. Макарова, М.М. Базалицкий, Т.В. Елизарова АНГИОДИСПАЗИЯ В СОЧЕТАНИИ С АПЛАЗИЕЙ ТИМУСА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
	В ПОМОЩЬ ВРАЧУ
341	Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Д.В. Фёдоров СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ КОЖИ, ПРАВИЛАХ УХОДА И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
	МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ
346	Н.Н. Кораблёва, А.Н. Плаксина, В.Р. Амирова, О.П. Ковтун, С.Е. Украинцев ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ
350	О.А. Михайлова, В.Н. Дроздов, Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших ПРОБЛЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ: ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ
	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ
356	КРАСАВИНА НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

ХУМИРА®

адалимуаб

Один для всех

Один препарат¹

Пять показаний¹

Множество пациентов²

abbvie

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по медицинскому применению препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛС-002422

Торговое наименование препарата: Хумира®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: Адалимуаб

Показания к применению

Дети

- Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.
- Болезнь Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) у пациентов 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и кортикостероиды и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказания к традиционной терапии.
- Активный энтерит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.
- Хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказана.
- Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у детей от 12 лет при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию.

Противопоказания: Гиперчувствительность к адалимуабу или любым его вспомогательным компонентам, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени), пациентов от 6 лет с активным энтерит-ассоциированным артритом, пациентов от 4 лет с хроническим бляшечным псориазом, пациентов от 12 лет с активным гнойным гидраденитом), инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт).

С осторожностью: рецидивирующие инфекции в анамнезе, носительство вируса гепатита В, злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе, сердечная недостаточность, демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе, пациенты старше 65 лет.

Способ применения и дозы

Подкожно.

Дети

Ювенильный идиопатический артрит

Применение препарата Хумира® у детей младше 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом не изучалось. При ювенильном идиопатическом артрите у детей в возрасте от 2 лет до 12 лет препарат Хумира® назначают в дозе 24 мг/м² площади поверхности тела, при этом максимальная однократная доза составляет для детей от 2 до 4 лет – 20 мг; для детей от 4 до 12 лет – 40 мг. Препарат вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Объем инъекции определяют исходя из роста и веса пациента. Для пациентов, которым необходимо введение менее 40 мг препарата, необходимо использовать препарат Хумира® во флаконе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение адалимуаба с другими биологическими базовыми противовоспалительными средствами (например, анакинрой, абатацептом) или другими антагонистами ФНО сопряжено с повышенным риском возникновения инфекций и других побочных реакций, и поэтому противопоказано.

Побочное действие

Данные клинических исследований

Приблизительно у 13% пациентов можно ожидать развития реакций в месте введения препарата (одни из наиболее часто встречающихся побочных реакций при введении адалимуаба в контролируемых клинических исследованиях). Побочные реакции возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены ниже с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$), включалась наивысшая частота, наблюдаемая среди различных показаний. **Инфекции:** Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию). Часто: генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихии, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простой герпес, оральный герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыводящего тракта (включая пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции суставов. **Новообразования:** Часто: доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчато-клеточную карциному). **Со стороны крови и лимфатической системы:** Очень часто: лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия. Часто: тромбоцитопения, лейкоцитоз. **Со стороны иммунной системы:** Часто: реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию). **Со стороны обмена веществ:** Очень часто: повышение концентрации липидов. Часто: гипокалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальные концентрации натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипосфатемия, дегидратация. **Нарушения психики:** Часто: изменения настроения (включая депрессию), тревожные расстройства, бессонница. **Со стороны нервной системы:** Очень часто: головная боль. Часто: парестезии (включая гипестезии), мигрень, невралгия седалищного нерва, вестибулярное головокружение. **Со стороны органов чувств:** Часто: конъюнктивит, нарушения зрения, блефарит, отек века. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** Часто: повышение артериального давления, приливы, гематомы, тахикардия. **Со стороны системы дыхания:** Часто: кашель, астма, диспноэ. **Со стороны системы пищеварения:** Очень часто: тошнота, рвота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов. Часто: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, желудочно-кишечные кровотечения. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** Очень часто: сыпь (в т.ч. экфолиативная). Часто: зуд, крапивница, крововизияция (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), ломкость ногтей, гипергидроз. **Со стороны костно-мышечной системы:** Очень часто: костно-мышечная боль. Часто: мышечные спазмы. **Со стороны мочеполовой системы:** Часто: гематурия, почечная недостаточность. **Прочие, включая реакции в месте введения:** Очень часто: реакции в месте инъекции (включая эритему). Часто: боль в грудной клетке, отеки, ухудшение заживления ран. **Лабораторные показатели:** Часто: нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинного времени), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактатдегидрогеназы. **Реакции в месте инъекции:** В базовых исследованиях у 12,9% пациентов, которым вводили адалимуаб, развились реакции в месте введения (эритема и/или зуд, кровотечение, боль, припухлость), в контрольной группе такие реакции развились у 7,2% пациентов. Большинство реакций в месте инъекции оценивались как легкие и не требовали прекращения приема препарата. **Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл.

Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в: ООО «Эббви»: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87

1. Один препарат, зарегистрированный при нескольких наиболее распространенных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях у детей – единственный в РФ генно-инженерный биологический препарат, ингибитор ФНО- α , зарегистрированный к применению у детей по пяти показаниям: ювенильный идиопатический артрит с 2х лет, энтерит-ассоциированный артрит с 6 лет, псориаз у детей с 4 лет, болезнь Крона с 6 лет, гидраденит с 12 лет. Актуальная версия инструкции от 28.09.2017г. Актуально по состоянию на 05.02.2018. 2. Более 10 лет клинического опыта в педиатрии (с момента публикации результатов регистрационных клинических исследований). Более 1 млн пациентов в мире (на 3 кв 2017 года, данные Эббви).

ООО «Эббви»

125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А».

Тел.: +7 495 258 42 77. Факс: +7 495 258 42 87. E-mail: russia.info@abbvie.com

RUHUM180144

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

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

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

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

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

Katargina L.A. (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.

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

Makarova S.G. (Moscow), PhD

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

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

Mutalov A.G. (Ufa), 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

Pushkov A.A. (Moscow), MD, PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

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

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

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

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

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

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

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

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 LLC
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-
lance 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

R.O.C.S.[®]

REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

SMART ORAL CARE[®]

Junior 6-12

НАТУРАЛЬНАЯ ЗУБНАЯ ПАСТА
ДЛЯ ДЕТЕЙ 6-12 ЛЕТ

Саша Плющенко
выбирает зубные пасты
R.O.C.S.[®] JUNIOR*

New



ОДОБРЕНО
АССОЦИАЦИЕЙ
ЗУБНЫХ ФЕЙ



Двойной экстракт коры осины и ксилит защищают зубы и десны от воспаления и болезнетворных бактерий. Минеральный комплекс (кальций, фосфор и магний) в сочетании с ксилитом эффективно защищает от кариеса**, укрепляет эмаль и усиливает блеск и белизну молодой эмали**.

РАЗРАБОТАНА
СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ ДЕТЕЙ
В ПЕРИОД СМЕНЫ
МОЛОЧНЫХ ЗУБОВ
НА ПОСТОЯННЫЕ



ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА И НЕЖНЫЙ УХОД · УКРЕПЛЕНИЕ ЭМАЛИ МОЛОЧНЫХ И ПЕРВЫХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ



* По данным розничного ежемесячного аудита фармацевтического рынка 2017 года, маркетингового агентства «DSM Group» в сегменте зубные пасты, бренд R.O.C.S.[®] был самым продаваемым на территории РФ за 2017 год в стоимостном выражении.



www.rocs.ru

Товар сертифицирован. Не продается рекламой. * Для детей. ** Подтверждено клиническими исследованиями. * Умная гигиена полости рта. ООО «Диксон Центр» ОГРН 1067700000000. Адрес: Московская область, Ступинский район, Матвеевское Ступинское 5-й км, вл. 1, стр. 1

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2018 / V. 17 / № 4

CONTENT

	SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE
262	Larisa E. Gorelova, Vera N. Shelkova EXCERPTS ON THE HISTORY OF MOTHER AND INFANT PROTECTION IN MOSCOW AT THE BEGINNING OF THE 20TH CENTURY
	CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION
266	Julia V. Travkina, Tatiana N. Zhevak, Peter F. Litvitsky CHORDOMA: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT
	LITERATURE REVIEW
272	Anna N. Belova, Gennadii E. Sheiko, Evgenii A. Klyuev, Maksim G. Dunaev POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN INFANTILE CEREBRAL PALSY
279	Olga A. Klochkova, Leyla S. Namazova-Baranova COMMENT ON THE ARTICLE «POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN INFANTILE CEREBRAL PALSY»
281	Olga V. Kostina THE ROLE OF IRON IN THE PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN
287	Olga V. Kozhevnikova COMMENTARY ON THE ARTICLE «THE ROLE OF IRON IN THE PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN»
	ORIGINAL ARTICLES
289	Ekaterina I. Alexeeva, Anna N. Fetisova, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Vladislav V. Chernikov, Irina V. Vinyarskaya, Rina V. Denisova, Margarita A. Soloshenko, Kseniya B. Isaeva, Anna V. Mamutova EFFECT OF MONOTHERAPY WITH METHOTREXATE, ETANERCEPT AND THEIR COMBINATION ON THE QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH EARLY AND LATE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: A PROSPECTIVE STUDY
301	Olga G. Kimirilova, Gennady A. Kharchenko THE RESULTS OF GIARDIASIS TREATMENT USING GIARDICIDAL DRUGS AND THEIR COMBINATION WITH PROBIOTICS IN CHILDREN: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY
307	Olga P. Kovtun, Margarita A. Ustyuzhanina POLYMORPHISM OF PPARG (P12A), APOA1 (G75A), AND APOE (C112A AND A158C) GENES IN CHILDREN WITH OBESITY AND ARTERIAL HYPERTENSION: A CASE-CONTROL STUDY
316	Elena G. Starikova, Natalia I. Schubina, Olga V. Voronkova, Yulia V. Kovshirina, Nikolai D. Yarovoy PREVALENCE AND CLINICAL LABORATORY FEATURES OF CRYPTOSPORIDIOSIS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF HOSPITAL CASES OF ACUTE INTESTINAL INFECTION
	CLINICAL OBSERVATIONS
322	Daria D. Vankova, Ekaterina I. Alexeeva, Margarita A. Soloshenko, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Kseniya B. Isaeva, Rina V. Denisova, Anna V. Mamutova, Mariya G. Rudnitskaya, Nikolay A. Mayansky, Natal'ya E. Tkachenko EXPERIENCE OF VACCINATION OF A PATIENT WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (SJIA) WITH A 13-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE, PRIOR TO THE APPOINTMENT OF THERAPY WITH TOCILIZUMAB, AN ANTI-IL-6-RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY
328	Rina V. Denisova, Ekaterina I. Alexeeva, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Margarita A. Soloshenko, Anna V. Mamutova, Kseniya B. Isaeva, Anna N. Fetisova SWITCHING TO A SECOND TNF-α INHIBITOR IN A PATIENT WITH SEVERE JUVENILE POLYARTHRITIS: A CLINICAL CASE
333	Svetlana A. Hmylevskaya, Galina N. Masljakova, Nikolai I. Zryachkin, Olga A. Makarova, Mikhail M. Bazalitsky, Tatiana V. Elizarova ANGIODYSPLASIA COMBINED WITH THYMIC APLASIA IN AN INFANT: A RARE CLINICAL CASE
	A DOCTOR'S AID
341	Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian, Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Dmitriy V. Fedorov CONTEMPORARY VIEW OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF THE SKIN, ITEMS OF CARE AND PREVENTION OF DERMATOLOGICAL PATHOLOGY IN INFANTS
	EXPERT OPINION
346	Natalia N. Korableva, Anna A. Plaksina, Victoria R. Amirova, Olga P. Kovtun, Sergey E. Ukraintsev USE OF INFANT FORMULAS IN OBSTETRIC HOSPITALS
350	Olga A. Mikhailova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva, Evgeniya V. Shikh DOSAGE PROBLEMS IN CHILDREN: WELL-KNOWN FACTS AND UNRESOLVED ISSUES
	IN MEMORY OF
356	KRASAVINA NATALIA ALEXANDROVNA

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

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

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

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



Цена без учета доставки 500 руб.



Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

Для детей
от 2 лет
и взрослых*

Рег. уд. ПН№ 014247/01; 014247/02



- Устраняет заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

РЕКЛАМА



Bionorica®

Кашель? Бронхит?

Лекарственный растительный препарат

Бронхипрет®

Для детей
с 3-х месяцев
и взрослых*



Рег. уд. ЛС-001464; ЛС-000181

- Ускоряет выведение трудноотделяемой мокроты
- Оказывает противовоспалительное действие
- Обладает противовирусной активностью

Природа. Наука. Здоровье.



Листья плюща



Трава тимьяна



Корень первоцвета

www.bionorica.ru

РЕКЛАМА

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В свет вышло новое учебное пособие для студентов медицинских вузов «Основы общей иммунологии» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой, подготовленное коллективами кафедр аллергологии и иммунологии нескольких вузов России и Научного центра здоровья детей.

В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, процессам дифференцировки Т и В лимфоцитов, механизмам клеточной цитотоксичности, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания. Предложенная структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

e-mail: sales@nczd.ru,

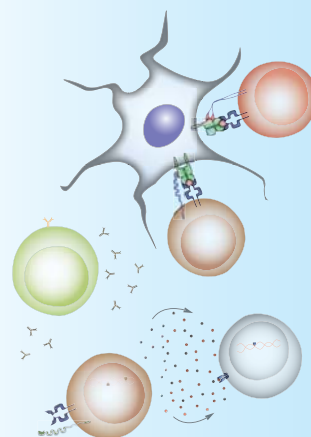
тел. +7 (499) 132-72-04.

Сулейманова Эльвира

Основы общей иммунологии

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

Под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой



Москва
ПедиатрЪ
2014

124 стр., мягкий переплет, 2014 г.
Цена 500 руб.

* Бронхипрет® сироп – для взрослых и детей от 3-х месяцев;
Бронхипрет® ТП таблетки – для взрослых и детей старше 12 лет.



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

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

Преимущества для авторов журналов:

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



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru

Л.Е. Горелова¹, В.Н. Шелкова²¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

Из истории охраны матери и младенца в Москве начала XX века

Контактная информация:

Горелова Лариса Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко

Адрес: 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1, e-mail: gorelova_le@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Статья посвящена важному направлению развития медицины начала XX века — охране матери и младенца. Отражен вклад врачей педиатров и акушеров в предотвращение высокой младенческой смертности в Москве. Сообщается о деятельности Г.Н. Сперанского и других врачей в общественных благотворительных организациях.

Ключевые слова: охрана матери и младенца, больницы, родильные дома, благотворительные общества, Георгий Нестерович Сперанский.

(Для цитирования: Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Из истории охраны матери и младенца в Москве начала XX века. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 262–265. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1916)

262

В начале XX века в России остро стояла проблема высокой младенческой смертности. В 1901–1905 гг. средний показатель смертности детей до 1 года составлял 26,3%, превышая таковые Англии и Франции в 2 раза (13,8 и 13,9% соответственно), а наиболее благополучной Норвегии — более чем в 3 раза (8,1%) [1].

Младенческая смертность в Москве также была чрезвычайно высока: в 1905 г. она составила 32,2%, а 11 702 младенца, погибшие в 1908 г., могли бы составить население уездного города [2]. В 1910 г. смертность детей младше 1 года в столице была выше, чем в любом крупном европейском городе, — 33,1%. Она превысила таковую в Берлине в 2 раза (16,1%), а в Лондоне, Париже и Христиании, столице Норвегии, — в 3 и более раз (10,5; 9,9 и 8,2% соответственно) [1].

На высокие показатели младенческой смертности в городе влияли бедность, скученность проживания и низкая санитарная культура населения. Играли роль и отсутствие регулярного медицинского наблюдения за беременными, и нехватка мест в бесплатных родильных приютах. Женщины часто рожали на дому в присутствии малообразованных повитух [3].

Нередко матери отказывались от грудного вскармливания из-за необходимости заработка. Многие лишённые материнской груди младенцы погибали при серьёзных дефектах ухода.

Сложившаяся ситуация требовала активных действий от властей и медицинского сообщества столицы. 17 января 1901 г. (здесь и далее указаны даты по старому стилю) знаменитый русский акушер, организатор

Larisa E. Gorelova¹, Vera N. Shelkova²¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation² Speransky City Children's Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

Excerpts on the History of Mother and Infant Protection in Moscow at the beginning of the 20th century

The article is devoted to the important course of the medicine development at the beginning of the 20th century — mother and infant protection. The contribution of pediatricians and obstetricians to prevention of high infant mortality in Moscow is represented. The activities of G.N. Speransky and other doctors in public benevolent institutions are reported.

Key words: mother and infant protection, hospitals, maternity hospitals, benevolent societies, Georgy Nesterovich Speransky.

(For citation: Gorelova Larisa E., Shelkova Vera N. Excerpts on the History of Mother and Infant Protection in Moscow at the beginning of the 20th century. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 262–265. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1916)

родовспоможения Григорий Львович Грауэрман (1861–1921) на заседании Московского акушерско-гинекологического общества выступил с докладом «К вопросу об оказании акушерской помощи в Москве» [3], в котором звучал призыв к представителям городского самоуправления — Городской Думе и ее исполнительного органа — Городской управы — содействовать созданию крупных родильных домов и приютов.

К 1909 г. в Москве открылись три крупных родильных дома — Абрикосовский (в 1906 г., на 50 кроватей), Лепёхинский (в 1907 г., на 63 кровати) и Морозовский (в 1909 г., на 74 кровати). Они были оснащены операционными, где под наркозом могли быть выполнены необходимые оперативные пособия. В отличие от родильных приютов, рассчитанных на небольшое число коек (до 10), в родильных домах круглосуточно дежурили не только акушерки, но и врач. При них акушеры вели амбулаторные приемы, что явилось прообразом современных женских консультаций [4].

С открытием родильного дома имени А.А. Абрикосовой в нем безвозмездно начал работать врачом-консультантом новорожденных Георгий Несторович Сперанский, впоследствии известный ученый и организатор детского здравоохранения, основатель Московской педиатрической школы. Он рекомендовал матерям после выписки из учреждения регулярно приносить младенцев на осмотры, во время которых давал советы по уходу и вскармливанию. Таким образом, Г.Н. Сперанский стал первым детским врачом городского родильного дома и организованной при нем детской консультации. Вскоре в столице открылось несколько детских консультаций, в том числе и в родильном доме имени С.В. Лепёхина, названного в честь московского мецената.

Однако при заболевании младенца его лечение в консультации было затруднительным, а специальных больниц для грудных детей в Москве в то время не было (существовали лишь отдельные койки для младенцев в составе Императорских воспитательных домов, в одном из которых, — в Московском, — как раз и трудился Г.Н. Сперанский). Георгий Несторович предлагал открыть отделение для детей раннего возраста при Хлудовской больнице Московского университета, но получил отказ. Тогда он сам на благотворительные средства создал лечебницу для грудных детей на 12 коек, просуществовавшую несколько лет в дореволюционной России. Она открылась 2 ноября 1910 г. Впоследствии лечебница была преобразована в Дом грудного ребенка, в состав которого, помимо стационара, входили амбулатория, лаборатория и молочная кухня. Здесь проходили обучение студентки Высших женских курсов, фельдшерицы и няни. Врачи учреждения регулярно проводили конференции с клиническим разбором больных. Георгий Несторович стал редактором издававшихся клиникой выпусков периодических сборников «Материалы по изучению раннего детского возраста» [5].

Тем не менее проблема оказания помощи пациентам с послеродовыми заболеваниями также настоятельно требовала решения. Поскольку в родильные дома пuerperальных пациенток уже не принимали, они поступали в гинекологические отделения больницы, где размещались

вместе с тяжелыми онкологическими больными, оставаясь в этих условиях без должного внимания. Чтобы попасть в больницу, мать была вынуждена расстаться с ребенком: оставить его дома на искусственном вскармливании или поместить в Воспитательный дом, где дети часто погибали. Отсюда и назрела необходимость создать лечебное учреждение для родильниц, в котором при оказании помощи матери она бы не разлучалась с грудным ребенком.

Больница для послеродовых пациенток имени Л.И. Тимистера открылась 15 ноября 1910 г. рядом с родильным домом имени С.В. Лепёхина. Она находилась в ведении Городского управления, а для ее устройства были использованы средства, завещанные городу крупным фабрикантом Л.И. Тимистером. Медицинский комплекс, помимо роддома и больницы, включал в себя гинекологическую амбулаторию, отделение для грудных детей, детскую консультацию, молочную кухню, лабораторию, патологоанатомическое отделение, аптеку и храм преподобного Сергия Радонежского. Все строения комплекса сохранились до настоящего времени. Его заведующим стал Г.Л. Грауэрман. В год здесь принимали до 2500 родов. В настоящее время тут располагается Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

Еще до обсуждения высоких показателей смертности новорожденных в Московском обществе борьбы с детской смертностью и Обществе детских врачей Городское управление, которому и адресовалось обращение по этому вопросу, впервые согласилось на введение в штат больницы имени Л.И. Тимистера ординатора по детским болезням. Им стал Фёдор Александрович Зайцев. Он наблюдал новорожденных, лечил грудных детей в отделении, проводил консультации по уходу и вскармливанию, контролировал деятельность молочной кухни. Кроме этого, он регулярно дежурил в больнице, оказывая помощь и матерям [2].

Г.Н. Сперанского и Ф.А. Зайцева объединяла активная общественная деятельность в Московском обществе детских врачей и основанном в 1909 г. Московском обществе борьбы с детской смертностью. Среди его членов были известные врачи: акушеры А.Н. Рахманов, Г.Л. Грауэрман, В.Я. Илькевич; педиатры А.А. Кисель, В.И. Молчанов, С.О. Дулицкий; представители аристократии, деловых кругов и духовенства. Детские врачи Ф.А. Зайцев и Р.Э. Швейцер, трудившиеся в учреждениях имени С.В. Лепёхина и Л.И. Тимистера, проводили клинические исследования в родильном доме, а также занимались организацией детских консультаций и молочных кухонь Общества. Г.Н. Сперанский с интересом изучал и использовал их опыт в своей лечебнице. В Обществе работала комиссия по физиологии и патологии грудного возраста, к которой присоединились конференции клиники Г.Н. Сперанского, что привлекло к изучению проблем раннего возраста многих московских врачей. Сотрудники Дома грудного ребенка (А.И. Баландер, А.Г. Рудник, Н.И. Коган и др.) и Тимистеровской больницы (В.А. Гок-Сморчек) разрабатывали научные подходы к вскармливанию и диетотерапии детей первого года жизни. Под председательством Георгия Несторовича врачи-педиатры,

Рис. 1. Детское отделение больницы для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера, 1910–11 гг.

Fig. 1. Pediatric Department of the Hospital for Postpartum Patients named after L.I. Timister, 1910–1911



работавшие вместе с ним в Московском Императорском воспитательном доме, городских и различных частных учреждениях, успешно обменивались опытом, что способствовало разработке новых лечебно-диагностических технологий при оказании помощи матерям и детям раннего возраста [6].

Огромное значение в борьбе с младенческой смертностью придавали образованию матерей. В Доме грудного ребенка и в комплексе учреждений имени С. В. Лепёхина и Л. И. Тимистера были организованы постоянные показательные выставки по уходу и вскармливанию грудных детей. Выставки имели настолько большой успех, что Общество детских врачей не только одобрило, но и пожелало широкого распространения этого опыта. На средства Городской управы выставка из больницы имени Л. И. Тимистера была отправлена в Санкт-Петербург и представлена на Первом съезде детских врачей и Съезде по семейному воспитанию. На Гигиенической выставке в Петербурге в 1913 г. ей присудили почетный диплом. При выставках читались лекции для матерей. Освещались вопросы гигиены беременности и послеродового периода, внутриутробного развития плода, преимуществ и сохранения естественного вскармливания, ухода и кормления грудного ребенка. Идея школ для матерей была поддержана многими врачами. Среди них был Г. Л. Грауэрман, который подчеркивал важность данного начинания и предлагал совершенствовать подходы к обучению матерей [7].

Таким образом, в начале XX века в Москве медицинское сообщество активно искало резервы снижения младенческой смертности. Правильность выбора путей решения проблемы подтверждал опыт работы консультаций для грудных детей при учреждениях имени С. В. Лепёхина и Л. И. Тимистера. Так, среди детей, наблюдавшихся в детской консультации медицинского комплекса, младенческая смертность в 1911–1913 гг. составляла 1,7–3,8%, то есть ее показатели были даже ниже (!), чем в наиболее благополучных скандинавских странах [2–8].

Рис. 2. Детская консультация при родильном доме имени С.В. Лепёхина и больнице для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера, 1910–11 гг.

Fig. 2. Pediatric Centre at the Maternity Hospital named after S.V. Lepyokhin and Hospital for Postpartum Patients named after L.I. Timister, 1910–1911



К сожалению, учреждений охраны материнства и младенчества не хватало на всех нуждающихся. В 1913 г. 40% женщин еще рожали на дому. Коек для грудных детей в городских больницах было недостаточно: так, например, в Морозовской больнице их было всего 25. Городские власти не спешили вводить педиатров в штат родовспомогательных учреждений, и они годами работали на благотворительных началах. Г. Н. Сперанский писал, что только широкая сеть консультаций с молочными кухнями, в которых масса матерей получит воспитание и распространит в своей среде здоровые понятия по уходу за детьми, может через несколько лет оказать заметное влияние на понижение смертности детей в городе [5].

Первая мировая война внесла значительные коррективы в деятельность медицинских учреждений Москвы. Возникли трудности из-за призыва на военную службу врачей и персонала. Медицинские учреждения города оказывали помощь жертвам военных действий. Сестры милосердия безвозмездно помогали наладить работу открывшихся лазаретов, ухаживая за ранеными. Сроки лечения стационарных пациенток в больнице для послеродовых больных пришлось сокращать. Возросло число женщин, перенесших криминальные аборты. Дом грудного ребенка и учреждения имени С. В. Лепёхина и Л. И. Тимистера стали оказывать помощь детям-сиротам и беженцам. Помимо работы в детском стационаре, Г. Н. Сперанский организовал в Александро-Мариинском институте госпиталь для раненых воинов [9].

Война отвлекла благотворительные средства от оказания помощи матерям и детям. С другой стороны, необходимость восполнения демографических потерь способствовала сооружению в непосредственной близости от медицинского комплекса имени С. В. Лепёхина и Л. И. Тимистера Дома матери и младенца. Он сооружался и должен был содержаться на средства благотворительного общества «Охрана материнства», Городской управы и частных жертвователей. Г. Н. Сперанский,

Г.Л. Грауэрман и Ф.А. Зайцев активно участвовали в деятельности этого общества. Дом матери и младенца включал в себя приют для беременных и родильниц с детьми до 3 месяцев жизни. Женщины и дети, проживавшие в нем, получали медицинскую помощь в учреждениях имени С.В. Лепёхина и Л.И. Тимистера. Дом матери и ребенка, открытый 24 апреля 1916 г., из-за революционных событий не смог в полном объеме выполнить возложенные на него задачи и прекратил свое существование [8–10].

Таким образом, в начале XX века в Москве действовали различные типы учреждений охраны матери и младенца. Недостаточную координацию их деятельности со стороны властей врачебное сообщество старалось восполнить работой в благотворительных обществах.

После революции благотворительные общества и частные лечебные учреждения были закрыты. Но Г.Н. Сперанский, А.И. Баландер (Дом грудного ребенка), Г.Л. Грауэрман, В.Я. Илькевич, Ф.А. Зайцев и В.А. Гок-Сморчек (учреждения имени С.В. Лепёхина и Л.И. Тимистера) продолжали медицинскую практику в столице. Медицинский комплекс сохранил свою деятельность. В 1929 г. он был преобразован в Московский областной научно-исследовательский институт акушер-

ства и гинекологии (МОНИИАГ). Дореволюционный опыт деятельности московских учреждений охраны матери и младенца оказался востребованным. В 1919 г. он был обобщен Григорием Львовичем Грауэрманом в работе «Что такое охрана материнства и как ее следует организовать?» [10]. Многие положения этого научного труда легли в основу советской системы охраны здоровья матери и младенца.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.Е. Горелова <http://orcid.org/0000-0002-9230-4292>

В.Н. Шелкова <http://orcid.org/0000-0003-4257-5147>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губерт В.О. Современное состояние вопроса о детской смертности в России и борьбе с нею // Журнал Русского Общества охранения народного здравия. — 1911. — № 9–10 — С. 1–20. [Gubert V.O. Sovremennoe sostoyanie voprosa o detskoj smertnosti v Rossii i bor'be s neyu. Zhurnal Russkogo Obshchestva okhraneniya narodnogo zdraviya. 1911;(9–10):1–20. (In Russ).]
2. Московская городская больница для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера. Отчет Московской Городской больницы для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера за время с 15 ноября 1910 г. до 1 января 1912 г. — М.: Городская типография; 1913. [Moskovskaya gorodskaya bol'nitsa dlya poslerodovykh bol'nykh imeni L.I. Timistera. (Report) Otchet Moskovskoi Gorodskoi bol'nitsy dlya poslerodovykh bol'nykh imeni L.I. Timistera za vremya s 15 noyabrya 1910 g. do 1 yanvarya 1912. Moscow: Gorodskaya tipografia; 1913. (In Russ).]
3. Грауэрман Г.Л. К вопросу об оказании акушерской помощи в Москве. — М.: Товарищество типографии А.И. Мамонтова; 1901. [Grauerman G.L. K voprosu ob okazanii akusherskoj pomoshchi v Moskve. Moscow: Tovarishchestvo tipografii A.I. Mamontova; 1901. (In Russ).]
4. ЦГА, фонд 179, опись 31, дело 97, лист 11. [CGA, fund 179, inventory 31, file 97, sheet 11. (In Russ).]
5. Опыт устройства и ведения специальной лечебницы для детей грудного возраста. Материалы по изучению грудного возраста / Под ред. Г.Н. Сперанского. — М.: Лечебница для детей грудного возраста; 1914. — С. 10–19. [Opyt ustroystva i vedeniya spetsial'noi lechebnitsy dlya detei grudnogo vozrasta. Materialy po izucheniyu grudnogo vozrasta. Ed by G.N. Speranskii. Moscow: Lechebnitsa dlya detei grudnogo vozrasta; 1914. pp. 10–19. (In Russ).]
6. Московское общество борьбы с детской смертностью. Отчет и труды Московского общества борьбы с детской смерт-

ностью. — М.; 1911–1913. [Moskovskoe obshchestvo bor'by s detskoj smertnost'yu. (Report) Otchet i trudy Moskovskogo obshchestva bor'by s detskoj smertnost'yu. Moscow; 1911–1913. (In Russ).]

7. Баландер А.И. Советы матерям. Описание показательной выставки по уходу и вскармливанию ребенка грудного возраста при лечебнице для детей грудного возраста, учрежденной Г.Н. Сперанским. — М.: Типография Т-ва И.Д. Сытина; 1914. [Balander A.I. Sovety materyam. Opisanie pokazatel'noi vystavki po ukhodu i vskarmlivaniyu rebenka grudnogo vozrasta pri lechebnitse dlya detei grudnogo vozrasta, uchrezhdennoi G.N. Speranskim. Moscow: Tipografia I.D. Sytina; 1914. (In Russ).]

8. Московская городская больница для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера. Отчет московской городской больницы для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера за 1914 год. — М.: Городская типография; 1916. [Moskovskaya gorodskaya bol'nitsa dlya poslerodovykh bol'nykh imeni L.I. Timistera. (Report) Otchet moskovskoi gorodskoi bol'nitsy dlya poslerodovykh bol'nykh imeni L.I. Timistera za 1914 god. Moscow: Gorodskaya tipografia; 1916. (In Russ).]

9. Овчинников А. Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается... — М.: ПедиатрЪ; 2009. — 280 с. [Ovchinnikov A. Glavnyi detskii doktor. G.N. Speranskomu posvyashchaetsya... Moscow: PediatrЪ; 2009. 280 p. (In Russ).]

10. Грауэрман Г.Л. Что такое охрана материнства и как ее следует осуществлять? — М.: Отдел охраны материнства и младенчества народного Комиссариата Социального Обеспечения; 1919. [Grauerman G.L. Chto takoe okhrana materinstva i kak ee sleduet osushchestvlyat'? Moscow: Otdel okhrany materinstva i mladenchestva narodnogo Komissariata Sotial'nogo Obespecheniya; 1919. (In Russ).]

Ю.В. Травкина, Т.Н. Жевак, П.Ф. Литвицкий

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

Хордома: этиология, патогенез, диагностика, лечение

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 06.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

В лекции анализируются современные сведения об этиологии, ключевых звеньях патогенеза, клинических проявлениях, видах, методах диагностики и лечения опухоли из клеток нотохорды — хордомы. Для оценки уровня усвоения материала лекции приведены ситуационная задача и тестовые вопросы с вариантами правильных ответов.

Ключевые слова: хордома, патогенез, атипизм клеток, белок brachyury.

(Для цитирования: Травкина Ю.В., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хордома: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 266–271. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917)

ВВЕДЕНИЕ

Хордома (chordoma) — злокачественная опухоль из клеток нотохорды. Это новообразование выделено экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2000 г. и отнесено к числу самых редких онкологических заболеваний [1]. Степень злокачественности хордомы определяется как «3» (максимальная по принятой градации [1]). Опухоль выявляется с частотой 1 случай на 1 000 000 населения в год [1]. По данным Института нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, средний возраст больных хордомами основания черепа составляет 40 лет. При этом в 10% случаев хордома развивается в детском возрасте, 86% пациентов составляют лица в возрасте от 18 до 65 лет и 4% — старше 65 лет [2].

В связи с недостатком информации по этому заболеванию и относительно медленным развитием клинических симптомов диагностика хордомы вызывает определенные трудности. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на поиски эффективного способа диагностики хордомы на ее ранних стадиях [1, 3].

Поскольку лучевая и химиотерапия хордомы не дают должного терапевтического эффекта [3], в настоящее время единственным способом лечения остается резекция опухоли вместе с ее капсулой. Однако, учитывая наиболее частую локализацию опухоли в основании черепа [3], хирургическое вмешательство может повлечь за собой множественные осложнения, связанные с нарушениями иннервации и кровоснабжения ряда органов вследствие повреждения нервов и сосудов, проходящих

через большое затылочное отверстие, заднюю черепную ямку и яремные отверстия [3]. В связи с этим рациональнее было бы использовать для лечения хордомы методы химио- и радиотерапии.

Сложности диагностики и отсутствие оптимальной стратегии консервативного лечения делают хордому до настоящего времени крайне тяжелым и почти неизлечимым заболеванием. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение этой редкой формы патологии с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и, соответственно, продолжительности и качества жизни пациентов с хордомой.

ХОРДОМА

Характеристика понятия и классификация хордом

Хордома — это первичное злокачественное новообразование из клеток нотохорды (с греч. *noton* — спина, *chorde* — струна), представляющее собой клеточный тяж или временный скелет зародыша. В норме он устраняется к 8-й нед внутриутробного развития [3, 4]. Однако у некоторых людей клетки нотохорды остаются в основании черепа и в позвонках [4]. Именно из них впоследствии может развиться опухоль. Важно то, что нотохорда выполняет не только роль временного скелета эмбриона. В ее клетках синтезируются белки, необходимые для правильной закладки тканей будущего плода [4].

Для хордом характерны скопления крупных серо-белых вакуолизированных клеток, разделенных фиброзными перегородками на дольки. Клетки окружены вне-

Julia V. Travkina, Tatiana N. Zhevak, Peter F. Litvitsky

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

Chordoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

The lecture analyzes modern knowledge about etiology, key mechanisms of pathogenesis, clinical manifestations, types, diagnostic methods and treatment strategy of chordoma (tumor from notochordal cells). To assess the retention of the lecture material, a case problem and multiple-choice test questions are given.

Key words: chordoma, pathogenesis, atypia of cells, protein brachyury.

(For citation: Travkina Julia V., Zhevak Tatiana N., Litvitsky Peter F. Chordoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (4): 266–271. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917)

клеточным базофильным матриксом, богатым муцином и гликогеном. Этот гистологический признак и лег в основу гипотезы о нотохордальном происхождении хордомы [5]. Известно, что клетки нотохорды часто обнаруживаются в организме человека, однако малигнизации они подвергаются редко [6]. Как правило, эти клетки остаются «спящими», а их злокачественную трансформацию могут вызвать различные эндогенные и экзогенные факторы, например неблагоприятные экологические условия, провоцирующие онкогенные мутации [6].

Изучением хордом начали заниматься в 1919 г., после того Е. Daland описал 16 случаев хордомы, подтвержденных клинически и морфологически [7]. Эта опухоль мягкой консистенции, с участками некроза, растет в виде дольчатого узла с капсулой. При световой микроскопии в хордоме обнаруживаются полиморфизм клеток и гиперхромия ядер с множественными митозами [8]. В настоящее время выделяют 3 вида хордомы [9], каждый из которых имеет характерные гистологические особенности:

- классическая (около 70% всех случаев): в большинстве случаев опухоль имеет вид окруженного капсулой узла с зонами инфильтрации в окружающую ткань; клетки хордомы различаются по форме и размеру; в строме опухоли большое количество сосудов, очагов некроза и кровоизлияний имеет 3 степени дифференцировки — высокую, среднюю и низкую;
- хондроподобная (около 25% всех случаев): гистологически в опухоли выявляются хондронидные зоны различного размера с веретенообразными вакуолизированными клетками;
- недифференцированная (3–5% всех случаев): опухоль, сочетающая признаки классической ее разновидности и малигнизированной; она отличается очень быстрым ростом, а также ранним метастазированием в лимфоузлы и различные органы [5].

Этиология и патогенез хондромы

Образованию хордомы, как и любой другой злокачественной опухоли, предшествует процесс трансформации нормальных клеток в злокачественные под действием различных эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов. Под их влиянием экспрессируются протоонкогены, ингибируются антионкогенные факторы и механизмы репарации измененных участков ДНК, подавляется экспрессия генов-супрессоров и генов, активирующих апоптоз [10, 11]. Одним из факторов риска возникновения хондромы является состояние иммунодефицита, преимущественно клеточного [10].

Хордоме относят к группе опухолей скелета, многие из которых в целом хорошо изучены (пример, саркома Юинга и хондробластома). Существует ряд характерных для этой группы общих факторов риска: дизэмбриональные нарушения, воздействие лучевых и химических факторов в анамнезе [11].

Так, у 6% больных туберкулезом костей и анкилозирующим спондилитом, лечившихся радием (^{224}Ra), была диагностирована остеосаркома [12]. Вместе с тем наследственный фактор риска развития хордомы не установлен. Чаще всего эти опухоли возникают спонтанно [6].

Как известно, в процессе малигнизации клеток любой ткани выделяют 3 этапа — инициацию, промоцию и опухолевую прогрессию. В ходе этапов происходят:

- активация клеточных или вирусных онкогенов, вызывающих рост и пролиферацию поврежденных клеток;
- нарушение дифференцировки неопластических клеток;

- появление множественных мутаций онкогенно трансформированных клеток, что отражает суть опухолевой прогрессии;
- экспрессия опухолевыми клетками факторов роста;
- изменение фенотипа малигнизированных клеток в связи с потерей или приобретением новых антигенов;
- изменение количества и структуры рецепторов;
- формирование резистентности опухолевых клеток к нервным и гуморальным влияниям, иммунному воздействию и лекарственным средствам [10, 13].

В популяции злокачественных клеток любой опухоли, в том числе и хордомы, существует иерархия, при этом пролиферирует пул так называемых стволовых клеток опухоли [13]. По мере накопления дополнительных генетических изменений происходит нарастание морфологических, функциональных и метаболических отклонений — признаков опухолевого атипизма клеток: они активно делятся; инвазируют в окружающие ткани, разрушая их; формируют отдаленные метастазы [10]. При развитии хордомы выявлено увеличение в ее клетках частоты геномных и хромосомных мутаций [14], а также аномалий форм и размеров клеток [8]. Показано также, что при развитии хордомы имеет место нарушение процесса реализации сигнала к клеточной дифференцировке [15]. Активированная тирозинкиназа индуцирует процесс фосфорилирования белков, активацию протеинкиназы C и связывание белков RAS с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). В условиях патологии структура и функции RAS нарушаются. Наиболее часто следствием такой мутации является непрерывная пролиферация клеток хордомы [15]. Генерация злокачественными клетками хордомы митогенных сигналов происходит, в частности, за счет продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [16] и эпидермального фактора роста (EGF) [17].

Кроме того, инициатором злокачественного роста при развитии хордомы является белок NGAL — нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин [16]. NGAL может выступать в качестве как донора железа, оказывая ренально-протективное действие, так и хелатора железа, ингибируя эритропоэз. В норме этот белок связывается с матриксной металлопротеиназой-9 (ММП-9) — ферментом, обеспечивающим ремоделирование соединительной ткани и метаболизм тканевого матрикса. При взаимодействии NGAL с ММП-9 активируются процессы репарации поврежденного нормального эпителия, однако в патологически измененных клетках связывание этих белков нарушается, что ведет к инициации опухолевого роста и метастазированию [18]. При этом нарастание синтеза NGAL ассоциирует с повышенным уровнем ММП-9, что и наблюдается при росте хордом [16].

В 2007 г. начала работу организация Chordoma Foundation, занимающаяся изучением именно нотохорды. Эта организация в своих периодических отчетах приводит результаты многочисленных исследований этиологии и патогенеза хордом [19]. Так, доказан факт изменений именно в геноме как важного фактора риска развития хордомы. Более чем у 95% больных с этой опухолью выявлена замена нуклеотида в гене синтеза белка brachyury — эмбрионального транскрипционного фактора, кодируемого геном *T* [20]. Результаты исследований показали, что этот ген закономерно обнаруживается в геноме клеток хордомы при высоком уровне экспрессии белка p53 [20]. При этом за пределами опухоли, в здоровых клетках, экспрессии этого гена не наблюдается [20]. В норме белок brachyury стимулирует движение клеток и способствует их адгезии, однако если структура белка изменена, риск развития хордомы повышается почти в 5 раз [20].

Кроме того, по статистике, опубликованной Chordoma Foundation, экспрессия генов *TSC1* и *TSC2* также может выступать в качестве предрасполагающего фактора возникновения хордомы [19]. Продуктами экспрессии этих генов являются белки гамартин и туберин, ассоциированные с клеточной мембраной и оказывающие влияние на процессы дифференцировки клеток и регуляции клеточного цикла [20].

Клиническая картина хордомы

Основным и наиболее частым клиническим симптомом злокачественных новообразований костей является боль в зоне роста хордомы (у 70% пациентов) [21, 22]. У юношей и мужчин может нарушаться эректильная функция [21]. В случае если хордома локализована в области основания черепа, пациентов, как правило, беспокоят головная боль и головокружение, ухудшение зрения, нарушения глотания, изменение голоса [21]. Боль обычно носит хронический характер. В некоторых случаях отмечается временный положительный эффект от мануальной терапии [21]. Как и при любом другом онкологическом заболевании, при хордоме наблюдается значительная потеря массы тела, на фоне которой боль усиливается [21].

При хордомих нередко наблюдаются слабовыраженные признаки паранеопластического синдрома как проявление системного воздействия опухоли на организм [21, 22]. Растущая опухоль вызывает изменения функций нервной, эндокринной и иммунной систем, нарушая метаболические процессы в организме. Вещества, выделяемые опухолевыми клетками, повреждают биологические мембраны и вызывают пойкилоцитоз. Вне зависимости от локализации опухоли в крови появляются эхиноциты — эритроциты сферической формы, имеющие на плазмолемме множественные заостренные выросты (спикулы) [22]. В период интенсивного опухолевого роста их число увеличивается в связи с избыточной активацией реакций перекисного окисления липидов, нарушая фосфолипид-фосфолипидные и фосфолипид-белковые соотношения, что приводит к гемолизу эритроцитов и развитию анемии [22]. В результате продуцирования злокачественными клетками специфических биологически активных веществ (цитокинов, ферментов, гормоноподобных соединений и др.) в организме нарушаются метаболизм и физиологические функции, характеризующиеся такими синдромами, как тромбгеморрагический, иммунодепрессия, недостаточность кровообращения, пониженная толерантность к глюкозе, мышечная дистрофия, прогрессирующая раковая кахексия, дерматозы [23].

Диагностика хордомы

Для выявления хордомы необходимо тщательное неврологическое обследование, а также использование лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Из методов лучевой диагностики наиболее информативными признаны магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография [24]. В настоящее время применяется такая технология исследования, как объемная сегментация. Эта технология позволяет определить размеры опухоли в трех измерениях на МРТ или КТ, что важно для выявления локализации и масштаба поражения кости [24].

Необходимым для постановки диагноза исследованием является биопсия опухоли [25]. Методом иммуногистохимии в образцах хордомы обнаруживают специфический для нее белок brachyury, а также, используя

моноклональные антикератиновые и антиэпителиальные антитела, определяют наличие цитокератинов [25].

Молекулярные цитогенетические исследования, прежде всего метод сравнительной геномной гибридизации, позволяют выявить количественные изменения в геноме при хордомих. При них наблюдаются хромосомные aberrации, характеризующиеся вставками и делециями, которые можно обнаружить в самых разных участках хромосом. Увеличение хромосомного материала чаще всего регистрируется в таких локусах хромосом, как 7q (42%), 12q (21%), 17q (21%), 20q (27%) и 22q (21%) [15]. Укорочение цепей ДНК обнаруживается в участках 1p (21%), 3p (36%), 4q (27%), 10q (21%) и 13q (24%) [15]. Отмечается, что хордомих более свойственны делеции, чем вставки [15].

Особенности лечения хордомы

Основные трудности в лечении хордомы связаны с ее высокой резистентностью к методам лучевой и химиотерапии [3, 6]. Использование алкилирующих агентов и алкалоидов неэффективно, особенно в отношении дедифференцированных хордом [6].

Основным методом лечения пациентов с хордой является резекция опухоли с капсулой в сочетании с последующим курсом радиотерапии [26]. Однако такая тактика лечения является предметом дискуссии среди специалистов: одни считают необходимым одномоментное удаление опухоли [26], другие выступают за поэтапное хирургическое лечение [27]. Последние сумели добиться положительного результата лечения, проводя повторные операции по частичной резекции растущей опухоли [27]. Целью операций при этом является сохранение оптимального неврологического статуса пациента [27]. Применение радиотерапии после оперативного вмешательства позволяет значительно снизить риск развития метастазов [28].

Допускается, что радиорезистентность хордомы связана с эндогенными механизмами репарации ДНК, которые способствуют выживанию клеток при лучевой нагрузке [29]. Эти механизмы обеспечиваются, в частности, серин/треониновой киназой и белком RAD51. В ткани хордомы, в сравнении с окружающей здоровой тканью, уровень RAD51 значительно выше [29]. Путем гомологичной рекомбинации RAD51 восстанавливает разрыв, используя в качестве образца похожую или идентичную молекулу ДНК. Этот механизм репарации является наиболее точным, но он возможен лишь в определенных фазах клеточного цикла [30].

Малая восприимчивость хордом к лучевым воздействиям может быть обусловлена влиянием онкогена BCL-2 [12]. Белок BCL-2, синтез которого значительно повышается при хордомих [12], способен тормозить процесс апоптоза, вызываемый фактором транскрипции p53 в ответ на генотоксические воздействия. При гиперэкспрессии BCL-2 клетки приобретают устойчивость и к химиопрепаратам [12].

Развитие таргетного направления терапии неоплазий сопровождалось появлением новых альтернативных методов лечения хордом, сочетающих полихимиотерапию и введение ингибиторов тирозинных и серин/треониновых протеинкиназ. Результаты таких методов воздействия оказались эффективнее селективного применения полихимиотерапии, однако клиническое улучшение наблюдалось только в отдельных случаях. При этом пятилетняя выживаемость составила 65% [31].

В качестве метода лечения хордомы было предложено применение фотодинамического воздействия

с использованием в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Для оценки чувствительности к фотодинамической терапии клетки хордомы помещают в 96-луночные планшеты (панели) с градуированными дозами 5-АЛК (0–50 мкг/мл) по 30 (высокая плотность клеток) или 15 (низкая плотность клеток) тысяч клеток в каждой. Впоследствии клетки подвергают лазерному излучению длиной 635 нм (18,75 Дж/см²). Выживаемость клеток измеряется через 24 ч после облучения лазерным светом с помощью анализатора WST-1. Полученные результаты показали, что фотодинамическая терапия 5-АЛК способна приводить к гибели клеток хордомы [32].

В настоящее время существуют методы лучевой терапии, обеспечивающие высокую дозу облучения в области мишени в основании черепа с использованием стереотаксической техники [27]. Такой метод позволяет воздействовать на опухоль прицельно, и, что самое главное, один сеанс способен заменить длительные курсы лучевой терапии. Эффект от стереотаксической терапии сравним с воздействием гамма-ножа на опухоль (гамма-нож относится к методам радиохирургии; в его основе лежит местное облучение новообразования сфокусированным радиоактивным пучком, исходящим более чем из 200 излучателей). Максимальный эффект достигается в точке схождения всех пучков, и точкой этой должна стать непосредственно опухоль [33].

Прогноз

При раннем выявлении хордомы и проведении адекватного комплексного лечения прогноз, как правило, благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Genetics home reference [Internet]. Chordoma: National library of medicine's (US). [cited 2018 Aug 8] Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/chordoma#>.
2. Сидоркин Д.В., Коновалов А.Н., Махмудов У.Б., и др. Топографические варианты краниальных хордом // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2009. — № 3 — С. 14–18. [Sidorkin DV, Kononov AN, Makhmudov UB, et al. Topographic variants of cranial chordomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2009;(3):14–18. (In Russ).]
3. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):188–193. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1743.
4. Davies JA. *Life unfolding: how the human body creates itself*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2014. 299 p.
5. Nibu Yu, José-Edwards DS, Di Gregori A. From notochord formation to hereditary chordoma: the many roles of Brachyury. *Biomed Res Int*. 2013;2013:826435. doi: 10.1155/2013/826435.
6. rare-diseases.org [Internet]. Chordoma [cited 2018 Aug 8]. Available from: <https://rare-diseases.org/rare-diseases/chordoma/>.
7. Daland EM. Chordoma. *Bost Med Surg J*. 1919;180:571–576. doi: 10.1056/NEJM191905221802102.
8. Roy S. Pathology of Chordoma [Internet]. India: © Histopathology-India.net [cited 2018 Aug 10]. Available from: <http://www.histopathology-india.net/chordoma.htm>.
9. Stacchiotti S, Sommer J; Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e71–83. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71190-8.
10. Глыбочко П.В., Попков В.М., Бабушкина И.В. и др. *Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты*. — Саратов: СГМУ; 2011. — С. 7–90. [Glybochko PV, Popkov VM, Babushkina IV, et al. *Kantserogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty*. Saratov: Saratov State Medical University Press; 2011. pp. 7–90. (In Russ).]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хордома — злокачественное новообразование костей скелета, возникающее под действием эндо- и экзогенных канцерогенов из клеток нотохорды. В 10% всех случаев заболевания хордома выявляется у детей. Наиболее информативными методами диагностики опухоли считаются магнитно-резонансная и компьютерная томография в сочетании с цитогенетическими и иммуногистохимическими методами исследования биоптата опухоли. Эффективным способом лечения хордомы является ее резекция (вместе с капсулой) в комбинации с курсом последующей стереотаксической радиотерапии. Необходимо дальнейшее исследование этиопатогенеза хордомы с целью разработки эффективных методов ее профилактики, раннего выявления и лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.Н. Жевак <http://orcid.org/0000-0003-4295-7436>

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

11. *Онкология* / Под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — С. 269–274. [Oncology. Ed by Chissov V.I., Dar'yalova S.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. pp. 269–274. (In Russ).]
12. Заридзе Д.Г. *Канцерогенез*. — М.: Медицина; 2004. — 576 с. [Zaridze DG. *Carcinogenesis*. Moscow: Meditsina; 2004. 576 p. (In Russ).]
13. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // *Клиническая онкогематология*. — 2012. — Т. 5. — № 3 — С. 165–185. [Kopnin BP. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;5(3):165–185. (In Russ).]
14. Sun X, Hornicek F, Schwab JH. Chordoma: an update on the pathophysiology and molecular mechanisms. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8(4):344–352. doi: 10.1007/s12178-015-9311-x.
15. Boguski MS, McCormick F. Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature*. 1993;366(6456):643–654. doi: 10.1038/366643a0.
16. Chen KW, Yang HL, Lu J, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in sacral chordoma. *J Neurooncol*. 2011;101(3):357–363. doi: 10.1007/s11060-010-0263-0.
17. Shalaby A, Presneau N, Ye H, et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol*. 2011;223(3):336–346. doi: 10.1002/path.2818.
18. Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // *Клинико-лабораторный консилиум*. — 2011. — № 2 — С. 90–100. [Vel'kov VV. NGAL — «renal'nyi troponin», rannii marker ostrogo povrezhdeniya pochek: aktual'nost' dlya nefrologii i kardiokhirurgii. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2011;(2):90–100. (In Russ).]

19. chordomafoundation.org [Internet]. Chordoma Foundation [cited 2018 Aug 19]. Available from: <https://www.chordomafoundation.org>.
20. Huang J, Manning BD. Manning The TSC1–TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J*. 2008; 412(2):179–190. doi: 10.1042/BJ20080281.
21. Fisher MC, Stone JH, Palmer WE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2014. A 50-year-old man with back pain, fatigue, weight loss, and knee swelling. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1447–1455. doi: 10.1056/NEJMcp1404517.
22. Скопичев В.Г. Изменение уровня молекул средней массы и эхиноцитоз при лучевой болезни и интоксикациях // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. — 2015. — № 3–1 — С. 76–79. [Skopichev VG. The change of the level of medium-weight molecules and the echinocytosis under the radiation sickness and the intoxications. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015;(3–1):76–79. (In Russ).]
23. Проценко Г.А. Паранеопластические синдромы в ревматологической практике // *Український ревматологічний журнал*. — 2016. — № 63 — С. 33–37. [Protsenko GA. Paraneoplastic syndromes in rheumatological practice. *Ukrainian journal of rheumatology*. 2016;(63):33–37. (In Russ).]
24. Fenerty KE, Folio LR, Patronas NJ, et al. Predicting clinical outcomes in chordoma patients receiving immunotherapy: a comparison between volumetric segmentation and RECIST. *BMC Cancer*. 2016;16(1):672. doi: 10.1186/s12885-016-2699-x.
25. Pasalic D, Luetmer PH, Hunt CH, et al. Benign notochordal cell tumor of the sacrum with atypical imaging features: the value of CT guided biopsy for diagnosis. *Open Neuroimag J*. 2013;7:36–40. doi: 10.2174/1874440001307010036.
26. Сидоркин Д.В., Коновалов А.Н., Махмудов У.Б., и др. Хирургическое лечение хордом основания черепа // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2009. — № 2 — С. 15–22. [Sidorkin DV, Kononov AN, Shkarubo AN, et al. Surgical treatment of skull base chordomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2009;(2):15–22. (In Russ).]
27. Сидоркин Д.В., Голанов А.В., Махмудов У.Б. Стереотаксическая радиотерапия на установке Novalis при комбинированном лечении хордом основания черепа // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2010. — № 1 — С. 29–34. [Sidorkin DV, Golanov AV, Mahmudov UB. Linear accelerator-based stereotactic radiotherapy in combined treatment of skull base chordomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2010;(1):29–34. (In Russ).]
28. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine* [Internet]. 6th ed.; Hamilton (ON): BC Decker; 2003 [cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12491/>.
29. Zhang C, Wang B, Li L, et al. Radioresistance of chordoma cells is associated with the ATM/ATR pathway, in which RAD51 serves as an important downstream effector. *Exp Ther Med*. 2017;14(3): 2171–2179. doi: 10.3892/etm.2017.4736.
30. Штам Т.А., Варфоломеева Е.Ю., Семенова Е.В., Филатов М.В. Влияние уровня экспрессии RAD51-рекомбиназы на выживаемость и прохождение фаз цикла клетками человека // *Цитология*. — 2008. — Т. 50. — № 11 — С. 958–964. [Shtam TA, Varfolomeeva EYu, Semenova EV, Filatov MV. Human RAD51 recombinase: the role in the cell cycle checkpoint and cellular survival. *Tsitologiya*. 2008;50(11):959–963. (In Russ).]
31. Diaz RJ, Cusimano MD. The biological basis for modern treatment of chordoma. *J Neuro-oncol*. 2011;104(2):411–422. doi: 10.1007/s11060-011-0559-8.
32. Cornelius JF, Eismann L, Ebbert L, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy of chordoma: in vitro experiments on a human tumor cell line. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;20:111–115. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.09.011.
33. Табакова С.А. Когда гамма-нож — единственное решение // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. — 2015. — № 2 — С. 3–5. [Tabakova SA. Kogda gamma-nozh — edinstvennoe reshenie. *Zdravooohranenie Yugry: opyt i innovacii*. 2015;(2):3–5. (In Russ).]

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА К ЛЕКЦИИ

Мальчик А., 9 лет, поступил в отделение нейрохирургии в связи с жалобами на боли в шейном отделе позвоночника, беспокоящие его на протяжении 2 мес. На МРТ визуализировали обширную опухоль от нижней части ската черепа до второго шейного позвонка включительно, примыкающую к продолговатому мозгу и проходящую через большое затылочное отверстие. Размеры опухоли 35×15×10 мм. Ребенку выполнены две последовательные операции. Визуально ложе опухоли после ее удаления было заполнено жировой и мышечной тканями.

Заключение патоморфолога: при световой микроскопии опухоль состоит из тяжей и цепочек округлых клеток среднего размера с большим числом вакуолей в цитоплазме; иммуногистохимически — положительная реакция на цитокератины (KL1+), эпителиальные (EMA+) и мезенхимальные (PS100) антигены.

На МРТ, выполненной после операции, в спинномозговом канале выявлены множественные небольшие остаточные очаги опухоли. Рекомендован курс высокодозной фокусированной на опухолевые очаги лучевой терапии (комбинированная программа фотон-протон-терапии). После курса лучевого воздействия состояние пациента А. было удовлетворительным, сопровождалось слабыми головными болями, тошнотой, мукозитом, что корректировалось коротким курсом лечения стероидными препаратами.

В течение последующих 106 мес после лучевой терапии состояние ребенка А. было хорошим: отмечалось небольшое отклонение шеи от сагиттальной линии, связанное с легкой радиационно-индуцированной атрофией С1 и затылочной кости. При МР-исследовании обнаружена

локальная опухоль вдоль стенки глотки. Проведена резекция новообразования, за которой последовал второй курс лучевой терапии. При микроскопии удаленной опухоли обнаружены «пузырные» клетки; при иммуногистохимическом исследовании — положительная реакция на цитокератины (KL1+), эпителиальные (EMA+) и мезенхимальные (PS100) антигены. В течение одного года пациент А. чувствовал себя удовлетворительно, после чего появились неврологические симптомы. Через некоторое время пациент скончался на фоне кровотечения из ротовой полости.

ВОПРОСЫ

1. Учитывая жалобы А. и результаты исследований, развитие какой формы патологии можно предположить у него?
2. Результаты каких проведенных исследований позволяют сделать окончательное заключение об этом?
3. Можно ли утверждать, что у А. опухолевый процесс, развившийся через 106 мес после удаления первичной опухоли, является метастазом / еще одной опухолью / рецидивом? Обоснуйте свой ответ.
4. Какие механизмы противоопухолевой защиты организма неэффективны у А. и почему?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ

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

1. Наиболее доказанной причиной хордомы считается канцероген: (1)

- 1) химической природы (в том числе цитостатических препаратов)

- 2) физической природы (ионизирующее излучение)
- 3) биологической природы (ДНК- и РНК-содержащих вирусов)

2. «Ускользание» клеток хордомы от уничтожения факторами системы иммунобиологического надзора может быть: (3)

- 1) антигенное упрощение клеток опухоли
- 2) наличие у клеток хордомы эмбриональных антигенов
- 3) нарушение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости
- 4) появление в крови блокирующих антител
- 5) толерантность организма к дифференцировочным антигенам опухоли
- 6) снижение активности Treg-лимфоцитов
- 7) активация Th₁-лимфоцитов
- 8) снижения эффективности механизмов клеточного иммунитета
- 9) наличие в крови опсонизирующих иммуноглобулинов

3. Фактами, способствующими активации пролиферативной активности клеток хордомы, являются: (3)

- 1) экспрессия протоонкогенов
- 2) утрата ГТФ-азной активности белком RAS
- 3) повышение экспрессии гена *T* и, соответственно, синтеза эмбрионального транскрипционного фактора белка *brachyury*
- 4) снижение активности ферментов системы репаративного синтеза ДНК
- 5) снижение экспрессии проапоптотических факторов (например, белка p53)
- 6) повышение активности антиапоптотических факторов, в частности белка BCL-2

4. Для хордомы свойственны: (2)

- 1) высокая степень дифференцировки клеток
- 2) экспансивный рост
- 3) инфильтративный рост
- 4) рецидивирование

5. Морфологический атипизм хордомы характеризуется наличием в ней клеток: (1)

- 1) Сезари
- 2) Рид-Березовского-Штернберга
- 3) LE-клеток
- 4) напоминающих пузырьки с мелкими гиперхромными ядрами и большими вакуолями в цитоплазме

6. Для клеток хордомы характерны следующие черты метаболического атипизма: (4)

- 1) увеличение захвата глюкозы
- 2) активация захвата аминокислот, а также количественные и качественные изменения синтеза белков
- 3) снижение эффективности анаэробного гликолиза
- 4) активация анаэробного гликолиза
- 5) отсутствие качественных и количественных изменений белкового обмена
- 6) активация обмена нуклеиновых кислот

7. Рецидивированию хордомы способствуют: (1)

- 1) действие химиотерапевтических препаратов
- 2) наличие небольших остаточных очагов из клеток нотохорды
- 3) повторные эпизоды радиотерапии
- 4) вирусные инфекции

8. Высокая резистентность клеток хордомы к радиотерапии обусловлена: (2)

- 1) высокой степенью дифференцировки клеток
- 2) повышением активности антиапоптотических факторов, в частности белка BCL-2
- 3) снижением активности ферментов системы репаративного синтеза ДНК
- 4) повышением активности ферментов системы репаративного синтеза ДНК, в частности белка RAD51

9. Онкобелками, характерными для хордомы, являются: (5)

- 1) белок p53
- 2) белок *brachyury*
- 3) белок BCL-2
- 4) цитокератины
- 5) эпителиальные антигены EMA
- 6) регулятор клеточного цикла, клеточной дифференцировки и процессов взаимодействия цитоскелета с мембраной антиген PS-100

10. Наиболее эффективными методами лечения хордомы являются: (2)

- 1) хирургический метод
- 2) сочетание хирургического метода со стереотаксической лучевой терапией
- 3) стереотаксическая лучевая терапия
- 4) сочетание хирургического метода с классической лучевой терапией

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ

1. У А. новообразование, являющееся хордомой.
2. Окончательное заключение о наличии хордомы сделано на основании жалоб А. (боли в шейном отделе позвоночника); результатов МРТ (наличие обширной опухоли от нижней части ската черепа до второго шейного позвонка, проходящей через большое затылочное отверстие); результатов морфологического исследования (наличие характерных микроскопических признаков опухоли: тяжи и цепочки округлых пузыреобразных клеток с широкой вакуолизированной цитоплазмой); иммуногистохимических данных [положительная реакция на эпителиальные (KL1+, EMA+) и мезенхимальные (PS100) антигены].
3. Опухолевый процесс, развившийся через 106 мес после удаления первичной опухоли, является рецидивом. Обоснованием этого заключения являются локализация опухоли в месте ее удаления (неполного!); те же гистологические и иммуногистохимические признаки, что и у удаленного новообразования.
4. У А. неэффективны антиканцерогенные (в ответ на воздействие канцерогена на геном клетки), антимутационные (недостаточность ферментов системы репаративного синтеза ДНК) и антицеллюлярные (низкая активность клеточного звена иммунитета) механизмы противоопухолевой защиты организма.

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

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

А.Н. Белова, Г.Е. Шейко, Е.А. Ключев, М.Г. Дунаев

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе

Контактная информация:

Шейко Геннадий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела функциональной диагностики Университетской клиники ПИМУ

Адрес: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, д. 18, e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

Статья поступила: 30.05.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Детский церебральный паралич (ДЦП) является основной причиной детской инвалидности и характеризуется непрогрессирующим поражением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка. Магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой современный неинвазивный метод, обладающий широкими возможностями диагностики поражения головного мозга при ДЦП. В обзоре сделан акцент на анатомо-структурных МР-паттернах поражения головного мозга при ДЦП, представлена современная классификация МР-изменений при этом заболевании. Рассмотрена роль МРТ в установлении сроков поражения мозга при ДЦП. Представлены сведения о соотношении фенотипов ДЦП и патологических МР-находок. Обсуждаются нейровизуализационные прогностические биомаркеры. Подчеркивается, что многие вопросы в отношении прогностической значимости МР-находок остаются нерешенными, перспективы связаны с применением новых модальностей МРТ, таких как функциональная и диффузионно-тензорная МРТ.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, магнитно-резонансная томография, головной мозг, нейровизуализация, лучевая диагностика.

(Для цитирования): Белова А.Н., Шейко Г.Е., Ключев Е.А., Дунаев М.Г. Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 272–278. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1918)

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — полиэтиологическая группа нарушений моторики и поддержания позы, обусловленных непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1]. Постановка диагноза ДЦП основана на анализе клинических проявлений, тогда как причина заболевания во многих случаях остается неясной [2, 3].

Появление метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) открыло новую эру в понимании природы ДЦП [4]. Первые работы, посвященные результатам МРТ при ДЦП, появились еще в начале 90-х годов прошлого века [5, 6]. В настоящее время опубликовано несколько систематических обзоров, посвященных возможностям метода при изучении ДЦП [7–9], разработана классификационная система обозначения МР-находок у детей с ДЦП [10, 11]. Несмотря на то, что

Anna N. Belova, Gennadii E. Sheiko, Evgenii A. Klyuev, Maksim G. Dunaev

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Possibilities of Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Infantile Cerebral Palsy

Infantile cerebral palsy (ICP) is the main cause of childhood disability and is characterized by a non-progressive lesion and/or impaired development of the brain in a foetus or newborn. Magnetic resonance imaging (MRI) is a modern non-invasive method with extensive capabilities for diagnosing brain damage in ICP. The review focuses on anatomical structural MR patterns of brain damage in ICP and gives the present-day classification of MR changes in this disease. The role of MRI in determining the duration of brain damage in ICP has been considered. Data on the ratio of ICP phenotypes to pathological MR findings has been presented. Neuroimaging prognostic biomarkers are discussed. It is emphasized that many questions regarding the prognostic significance of MR findings remain unresolved; prospects are associated with the use of new MRI modalities such as functional and diffusion-tensor MRI.

Key words: infantile cerebral palsy, magnetic resonance imaging, brain, neuroimaging, radiology.

(For citation): Belova Anna N., Sheiko Gennadii E., Klyuev Evgenii A., Dunaev Maksim G. Possibilities of Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Infantile Cerebral Palsy. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (4): 272–278. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1918)

диагноз ДЦП является клиническим, и не обнаруживающая патологии МРТ не исключает наличия этого диагноза, многие национальные руководства рекомендуют выполнение МРТ головного мозга в качестве первого диагностического шага после сбора анамнеза и клинико-неврологического исследования [12]. Выполнение МРТ возможно уже с периода новорожденности [13, 14]. Нейроанатомические МР-находки могут иметь значение как в диагностике ДЦП, так и в определении прогноза функциональных возможностей ребенка с ДЦП [12, 15]. Структурная МРТ позволяет выявить такие прогностически важные биомаркеры, как локализация и обширность поражения мозга, а также уточнить время возникновения повреждения [8, 16, 17].

В последние годы благодаря бурному развитию технологий МРТ появляется все больше новых данных, касающихся диагностических и прогностических возможностей метода при ДЦП, и, соответственно, возникает необходимость в систематизации и анализе этих данных. **Целью нашей работы** являлось изучение публикаций в мировой литературе, касающихся роли МРТ головного мозга при ДЦП.

АНАТОМО-СТРУКТУРНЫЕ МР-ПАТТЕРНЫ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДЦП

МРТ выявляет анатомо-структурную патологию головного мозга более чем у 80% детей с ДЦП [8–10]. Гетерогенная природа поражения головного мозга при ДЦП находит отражение в многообразии МРТ-проявлений [18]. Эти проявления подразделяют на поражения белого вещества, серого вещества, кортикальные мальформации и пороки развития головного мозга, прочие поражения [7, 11]. По данным I. Novak и соавт., преимущественное поражение белого вещества выявляется при ДЦП в 56% случаев, патология коркового и подкоркового серого вещества — в 18%, пороки развития мозга — в 9% [19]. По данным других исследований, поражение белого вещества встречается реже — в среднем у 30–40% пациентов [7], поражение серого вещества — у 6%, а их сочетание — у 13% [9]. Столь разнящиеся данные зависят прежде всего от степени недоношенности ребенка, вида повреждающего фактора и сроков его воздействия.

Поражения белого вещества

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) проявляется на МРТ снижением плотности перивентрикулярного белого вещества (в раннем детском возрасте), перивентрикулярным глиозом и вентрикуломегалией с неровными границами боковых желудочков [20, 21]. В перивентрикулярных областях в режимах T2 и FLAIR (англ. Fluid attenuation inversion recovery, или инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) выявляется патологический гиперинтенсивный сигнал, в режиме T1 — сигнал гипоинтенсивный; изменения обнаруживаются преимущественно в задних перивентрикулярных отделах [22]. ПВЛ на томограммах детей может выявляться не только при ДЦП, но и при самых разнообразных заболеваниях (вирусные инфекции, некротизирующий энтероколит, пороки сердца), т.е. эта находка не является высокоспецифической для ДЦП [22]. Характерными отличительными особенностями ПВЛ при ДЦП являются прилегание патологических зон вплотную к стенке желудочков и неровные границы заднего рога боковых желудочков. Эти признаки принимают во внимание при проведении дифференциального диагноза между ДЦП и наследственными заболеваниями, имеющими сходные

с ДЦП клинические проявления (врожденные структурные миопатии, лейкодистрофия, спинальная мышечная амиотрофия Верднига–Гоффмана) [22]. Наличие ПВЛ типично в первую очередь для недоношенных детей [7, 8]. Тем не менее обследование 122 детей со спастической формой ДЦП, рожденных в срок, выявило повреждение перивентрикулярного белого вещества у 1/3 из них [23]. Возможно, выраженность ПВЛ зависит от степени доношенности: в одном из исследований показано, что у детей, рожденных в срок, степень повреждения белого вещества была меньше, чем у рожденных на 30-й неделе гестации. Авторы предположили, что патологическое воздействие повреждающего фактора (перинатальная асфиксия) у доношенных детей было более слабым, что позволило доносить беременность [24]. У недоношенных детей, рожденных с низкой массой тела, ПВЛ часто сочетается с геморрагическими паренхиматозными венозными инфарктами [22].

Поражения серого вещества

Патология серого вещества мозга при ДЦП, по одним данным, относится к наиболее типичным МР-находкам [7], тогда как по другим сведениям, встречается реже, чем поражение белого вещества [8]. Проявляется аномальным МР-сигналом и/или утратой объема коркового и подкоркового серого вещества (нередко — в парасагиттальной зоне) в сочетании с вентрикуломегалией, а также локальными корковыми некрозами, поражением базальных ядер и/или таламуса, венозными тромбозами синусов, изолированными геморрагическими очагами, мультикистозной энцефаломалией [17, 25, 26]. Часто наблюдается сочетанное поражение серого и белого вещества мозга [7, 11]. Типичны также инфаркты в пограничной, или «водораздельной», парасагиттальной зоне кровоснабжения крупных церебральных артерий, чаще — средней мозговой артерии. Так, по данным I. Yin и соавт., из четырех описанных ими случаев инфарктов мозга у детей с ДЦП в трех была вовлечена средняя мозговая артерия, в одном — задняя мозговая. На T2-взвешенных изображениях во всех случаях визуализировались билатерально локализованные гиперинтенсивные очаги, хорошо видимые в режиме FLAIR, а МР-ангиограмма демонстрировала сужение или гипоплазию артерии, снабжающую зону инфаркта [4]. У детей с высокой степенью недоношенности (28–32 нед) инфаркты могут возникать в зоне кровоснабжения лентикюлостриарных артерий [27].

Кортикальные мальформации и пороки развития головного мозга

Кортикальные мальформации и пороки развития головного мозга являются причиной 10% случаев ДЦП [15] и обнаруживаются на МРТ 16% доношенных детей с ДЦП и 3% детей, родившихся недоношенными [23]. Могут быть представлены различными вариантами: лиссэнцефалия, пахикирия, полимикририя, гетеротопия; кортикальная дисплазия, шизэнцефалия, гипоплазия мозжечка, голопроэнцефалия, гидранэнцефалия, агенезия мозолистого тела и др. [19, 25, 28]. Согласно данным R. Yin и соавт., из пяти случаев корковых мальформаций три представляли собой лиссэнцефалию (при этом у двух пациентов выявлялись также дисгенезия мозолистого тела и патология белого вещества), а два — полимикририю [4].

Прочие патологические МР-находки

При ДЦП к числу прочих патологических МР-находок относят, как правило, задержку миелинизации, расши-

рение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, одно- или двусторонние изменения размеров и формы желудочков мозга и др. Так, из 42 МРТ, которые были проанализированы I. Yin и соавт., три демонстрировали нарушение развития белого вещества [4]. Патология белого вещества проявлялась истончением мозолистого тела, диффузным билатеральным изменением сигнала, указывающим на снижение миелинизации семиовально-го центра и уменьшение арборизации (ветвления) миелинизированных волокон в подкорковых областях [4].

По разным данным, от 17 до 23% пациентов с ДЦП не имеют нейровизуализационных патологических находок: МРТ демонстрирует у них нормальную нейроанатомию головного мозга [9, 29].

Объединение по контролю ДЦП в Европе (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, SCPE) разработало систему классификации МР-находок у детей с ДЦП (MRI classification system, MRICS) [11]. Классификация основана на патогенетических паттернах нейровизуализационных изменений, возникающих в различные периоды развития мозга. MRICS выделяет 5 основных групп патологических МР-находок: аномалии развития; преимущественное повреждение белого вещества; преимущественное повреждение серого вещества; прочие изменения; норма. Для категорий A2 и D предусмотрено описание находок в свободной форме. Для определения степени выраженности категорий B1 и C1 рекомендовано пользоваться указаниями, представленными в ранее опубликованных работах [16, 30]. Авторы MRICS полагают, что данную классификацию целесообразно использовать как в рутинной клинической практике, так и при проведении научных исследований с целью обеспечения единообразия получаемых данных [11].

КЛАССИФИКАЦИЯ МР-НАХОДОВ У ДЕТЕЙ С ДЦП, ОСНОВАННАЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАТТЕРНАХ (SCPE, 2017) [11]

- A. Аномалии развития.
 - A1. Нарушения кортикального развития (пролиферации и/или миграции и/или организации).
 - A2. Другие аномалии (например: голопрозэнцефалия, мальформация Дэнди–Уолкера, агенезия мозолистого тела, церебеллярная гипоплазия).
- B. Преимущественное повреждение белого вещества.
 - B1. Перивентрикулярная лейкомаляция (легкая/выраженная).
 - B2. Последствия внутрижелудочкового кровоизлияния или перивентрикулярный геморрагический инфаркт.
 - B3. Комбинация перивентрикулярной лейкомаляции и последствий внутрижелудочкового кровоизлияния.
- C. Преимущественное повреждение серого вещества.
 - C1. Поражение базальных ганглиев/таламуса (легкие/умеренные/выраженные).
 - C2. Только кортико-субкортикальные повреждения (парасагитальные очаги в водораздельной зоне/мультикистозная энцефаломалиция), не соответствующие пункту C3.
 - C3. Артериальные инфаркты (средняя мозговая артерия/другие).
- D. Прочие поражения (например: церебеллярная атрофия, задержка миелинизации, вентрикуломегалия, не соответствующая пункту B, геморрагия, не соответствующая пункту B, очаги в стволе мозга, кальцификаты).
- E. Норма.

Таким образом, МРТ головного мозга позволяет определить локализацию и особенности поражения структур головного мозга у пациентов с ДЦП даже на ранних стадиях заболевания, а классификация SCPE помогает качественно оценить выявленные МРТ находки.

РОЛЬ МРТ В УСТАНОВЛЕНИИ СРОКОВ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА ПРИ ДЦП

Томография головного мозга дает возможность с высокой долей вероятности определить временные рамки повреждения мозга, поскольку паттерн МР-изменений при ДЦП тесно связан со сроками гестации, в которые произошло это повреждение (известно, что характер повреждения зависит не от природы повреждающего агента, а от возраста эмбриона) [31, 32]. Напомним, что в первые 24 нед гестации в мозге происходят базовые морфологические изменения (такие как формирование полушарий и складчатости коры, формирование желудочковой системы) [33]. Поэтому воздействие повреждающих факторов в эти сроки, как правило, сопровождается нарушением клеточной пролиферации, нейронной миграции и организации коры, что приводит к появлению корковых мальформаций [34]. Корковые мальформации формируются обычно во втором триместре беременности [4].

На протяжении 24–34-й нед гестации созревание мозга характеризуется формированием проводящих путей [33]. Ассоциативные (кортико-кортикальные), афферентные и эфферентные (соединяющие кору с подкорковыми ядрами, мозжечком, спинным мозгом) проекционные тракты образуются из нейроэпителия, окружающего боковые желудочки, при этом формирование проводящих путей сопровождается локальным усилением кровотока вокруг боковых желудочков [18, 35]. Воздействие повреждающих факторов в эти сроки приводит к ПВЛ [36]. ПВЛ возникает в результате ишемических процессов в водораздельных зонах, существующих в перивентрикулярном белом веществе незрелого мозга, и обычно развивается между 24-й и 34-й нед гестации [21].

К 34-й нед гестации наиболее уязвимыми по отношению к гипоксии и ишемии областями мозга становятся корковые и подкорковые зоны [30], результаты воздействия повреждающих факторов проявляются субкортикальной лейкомаляцией, мультикистозной энцефаломалицией и глиозом [24, 37].

Период времени с 34-й нед гестации и вплоть до 28 сут после рождения характеризуется дальнейшим созреванием проводящих трактов (образование синапсов, миелинизация) с усилением кровотока в корковых и субкортикальных областях [18, 38]. Соответственно, патологические воздействия на мозг в сроки после 34-й нед гестации в типичных случаях приводят к поражению серого вещества коры или подкорки в центральных и парасагитальных областях [34]. Эти «инфарктподобные» очаги часто имеют ограниченное распространение в медиальном направлении и не затрагивают перивентрикулярное белое вещество [39].

Первые 2 года жизни ребенка являются очень динамичным и наиболее критичным периодом в постнатальном развитии мозга и характеризуются быстрым ростом церебральных структур, развитием когнитивных и моторных функций [40]. Поражения, возникающие между 28 сут жизни и двухлетним возрастом, классифицируются как постнатально приобретенные и касаются широкого спектра церебральных структур: наиболее типичны корковые повреждения в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии и поражения подкоркового серого вещества [36].

Таким образом, обнаружение на МРТ головного мозга мальформаций свидетельствует о том, что повреждение мозга произошло в I и II триместрах беременности; наличие патологии белого вещества указывает на действие повреждающих агентов в начале III триместра; патология серого вещества типична для повреждения мозга в конце III триместра, в период родов и раннем неонатальном периоде [4, 7, 11].

Иногда удается определить предполагаемые сроки возникновения патологии еще точнее. Так, агенезия мозолистого тела развивается между 12-й и 15-й нед гестации; два основных гистологических варианта полимикрогрии (бесслойная и имеющая слои) также возникают в различные сроки гестации: бесслойная отражает нарушение нейрональной миграции и возникает не позднее 4–5-го мес гестации, тогда как наличие нейронального ламинарного некроза в коре после завершения нейрональной миграции при имеющей слои полимикрогрии указывает на то, что развитие патологии произошло между 20-й и 30-й нед гестации [4].

МРТ помогает установить срок возникновения повреждения, но не конкретную причину этого повреждения. Так, в исследовании I. Yin и соавт. указывается, что у детей с выявленной на МРТ ПВЛ факторы перинатального риска включали фетальный дистресс, ягодичное предлежание, гипотермию, рождение двойни, асфиксию в родах. Однако точно установить причинно-следственную связь между этими факторами риска и развитием ПВЛ не представлялось возможным [4]. В значительной части случаев конкретная причина структурного поражения головного мозга, повлекшая развитие ДЦП, остается неясной. Даже при наличии достоверных анамнестических данных связь потенциальных факторов риска с развитием у ребенка психомоторного дефицита нельзя считать абсолютной [2, 41].

ЧАСТОТА ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

Данные о частоте поражения головного мозга в пре- либо перинатальном периоде, основанные на МР-находках у детей с ДЦП, противоречивы. Так, С. Truwit и соавт. выполнили 40 МР-обследований детей с ДЦП и обнаружили, что у 29 доношенных грудных детей к развитию ДЦП чаще приводили пренатальные поражения головного мозга, и реже — поражения, возникшие в перинатальный период [5]. В другой работе (МР-обследование 56 детей со спастическим двусторонним церебральным параличом) авторы сделали похожий вывод о преимущественно пренатальной этиологии ДЦП у доношенных детей [30]. В то же время М. Steinlin и соавт., проанализировав МРТ 33 детей со спастическим гемипарезом, предположили пренатальную природу возникновения нарушений лишь в 20–40% случаев [6]. R. Yin и соавт. опубликовали результаты МР-обследований 42 детей с ДЦП в возрасте от 3 мес до 18 лет, из которых 12 родились недоношенными (в срок менее 37 нед), а 30 — в срок между 37-й и 42-й нед гестации [4]. Патология была выявлена у 39 детей с ДЦП, у 3 (7%) МРТ не продемонстрировала никакой структурной патологии головного мозга. У большей части детей (у 21, из них 8 недоношенных и 13 рожденных в срок) обнаружались гипоксически-ишемические повреждения, имевшие паттерны ПВЛ, субкортикальных повреждений либо кортикальных инфарктов. По мнению авторов, это указывает на возникновение патологических изменений в перинатальном периоде либо в III триместре беременности. Пятеро детей имели аномалии развития голов-

ного мозга (мальформации), 3 — гипоплазию белого вещества. Эти изменения, по мнению авторов, возникли во II триместре беременности. У 10 детей МР-находки невозможно было отнести ни к одному из перечисленных паттернов. Согласно заключению авторского коллектива, большая часть детей с ДЦП имела повреждение, возникшие в перинатальном периоде [4]. Таким образом, результаты публикаций весьма неоднородны, что свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения частоты повреждения головного мозга в различные сроки гестации. Четкое понимание сроков поражения структур головного мозга может помочь в профилактике развития ДЦП.

СООТНОШЕНИЕ ФЕНОТИПОВ ДЦП И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ МР-НАХОДК

Исследование клинко-нейровизуализационных параллелей при ДЦП дает возможность изучения структурно-функциональных взаимоотношений при этой патологии [28]. По данным, полученным I. Yin и соавт., у всех детей с мальформациями головного мозга наблюдался спастический тетрапарез в сочетании с задержкой умственного развития. В случаях обнаружения на МРТ поражения белого вещества у детей регистрировались спастический тетрапарез, нарушение зрения и речи, когнитивное снижение [4]. ПВЛ на МРТ чаще обнаруживается у недоношенных детей со спастической диплегией или гиперкинетическим вариантом дискинетического ДЦП [7]. Выраженная билатеральная ПВЛ, по данным обследования 272 детей с ДЦП, с большей долей вероятности ассоциировалась со спастическим тетрапарезом, тогда как поражение белого вещества заднесрединных отделов полушарий — со спастической диплегией [28]. Фокальный перивентрикулярный глиоз может быть ассоциирован со спастическим гемипарезом [7]. Инфаркты мозга, обнаруженные при нейровизуализации, были ассоциированы с наличием у пациентов спастического гемипареза либо спастического тетрапареза [4]. Изолированное поражение серого вещества считают также типичным для дискинетического церебрального паралича с атетическими проявлениями [9].

Особое внимание исследователи уделяют гиперкинетическому варианту дискинетического ДЦП. В одной из недавно опубликованных работ, основанной на результатах МРТ 200 детей с ДЦП (средний возраст ~5 лет), указывается, что при гиперкинетическом варианте ДЦП в два раза чаще, чем при спастических формах (в 35 и 16% соответственно), выявлялись патологические изменения в области покрышки мозга. Эти изменения на МРТ проявлялись в виде гиперинтенсивности центрального сегментального тракта и чаще наблюдались при ишемических повреждениях мозга [42]. В исследовании З. Залаялова и В. Аюпова [43] были проанализированы МРТ 35 пациентов с гиперкинетическим ДЦП в возрасте от 11 до 22 лет. По результатам проведенного МР-исследования, у 31% пациентов изменения головного мозга отсутствовали, у 23% обнаружены очаговые повреждения серого подкоркового вещества, у 20% выявлена гидроцефалия, у 17% — кисты, у 6% — атрофия коры (преимущественно в лобных отделах), у 3% — очаговые повреждения белого вещества. Необходимо отметить, что для поражения серого подкоркового вещества было характерно наличие симметричного гиперинтенсивного в T2- и гипоинтенсивного в T1-взвешенном изображении сигнала с головки хвостатого ядра, таламуса и скорлупы. При МР-морфометрии выявлено уменьшение переднезадних

размеров хвостатого ядра и скорлупы. Также определялась слабая визуализация таламуса. В результате проведенного исследования был сделан вывод, что атрофические изменения хвостатого ядра и скорлупы являются причиной гиперкинезов у больных ДЦП [43].

Таким образом, вероятно, каждая форма ДЦП имеет свои особенности поражения структур головного мозга. МРТ дает возможность выявлять структурно-функциональные корреляции при данной патологии.

РОЛЬ МРТ В УСТАНОВЛЕНИИ ДИАГНОЗА ДЦП

Чувствительность метода МРТ при установлении диагноза ДЦП составляет 86–89% [12, 15]. Согласно рекомендациям Американской медицинской ассоциации (American Medical Association, AMA) [19], в целях раннего и точного установления диагноза при подозрении ДЦП МР-исследование проводится с целью выявления нейроанатомических изменений в двигательных областях головного мозга. При этом МРТ позволяет определить такие изменения только в 80–90% случаев [19]. Вместе с тем отсутствие нейроанатомических изменений в мозге еще не исключает диагноза ДЦП, а наличие изменений не может автоматически свидетельствовать о наличии именно этого заболевания [19]. Хорошо очерченные повреждения могут выявляться очень рано, в то же время оценка поражения белого вещества в ранние сроки может быть затруднительна в связи с быстрым ростом и миелинизацией проводящих путей. При отсутствии изменений на первоначально выполненной МРТ детям с сохраняющимся неврологическим дефицитом рекомендуют повторить нейровизуализационное исследование по достижении возраста 12–18 мес [19].

Выполнение МРТ головного мозга при ДЦП, согласно ряду отечественных рекомендаций, является дополнительным методом подтверждения диагноза и выполняется с целью оценки соответствия структурной патологии головного мозга анамнезу и клинической картине заболевания [44, 45]. Кроме того, МРТ позволяет провести дифференциальную диагностику ДЦП с другими заболеваниями (нарушения нейрональной миграции, опухоли головного мозга, наследственные дегенеративные заболевания нервной системы), схожими по клиническим проявлениям.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МР-НАХОДОВ

Прогноз способности к самостоятельной ходьбе зависит от обширности и локализации анатомо-структурных изменений, обнаруживаемых на томограммах. Так, по данным опубликованного в 2017 г. систематического обзора, отсутствие способности к самостоятельной ходьбе более вероятно при обнаружении следующих нейроанатомических изменений: билатеральных паренхиматозных кровоизлияний 4-й степени; билатеральной кистозной перивентрикулярной лейкомаляции 3-й степени; пороках развития мозга; поражении базальных ганглиев [19]. Сохранная способность к самостоятельной ходьбе более вероятна при обнаружении на МРТ односторонних нейроанатомических изменений (кровоизлияние или перинатальный артериальный ишемический инсульт); некистозной ПВЛ, умеренного поражения белого вещества [19].

По данным S. Reid и соавт., обследовавших большую когорту детей с ДЦП ($n = 272$) и применивших математическое моделирование, наиболее сильными предикторами низкого уровня двигательных функций являлось симметричное выраженное поражение белого вещества в полушариях мозга и мозолистом теле, а также

вовлечение мозжечка в патологический процесс [28]. Авторы указывают на то, что латерализация/симметричность поражения белого вещества полушарий мозга, возможно, служат отражением различных патогенетических механизмов развития ДЦП и совместно с обширностью повреждения являются основными прогностическими факторами нарушения функций [28].

Для более точной оценки предиктивных возможностей МРТ исследователи иногда используют количественную оценку томограмм, анализируя при этом выраженность изменений головного мозга в баллах [46–48]. Например, предложена балльная система оценки «зон интереса», которые потенциально могут страдать у детей: подкорковое серое вещество, белое вещество/кора (включая мозолистое тело), мозжечок. Для каждой зоны интереса определены структуры, в каждой из которых исследуются выраженность, а также одно- либо двусторонность повреждения (например, для подкоркового серого вещества такими структурами являются таламус, базальные ганглии, заднее колено внутренней капсулы, ствол, перироландическая кора, гиппокамп) [48].

Количественная оценка глобальных изменений, обнаруживаемых при МРТ, а также изменений определенных зон интереса позволяет проводить сравнение результатов различных исследований. Например, в 2018 г. опубликованы результаты метаанализа 31 исследования диагностических возможностей раннего выполнения МРТ у недоношенных детей (< 36 нед) с использованием количественной оценки томограмм. Метаанализ показал, что глобальная оценка рано выполненной структурной МРТ обладает у недоношенных детей высокими чувствительностью и специфичностью как в отношении прогнозирования последующего развития ДЦП (100 и 93% соответственно), так и двигательных ограничений (89 и 98% соответственно) [49]. Глобальная оценка МРТ давала более точный прогноз двигательного исхода, чем оценка только белого вещества [49].

Тем не менее такие простые биомаркеры, как анатомическая локализация повреждения, являются лишь умеренными предикторами сенсомоторной функции при ДЦП [36, 50]. Это объясняют высокой пластичностью детского мозга на ранних стадиях его развития и тем, что в процессе созревания различные отделы мозга имеют различную уязвимость в отношении повреждающих факторов [33]. Благодаря нейропластичности, повреждение на ранних стадиях развития мозга может сопровождаться перепрограммированием нейрональных путей и структурной реорганизацией сенсомоторной системы [51, 52]. Поэтому перспективы изучения механизмов развития ДЦП связывают с такими ее новыми модальностями, как функциональная МРТ и диффузионная тензорная визуализация (Diffusion tensor imaging, DTI) [53, 54]. Так, например, DTI-картирование 28 детей с ДЦП (из них 21 со спастической диплегией, 4 — со спастическим тетрапарезом, 2 — со спастическим гемипарезом и 1 — с атаксическим церебральным параличом) показало неожиданные результаты, а именно взаимозависимость между выраженностью двигательных нарушений и поражением задней таламической лучистости при отсутствии корреляции между расстройством двигательных функций и поражением нисходящих кортикоспинальных трактов [53]. Использование диффузионной тензорной визуализации у детей с ДЦП и симптоматической эпилепсией позволило в одном из исследований выявить снижение представленности трактов в лобных и теменно-височных отделах полушарий мозга. По мнению авторов, диффузионная тензорная визуализация у детей с данной

патологией позволяет выявить не только структурные нарушения головного мозга, но и epileptогенный очаг [54]. Функциональная МРТ дает возможность выявить дисфункцию нейронных сетей и кортикальных взаимосвязей между различными отделами головного мозга при ДЦП [55, 56].

Таким образом, выполнение МРТ не только помогает уточнить диагноз ДЦП, понять структурно-функциональные взаимоотношения при этом заболевании, определить сроки возникновения повреждения мозга, но и играет важное значение в прогнозировании течения ДЦП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитационные программы детей с ДЦП должны формироваться с учетом их реабилитационного потенциала и адаптационно-компенсаторных резервов. МРТ головного мозга помогает выявить особенности поражения церебральных структур при ДЦП, определить сроки возникновения повреждения мозга и прогноз, а также способствует пониманию структурно-функциональных взаимоотношений при этом заболевании. Перспективы изучения проблемы ДЦП связывают с ранним выпол-

нением обследования и с новыми технологиями МРТ головного мозга, что позволит более точно определять предикторы развития ребенка, страдающего ДЦП.

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. Белов <http://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Г. Е. Шейко <http://orcid.org/0000-0003-0402-7430>

Е. А. Ключев <http://orcid.org/0000-0003-2069-1710>

М. Г. Дунаев <http://orcid.org/0000-0003-4172-7444>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8–14.
- Soleimani F, Zaheri F, Abdi F. Long-term neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(6):e17965. doi: 10.5812/ircmj.17965.
- Wu YW, Croen LA, Shah SJ, et al. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics.* 2006; 118(2):690–697. doi: 10.1542/peds.2006-0278.
- Yin R, Reddihough DS, Ditchfield MR, Collins KJ. Magnetic resonance imaging findings in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(2):139–144. doi: 10.1046/j.1440-1754.2000.00484.x.
- Truwit CL, Barkovich AJ, Koch TK, Ferriero DM. Cerebral palsy: MR findings in 40 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13(1):67–78.
- Steinlin M, Good M, Martin E, et al. Congenital hemiplegia: morphology of cerebral lesions and pathogenetic aspects from MRI. *Neuropediatrics.* 1993;24(4):224–229. doi: 10.1055/s-2008-1071545.
- Soleimani F. Cerebral palsy and patterns of magnetic resonance imaging (MRI): a Review. *Iranian Rehabilitation Journal.* 2014; 12(22):59–64.
- Krageloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(2):144–151. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00144.x.
- Korzeniewski J, Gretchen B, Mark C, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2008;23(2): 216–227. doi: 10.1177/0883073807307983.
- Reid SM, Dagia CD, Ditchfield MR, et al. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(3):222–32. doi: 10.1111/dmcn.12228.
- Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(1):57–64. doi: 10.1111/dmcn.13166.
- Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;62(6):851–863. doi: 10.1212/01.wnl.0000117981.35364.1b.
- Faria AV, Hoon A, Stashinko E, et al. Quantitative analysis of brain pathology based on MRI and brain atlases — applications for cerebral Palsy. *Neuroimage.* 2011;54(3):1854–1861. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.061.

- Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):398–407. doi: 10.1016/j.siny.2007.07.006.
- Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(5):418–426. doi: 10.1111/dmcn.12140.
- Krageloh-Mann I, Helber A, Mader I, et al. Bilateral lesions of thalamus and basal ganglia: origin and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(7):477–484. doi: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00309.x.
- Himmelmann K, Uvebrant P. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(6):516–521. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03932.x.
- Jaspers E, Byblow WD, Feys H, Wenderoth N. The corticospinal tract: a biomarker to categorize upper limb functional potential in unilateral cerebral palsy. *Front Pediatr.* 2016;3:112. doi: 10.3389/fped.2015.00112.
- Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897–907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689.
- Baker LL, Stevenson DK, Enzmann DR. End-stage periventricular leukomalacia: MR evaluation. *Radiology.* 1988;168(3):809–815. doi: 10.1148/radiology.168.3.3406411.
- Yokochi K, Aiba K, Horie M, et al. Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor and mental abnormality. *Dev Med Child Neurol.* 1991; 33(1):18–25. doi: 10.1111/j.1469-8749.1991.tb14781.x.
- Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromolecular Med.* 2014; 16(4):821–844. doi:10.1007/s12017-014-8331-9.
- Kwong K, Wong Y, Fong C. Magnetic resonance imaging in 122 children with spastic cerebral palsy. *Pediatric Neurology.* 2004;31(3):172–175. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.02.005.
- Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11(6):1087–96.
- Towsley K, Shevell MI, Dagenais L; REPACQ Consortium. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(1):29–35. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.07.005.
- Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999–2002. *Acta Paediatr.* 2010;99(9):1337–1343. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01819.x.

27. Benders MJ, Groenendaal F, De Vries LS. Preterm arterial ischemic stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(5):272–277. doi: 10.1016/j.siny.2009.07.002.
28. Reid SM, Ditchfield MR, Bracken J, Reddihough DS. Relationship between characteristics on magnetic resonance imaging and motor outcomes in children with cerebral palsy and white matter injury. *Res Dev Disabil*. 2015;45–46:178–187. doi: 10.1016/j.ridd.2015.07.030.
29. Numata A, Onuma A, Kobayashi Y, et al. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):167–172. doi: 10.1111/dmcn.12013.
30. Krageloh-Mann I, Petersen D, Hagberg G, et al. Bilateral spastic cerebral palsy — MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(5):379–397. doi: 10.1111/j.1469-8749.1995.tb12022.x.
31. Krageloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol*. 2004;190 Suppl 1:84–91. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.037.
32. Bax M, Tydeman A, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA*. 2006;296(13):1602–1609. doi: 10.1001/jama.296.13.1602.
33. Shevell M, Miller S. *Acquired brain injury in the fetus and newborn*. 1st ed. London, UK: Mac Keith Press; 2012. 318 p.
34. Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev*. 2009;31(7):537–544. doi: 10.1016/j.braindev.2009.03.009.
35. Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, et al. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*. 2001;57(9):1543–1554. doi: 10.1212/WNL.57.9.1543.
36. Feys H, Eyssen M, Jaspers E, et al. Relation between neuroradiological findings and upper limb function in hemiplegic cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):169–177. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.01.004.
37. Kumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. I: correlation with gestational age at birth. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(6):363–368. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07447.x.
38. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1987;46(3):283–301. doi: 10.1097/00005072-198705000-00005.
39. Staudt M, Gerloff C, Grodd W, et al. Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol*. 2004;56(6):854–63. doi: 10.1002/ana.20297.
40. Kagen J, Herschkowitz N. *A young mind in a growing brain*. London, UK: Psychology Press; 2006. 336 p.
41. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом. Учебно-методическое пособие / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Куренкова А.Л., и др. — М.: ПедиатрЪ; 2014. — 84 с. [Kompleksnaya otsenka dvigatel'nykh funktsii u patsientov s detskim tserebral'nym paralichom. Uchebno-metodicheskoe posobie. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.L., et al. Moscow: PEDIATR'; 2014. 84 p. (In Russ).]
42. Derinkuyu BE, Ozmen E, Akmaz-Unlu H, et al. A magnetic resonance imaging finding in children with cerebral palsy: symmetrical central tegmental tract hyperintensity. *Brain Dev*. 2017; 39(3):211–217. doi: 10.1016/j.braindev.2016.10.004.
43. Залаялова З.А., Аюпова В.А. Клинико-МРТ анализ пациентов с гиперкинетической формой детского церебрального паралича // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. — 2004. — Т. 36. — № 1–2 — С. 21–26. [Zalalova ZA, Ajupova VA. A clinical MRT-examination of patients with a hyperkinetic form of infantile cerebral paralysis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2004; 36(1–2):21–26. (In Russ).]
44. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Кузенкова Л.М., и др. *Детский церебральный паралич у детей*. Клинические рекомендации. — М.: 2017. — 62 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kuzenkova LM, et al. *Detskii tserebral'nyi paralich u detei*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: 2017. 62 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_dcp.pdf Ссылка активна на 24.06.2018.
45. Батышева Т.Т. *Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению*. Методические рекомендации № 27. — М.: Научный центр детской психоневрологии; 2016. — 24 с. [Batyshcheva TT. *Detskii tserebral'nyi paralich i epilepsiya*. Sovremennye podkhody k lecheniyu. Metodicheskie rekomendatsii № 27. Moscow: Nauchnyi tsentr detskoi psikhonevrologii; 2016. 24 p. (In Russ).]
46. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(1):143–149.
47. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):39–45. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70295-9.
48. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, et al. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2018;192:33–40. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.043.
49. George JM, Pannek K, Rose SE, et al. Diagnostic accuracy of early magnetic resonance imaging to determine motor outcomes in infants born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(2):134–146. doi: 10.1111/dmcn.13611.
50. Holmfur M, Kits A, Bergstrom J, et al. Neuroradiology can predict the development of hand function in children with unilateral cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(1):72–78. doi: 10.1177/1545968312446950.
51. Eyre JA, Smith M, Dabydeen L, et al. Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system? *Ann Neurol*. 2007;62(5):493–503. doi: 10.1002/ana.21108.
52. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat*. 2010;217(4):469–474. doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x.
53. Hoon AH Jr, Stashinko EE, Nagae LM, et al. Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor imaging abnormalities in thalamocortical pathways. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(9):697–704. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03306.x.
54. Аминов Х.Д., Икрамов А.И. Функциональные методы нейровизуализации при детском церебральном параличе // *Международный журнал прикладных фундаментальных исследований*. — 2015. — № 1–1 — С. 25–28. [Aminov HD, Ikramov AI. Functional imaging methods in diagnostics of cerebral palsy. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(1–1):25–28. (In Russ).]
55. Chinier E, N'Guyen S, Lignon G, et al. Effect of motor imagery in children with unilateral cerebral palsy: fMRI study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93378. doi: 10.1371/journal.pone.0093378.
56. Шестова Е.П., Евтушенко С.К., Соловьева Е.М., Душацкая А.В. Аномалии головного мозга (миграционные нарушения) у детей: клинико-радиологические проявления // *Международный неврологический журнал*. — 2005. — № 4 — С. 30–36. [Shestova EP, Evtushenko SK, Solov'eva EM, Dushatskaya AV. Anomalii golovnogo mozga (migratsionnye narusheniya) u detei: kliniko-radiologicheskie proyavleniya. *International neurological journal*. 2005;(4):30–36. (In Russ).]

О.А. Клочкова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Комментарий к статье «Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе»

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клиничко-экспертной и научно-методической работы, врач-педиатр, невролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova_olga@nczd.ru

Статья поступила: 10.08.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

(Для цитирования: Клочкова О.А., Намазова-Баранова Л.С. Комментарий к статье «Возможности магнитно-резонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе». *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 280–281. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1919)

Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию статью «Возможности магнитно-резонансной томографии в изучении детского церебрального паралича. Состояние вопроса», актуальность которой не вызывает сомнений, прежде всего в связи с сохраняющимися высокими показателями заболеваемости детским церебральным параличом (ДЦП), а также с ростом числа современных инновационных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ), применяемых для обследования таких малышей. В своем обзоре авторы подробно освещают их место и роль в постановке диагноза и прогнозировании течения одной из самых тяжелых неврологических патологий детского возраста; фокусируют внимание на МР-паттернах поражения головного мозга, их классификации и корреляции со сроками возникновения повреждения, а также возможностях предсказания клинических проявлений и течения ДЦП на основании результатов нейровизуализации. Материал этот, сжато излагающий современное положение дел, будет полезен многим практикующим педиатрам. Однако ряд положений статьи носит дискуссионный характер, и мы бы очень хотели обратить на это внимание наших читателей.

1. «Спор клиники и параклиники за лидерство в профессии»

Это первый аспект, который мы хотели бы обсудить. Не секрет, что подобное «соревнование» присуще каждому медицинскому коллективу, занимающемуся диагностикой и лечением пациентов. Например, если открыть любую историю болезни ребенка с клиническими проявлениями похожего на пневмонию заболевания, мы

обязательно найдем запись рентгенолога с безапелляционным заключением «Пневмония» вместо положенного описания инфильтративных изменений, увиденных на рентгеновском снимке, трактовать которые должен уже лечащий врач. Ведь в действительности это может быть ателектаз, развившийся в исходе приступа бронхиальной астмы или другое заболевание. Именно поэтому **параклиницисты должны описывать** свои находки и отклонения от нормальной картины, **а не ставить диагнозы**.

Другой распространенной ошибкой являются формулировки диагнозов в заключениях специалистов ультразвуковой диагностики и врачей, работающих на МР- или компьютерных томографах. Поэтому мы еще раз просим читателя обратить внимание на следующее положение: МРТ, бесспорно, является одним из ключевых методов обследования при ДЦП, но все же данный диагноз **устанавливается по клинической картине**. Детский церебральный паралич по-прежнему остается «собирательным» и, подчеркнем еще раз (!), **клиническим диагнозом**, для постановки которого достаточными, как правило, являются грамотно собранный анамнез, наличие у пациента одного или нескольких факторов риска и осложнений в перинатальном периоде, а также специфических непрогрессирующих двигательных нарушений. В подобной ситуации **проведение МРТ рекомендовано для уточнения локализации и характера повреждения головного мозга**, но не является абсолютно необходимым в первые месяцы жизни ребенка. Более того, быстрый рост и продолжающаяся миелинизация проводящих путей головного мозга у новорожденного ребенка затрудняют достоверную оценку результатов раннего МРТ и, как пра-

Olga A. Klochkova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Comment on the Article «Possibilities of Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Infantile Cerebral Palsy»

(For citation: Klochkova Olga A., Namazova-Baranova Leyla S. Comment on the Article «Possibilities of Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Infantile Cerebral Palsy». *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 280–281. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1919)

вило, требуют повторного обследования в более старшем возрасте (после 1–1,5 лет). Выявленные у младенцев первых месяцев жизни изменения на МРТ головного мозга необязательно впоследствии приведут к формированию клинической картины ДЦП. Да и само установление диагноза на первом году жизни в ряде случаев может быть затруднено и неправомерно ввиду динамично формирующихся двигательных навыков и этапного угасания примитивных рефлексов.

2. «Нет предела совершенству»

«Все течет, все меняется» — так звучит античный фразеологизм, приписываемый Гераклиту. И технологии МРТ не стоят на месте. **Отсутствие МР-изменений, что подчеркивается и в статье, не позволяет исключить диагноз ДЦП, если клинически он более чем вероятен.** В этой ситуации дополнительную информацию могут предоставить более современные «тонкие» методы МР-диагностики, например, функциональная МРТ и диффузионная тензорная визуализация (DTI), уже прочно «шагнувшие» в клиническую педиатрию и детскую неврологию. Так, в работах наших коллег [1, 2] при помощи DTI у пациентов с ДЦП выявлены микроструктурные повреждения как в моторных, так и в сенсорных трактах, с соответствующими клиническими проявлениями. Более подробно о возможностях и роли диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга при ДЦП мы говорили на страницах нашего журнала в 2016 г. [2]. А статья, которую мы сегодня предлагаем вашему вниманию, продолжает знакомство читателя с современными данными по этой актуальной и интересной теме.

3. «Дифференциальная диагностика как критерий оценки знаний врача»

Действительно, недостаточно установить диагноз, необходимо доказать, что он является единственно правильным, т.е. требуется дифференциальный подход к врачебному вердикту. Это может сделать только специалист, который знает особенности данной болезни и сможет безошибочно распознать их. В этом контексте **МРТ остается ведущим методом нейровизуализации в неоднозначных ситуациях**, при необходимости исключения целого ряда наследственных заболеваний (в том числе имеющих патогенетическое лечение). И вот в подобных случаях **показано максимально раннее проведение исследования.**

4. «Как заглянуть в будущее»

Огромные коллективы, объединившие по всему миру специалистов различного профиля, ведут интенсивные **поиски прогностических маркеров течения ДЦП.** Это и понятно, ведь общество должно осознавать потенциальное бремя широко распространенной болезни. Авторами статьи также описаны различные МР-критерии предсказания тяжести заболевания и потенциального моторного дефицита. И вот здесь хотелось бы **предостеречь читателей от излишне прямолинейной трактов-**

ки последствий МР-повреждений. Исход повреждения головного мозга в двигательные и сенсорные нарушения, а также социальная адаптация при ДЦП во многом зависят от сроков, качества и объема оказания медицинской, педагогической и социальной помощи ребенку и его семье. **Нейрональная пластичность и компенсаторные возможности развивающегося мозга колоссальны!** И в данной ситуации ДЦП во многом **остается социально-зависимым диагнозом.** Негативные последствия социальной депривации и ненадлежащего оказания помощи ребенку с ДЦП могут иметь значение для реабилитационного прогноза, сопоставимого с исходным структурным повреждением головного мозга.

Уважаемые читатели! Если вы, проникнувшись идеей авторов этой замечательной статьи, решите шире внедрять МРТ в процесс обследования и лечения ваших пациентов с ДЦП, начните с оценки нескольких важных моментов: учитывайте технические особенности проведения МРТ детям в раннем возрасте (в первую очередь, необходимость седации/наркоза) и помните о немалой стоимости исследования; не забывайте об ограничениях, связанных с естественными процессами постнатального развития головного мозга и техническими параметрами доступного вам оборудования.

В заключении мы еще раз призываем читателей взвешенно относиться к назначению и срокам выполнения данного исследования при постановке диагноза ДЦП. Как и в других аспектах ведения пациентов с церебральным параличом, принятие решения о целесообразности и сроках проведения МРТ ребенку, а также трактовка результатов, и особенно прогнозирование потенциала пациента, должны быть результатом работы мультидисциплинарной команды, включающей не только специалистов инструментальной диагностики, но и педиатров, детских неврологов, психологов-педагогов, социальных работников и многих других медицинских и немедицинских специалистов, занимающихся этими пациентами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

О.А. Ключкова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.А. Ключкова

<http://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамедьяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Ермолина Ю.В., и др. Возможности оценки моторных и сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с детским церебральным параличом // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2014. — Т. 69. — № 9–10 — С. 70–76. [Mamedyarov AM, Namazova-Baranova LS, Ermolina YV, et al. Assessment of motor and sensory pathways of the brain using diffusion-tensor tractography in children with cerebral palsy. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2014; 69(9–10):70–76. (In Russ).]

2. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., и др. Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 2 — С. 141–147. [Ermolina YuV, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, et al. The role of diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography in the diagnosis of structural brain disorders in children with cerebral palsy. *Current pediatrics.* 2016;15(2):141–147. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1531.

О.В. Костина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей

Контактная информация:

Костина Ольга Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии и неотложной диагностики ПИМУ

Адрес: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18/1, тел.: +7 (8314) 36-87-13, e-mail: olkosta@rambler.ru

Статья поступила: 06.03.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

В обзоре представлен анализ механизмов влияния железа на развитие головного мозга. Рассматривается значимость дефицита железа в перинатальном периоде как фактора риска возникновения психоневрологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). Обсуждаются возможные причины сидеропении; представлены данные исследований гематологических и биохимических параметров, характеризующих обмен железа у детей с РАС. Отмечена необходимость изучения роли дисбаланса обмена железа в развитии психоневрологических нарушений для уточнения патогенетических механизмов РАС и определения способов их коррекции.

Ключевые слова: дети, расстройства аутистического спектра, железо, дефицит.

(Для цитирования: Костина О. В. Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 281–286. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1920)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройства аутистического спектра (РАС) у детей представляют собой сложные нарушения психического развития, характеризующиеся проблемами в коммуникации, социальном взаимодействии, а также стереотипностью поведения (устойчивое повторение фраз, движений). Аутизм имеет полиэтиологическую природу. Установлено, что риск развития аутизма главным образом определяется генетическими факторами [1–3], в связи с чем большое внимание уделяется исследованиям генетических механизмов формирования аутизма [4, 5]. Влияние состояний, осложняющих течение беременности (гестоз, гипоксия плода, хронические заболевания матери, патология плаценты), на развитие РАС у детей не показано однозначно. Однако вероятность возникновения РАС может повышаться при наличии предрасполагающих факторов, таких как ожирение у матери, инфекция (корь, краснуха, паротит, герпес, цитомегаловирусная инфекция), воздействие поллютантов, пестицидов [6, 7]. Совокупность всех этих факторов может привести к стойким иммунным и биохимическим изменениям (нарушение синтеза нуклеиновых кислот,

нейротрансмиттеров, фосфолипидов; усиление процессов липопероксидации; перестройка иммунной системы плода вследствие усиленной продукции и трансплацентарного поступления материнских цитокинов и аутоантител), затрагивающим когнитивные функции мозга [8, 9]. К настоящему времени опубликовано большое количество работ, посвященных изучению роли дефицита железа в развитии когнитивных и поведенческих нарушений у детей с РАС. По данным зарубежных исследователей, распространенность дефицита железа у таких детей варьирует в широких пределах: по разным данным, от 8 [10] до 24–25 [11–13], 32 [14] и даже 52% [15]. Предполагается, что изучение роли дисбаланса железа в возникновении нарушений психоневрологического характера позволит существенно дополнить и уточнить патогенетические механизмы проявлений РАС и определить возможные пути их коррекции.

РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В РАЗВИТИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Железо, будучи эссенциальным микроэлементом, является незаменимым компонентом ферментных систем организма, участвующих в аэробном

Olga V. Kostina

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The Role of Iron in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders in Children

The review presents an analysis of the mechanisms of iron effect on the brain development. The importance of iron deficiency in the perinatal period is considered as a risk factor for the development of neuropsychiatric disorders in children with autism spectrum disorders (ASDs). Possible causes of sideropenia are discussed; data on haematological and biochemical parameters characterizing iron metabolism in children with ASDs are presented. The demand for studying the role of iron metabolism imbalance in the development of neuropsychiatric disorders in order to clarify pathogenetic mechanisms of ASDs and to determine methods for their correction is emphasized.

Key words: children, autism spectrum disorders, iron, deficiency.

(For citation: Kostina Olga V. The Role of Iron in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (4): 281–286. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1920)

метаболизме. Установлено, что по содержанию железа клетки головного мозга уступают лишь эритроцитам [16]. Наибольшая его концентрация содержится в олигодендрокитах, основная функция которых — миелинизация нервных волокон [17]. Дефицит железа сопровождается снижением синтеза миелина, что в итоге приводит к низкой скорости передачи возбуждения по нервным волокнам [18]. Как показали эксперименты *in vivo*, низкий уровень железа в головном мозге сопряжен с нарушением пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов. Это может служить одним из возможных объяснений сниженного числа олигодендроцитов у взрослых животных после перенесенной железодефицитной анемии [19]. Сидеропения способствует нарушению глиальной функции нейронов и обмена моноаминов, что приводит к замедлению арборизации (ветвления) дендритов — процесса, наиболее активно протекающего в раннем возрасте [20].

Железо является кофактором для триптофан- и тирозингидроксилазы, которые необходимы для синтеза серотонина из триптофана и норадреналина, а также дофамина из тирозина [10]. Уменьшение концентрации железа в мозге на 15% приводит к изменениям в дофаминергической системе, что проявляется заторможенностью когнитивных процессов, инертностью, нарушениями поведения, моторики [21].

Дефицит железа в мозге вызывает уменьшение активности глутаматдекарбоксилазы и трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты, влияя таким образом на метаболизм важнейшего нейромедиатора — гамма-аминомасляной кислоты [22]. При этом страдают системы опиятной, а также холинергической передачи нервного импульса в результате отмечаемого на фоне сидеропении снижения концентрации холина — предшественника ацетилхолина [23].

Железо необходимо для функционирования фермента рибонуклеотидредуктазы, поэтому недостаток этого микроэлемента приводит к замедлению синтеза ДНК и пролиферации клеток, в том числе и клеток центральной нервной системы [24]. В результате нарушения поступления железа в ткани мозга отмечается снижение активности окислительно-восстановительных ферментов — цитохромоксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы [25].

Усиление свободнорадикальных процессов также может быть одной из причин повреждений биомолекул в клетках центральной нервной системы. Взаимодействие ионов двухвалентного железа с перекисью водорода в реакции Фентона инициирует образование активных форм кислорода [26], которые в свою очередь могут повлиять на геномную стабильность в периоды синтеза ДНК и пролиферации клеток в процессе развития мозга [27, 28]. Наиболее чувствительными генетическими мишенями при действии активных форм кислорода на ДНК являются основания гуанина, а продуктом их повреждения — основной биомаркер окислительного повреждения ДНК 8-оксогуанин (8-гидроксигуанин) [29]. Это соединение обладает способностью образовывать ошибочные пары как с цитозином, так и с аденином, что обуславливает мутационные трансверсии [30].

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

Учитывая важное значение железа в процессе нейrogenеза плода среди многочисленных пренатальных факторов риска развития РАС, особое внимание уделя-

ется железодефицитной анемии беременных, имеющей множество причин развития: снижение уровня железа в крови в результате его недостаточного потребления, неэффективного поглощения или обмена веществ [31]; возрастание потребности в железе клетками фетоплацентарного комплекса и увеличение объема циркулирующей крови; патологии печени вследствие нарушения обмена белков, участвующих в метаболизме железа (ферритина, гемосидерина, трансферрина и др.). К числу факторов риска железодефицитной анемии у беременных относят частые роды, ранние гестозы, многоплодие, инфекционно-хронические заболевания, нарушения функции щитовидной железы, миому, эндометриоз, а также беременность, наступившую на фоне лактации [32, 33]. Железодефицитная анемия оказывает негативное влияние как на течение беременности и родов, так и на состояние плода и новорожденного вследствие развития в организме матери гипоксии [34]. Беременность на фоне железодефицитной анемии чаще осложняется хронической маточно-плацентарной недостаточностью [35], внутриутробными инфекциями [36], гестозом и угрозой прерывания [37].

Одним из механизмов развития РАС может быть активация свободнорадикальных процессов при гипоксии, вызванной анемией при беременности. Усиление свободнорадикального окисления на фоне недостаточности антиоксидантной системы защиты у беременных с железодефицитной анемией способствует нарушению метаболизма и функций жизненно важных органов, в том числе и плаценты, способствуя гипоксии и гипотрофии плода [38], а также нарушению нормального развития его органов, в том числе головного мозга [39].

Метаболические нарушения, такие как ожирение и диабет у беременных, усугубляют дефицит железа [40]. Установлено, что при ожирении и диабете у беременных частота развития РАС у их детей возрастает в 1,7 раза, задержек развития — в 2 раза [6], что может быть связано с действием провоспалительных цитокинов на головной мозг плода, а также гипергликемией, обуславливающей развитие гипоксии и окислительный стресс в тканях плода [41]. Сочетание метаболического синдрома беременных и низкого потребления железа ассоциировано почти с пятикратным повышением риска развития РАС [42].

Еще одним независимым фактором риска развития РАС является пренатальное воспаление, которое может привести к цитокиноопосредованному снижению уровня железа [43]. Высокая восприимчивость к инфекциям при железодефицитной анемии связана с увеличением экспрессии интерлейкина (Interleukin, IL) 6 в ответ на воспаление, активирующее продукцию гепсидина гепатоцитами [44]. Как отрицательный регулятор метаболизма железа, гепсидин оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей (из эритроцитов, макрофагов, гепатоцитов, плаценты) [45]. Выход железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы блокируется в результате комплексного действия гепсидина и липополисахаридов микробов, направленного на деградацию ферропортина — трансмембранного белка, транспортирующего железо из клетки [46, 47]. Одновременно цитокины и липополисахариды стимулируют абсорбцию и удержание железа фагоцитами. Так, IL1, 6 и 10 усиливают продукцию ферритина [48]. IL10 активирует рецепторы к трансферрину [49]. Фактор некроза опухоли α и интерферон γ способствуют угнетению синтеза эритропоэтина, ингибируют дифференцировку и пролиферацию клеток эритроидного ряда [50]. В итоге эти процессы приводят к сидеропении, угнетению

эритропоэза и развитию анемии [51]. Показано, что прием препаратов железа беременными предотвращает последствия гипферремии, обусловленной воспалением [52]. В последние годы опубликованы данные о том, что причиной анемии у беременных является не только непосредственно дефицит железа, но и снижение уровня эритропоэтина на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний [20].

Учитывая, что железодефицитная анемия у беременных может оказывать влияние на психомоторное развитие и нарушение когнитивных функций у детей, обращает на себя внимание тот факт, что у детей раннего возраста с анемией легкой или средней степени тяжести матери во время беременности чаще имели соответствующую тяжесть анемии — легкую или среднюю [53]. Данные о восполнении дефицита железа у беременных свидетельствуют, что у матерей, чьи дети развили РАС, было низкое общее потребление железа в сравнении с женщинами, имеющими детей с нормальным развитием [7].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по лечению и профилактике железодефицитной анемии все беременные и кормящие женщины в первые 6 мес лактации должны получать препараты железа [54]. Предполагается, что поддержание нормального уровня железа может способствовать снижению риска возникновения развития психоневрологических расстройств у детей.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Среди многих факторов, оказывающих влияние на развитие детей, несомненная роль принадлежит дефициту железа, который как в антенатальном периоде, так и в первые годы жизни может негативно воздействовать на становление психомоторных, речевых, поведенческих реакций, память и мышление [17]. Первые два года являются для ребенка особенно «уязвимыми» в отношении отрицательного влияния недостатка железа на центральную нервную систему, поскольку этот период характеризуется активным развитием головного мозга (завершение миелинизации нейронов, формирование гиппокампа, активный дендрито- и синаптогенез) [20].

Данные о параметрах, характеризующих обмен железа у детей с РАС, неоднозначны. Так, E. Reynolds и соавт. [10] в исследовании 222 пациентов с РАС показали, что у 18 человек была снижена концентрация ферритина, у 2 — концентрация ферритина и трансферрина, у 7 — уровень гемоглобина, а железодефицитная анемия (на основании показателей гемоглобина и ферритина) была выявлена лишь у 1 пациента.

S. Herguner и соавт. [12], изучив данные 116 детей с РАС, обнаружили дефицит железа у 24% пациентов, железодефицитную анемию — у 16%. Была продемонстрирована положительная корреляционная связь между возрастом детей и концентрацией ферритина.

S. Gunes и соавт. [13], обследовав 100 пациентов с РАС, выявили сидеропению у 25% (в контрольной группе детей — у 15%), железодефицитную анемию — у 13% (в контрольной группе — у 6%). При этом у детей с РАС было обнаружено снижение концентраций гемоглобина, железа, уровня гематокрита и среднего объема эритроцитов. Содержание ферритина практически не отличалось от такового у детей контрольной группы. Вместе с тем у детей с РАС в возрасте младше 6 лет отмечалось выраженное, статистически значимое снижение уровней железа, гемоглобина, гематокрита и среднего объема эритроцитов, а также незначительное снижение уровня

ферритина по сравнению детьми старше 6 лет. Кроме того, было показано, что максимальная частота железодефицитной анемии (24%) отмечалась среди детей с тяжелыми проявлениями РАС (согласно шкале Childhood Autism Rating Scale), тогда как среди детей с умеренными проявлениями РАС железодефицитная анемия обнаруживалась в единичных случаях (2%) [13].

Отмечается, что низкий уровень железа в крови может быть вызван селективностью при выборе продуктов питания (вплоть до очень ограниченного рациона в связи со вкусовыми, обонятельными, цветовыми пристрастиями к еде, особенностями ее консистенции), которая наблюдается чаще при аутизме (60%), чем у детей с нормальным развитием (22%) [55]. Поскольку дети младшего возраста с аутизмом в большей мере избирательны в отношении того, что они едят, именно этим фактом объясняется более распространенный дефицит железа в этой возрастной группе [56]. По данным C. Dosman и соавт. [57], число дошкольников с РАС, имеющих недостаточное потребление железа с пищей, превышает число детей школьного возраста с аналогичной патологией почти в 2 раза — 69 и 35% соответственно. Однако в другом исследовании [10] было показано, что низкое содержание железа не связано с недостаточным его потреблением с пищей. Тем не менее при планировании рациона ребенка с РАС необходимо стремиться к тому, чтобы питание было полноценным и сбалансированным, и в первую очередь содержало хорошо усваиваемое гемовое железо, входящее в состав продуктов животного происхождения. Однако даже скорректированная диета не может в полной мере устранить дефицит этого микроэлемента в организме, в связи с чем необходима дополнительная терапия препаратами железа [25].

В публикациях приводятся различные данные о частоте встречаемости желудочно-кишечных расстройств у детей с РАС — от 9 до 91% [55, 58, 59]. Среди желудочно-кишечных расстройств преобладают запоры, диарея, повышенное газообразование, а также боли в животе [60, 61], одной из причин которых может быть пищевая стереотипия вследствие недостатка либо непереносимости тех или иных пищевых компонентов. Адресный, индивидуализированный подбор диеты может способствовать снижению выраженности симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей с аутизмом [62]. Вместе с тем тяжелые органические повреждения желудочно-кишечного тракта не характерны для детей с РАС. В частности, в исследовании S. Ibrahim и соавт. [63] был выявлен лишь один случай болезни Крона и один — панкреатита у 124 наблюдаемых детей с РАС. Отмечается также, что при РАС нарушена проницаемость кишечника, а серотонин, действующий как провоспалительный модулятор, может угрожать развитием гастроинтестинальных нарушений [57].

Можно предположить, что дефицит железа у детей с РАС вызван нарушением его всасывания в кишечнике. Получены данные о гипероксалиемии и гипероксалурии у детей с РАС [64], которые могут быть вовлечены в патогенез заболевания и являться причиной нарушения усвояемости железа. Оксалаты входят в комплекс с железом и снижают его всасываемость, а также оказывают влияние на скорость высвобождения трансферрином этого микроэлемента [65]. Реакция оксалатов с трансферрином не является ведущей причиной развития железодефицитной анемии при аутизме, но исключить этот фактор нельзя [66]. Причины повышения концентрации оксалатов при аутизме не установлены: возможно, это результат нарушения почечной экскреции или усиленной кишечной абсорбции [64].

В исследованиях, проведенных O. Gebril и N. Meguid [67], а также Y. Han и соавт. [68], отмечается роль окислительного стресса в функционировании клеток центральной нервной системы у детей-аутистов. Авторами были выявлены гипергомоцистеинемия, повышение уровня малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, концентраций церулоплазмينا и трансферрина — транспортного белка железа.

Указывается значимость ферритина как индикатора дефицита железа при РАС. Однако отмечается, что, будучи острофазным белком, он может давать завышенные результаты при наличии инфекции [11, 14, 69]. Выявлено, что у 44–83% детей с РАС имеются нарушения сна на фоне низких значений сывороточного железа и ферритина. Эти нарушения корригировались препаратами железа, на основании чего авторы сделали вывод о взаимосвязи дефицита железа и плохого сна [58, 70]. Однако другие исследователи [71] получили противоположные результаты: не было выявлено различий между значениями уровня ферритина у обследованных пациентов и здоровых детей и, соответственно, его связи с характеристиками полисомнограммы. Таким образом, изучение значимости ферритина и его связи с нарушениями сна у детей с РАС требует дальнейших исследований.

В связи со сложностями, которые могут возникнуть при взятии крови у детей с РАС, представляет интерес возможность оценки уровня железа в волосах. Однако полученные в результате масс-спектрометрических исследований сведения о содержании железа в волосах детей с РАС противоречивы. Так, Y. Al-Farsi и соавт. [72] выявили у детей с РАС значительно более высокое содержание железа в волосах, чем у здоровых детей. Отмечена также ассоциация содержания железа в волосах у детей с РАС с частотой возникновения острых респираторных инфекций [73]. Обнаружены возрастные отличия в содержании этого микроэлемента: у детей 6–10 лет концентрация железа в волосах была на 21% выше, чем у здоровых детей, тогда как в младшей группе (2–5 лет) таких различий не обнаружено. Следует отметить, что указанные различия были подтверждены только для мальчиков. Исследования содержания железа в волосах у пациентов с РАС показало наличие ассоциации этого параметра с речевым развитием детей в младшей возрастной груп-

пе (2–4 года), но не детей старшего возраста [74]. Вместе с тем результаты метаанализа [75] продемонстрировали значительное снижение концентрации железа в волосах детей с РАС, а проведенные E. Blaurock-Busch и соавт. исследования [76] не подтвердили корреляции содержания этого микроэлемента в волосах с наличием коммуникативных и когнитивных нарушений у детей с РАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплен обширный материал, показывающий, что дефицит железа может оказывать влияние на развитие мозга и вызывать отдаленные расстройства когнитивной и поведенческой сфер жизнедеятельности детей. Несмотря на внимание зарубежных исследователей к изучению роли дефицита железа в патогенезе аутизма, в нашей стране этот вопрос изучался лишь в единичных исследованиях. Не ясно, какие пороговые значения дефицита железа являются решающими для развития аутизма; не установлены оптимальные дозы препаратов железа, способные снижать риск развития этого заболевания при их приеме во время беременности. Остаются также невыясненными до конца причины дефицита железа у детей с РАС и степень его влияния на выраженность когнитивных и поведенческих нарушений. Решение этих вопросов поможет выявить возможные патогенетические пути развития аутизма и определить эффективные подходы к коррекции данного заболевания.

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

О. В. Костина <http://orcid.org/0000-0001-7529-2544>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011;1380:42–77. doi: 10.1016/j.brainres.2010.11.078.
2. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(9):409–416. doi: 10.1016/j.tics.2011.07.003.
3. Бобылова М.Ю., Печатникова Н.Л. Генетика аутизма (Обзор зарубежной литературы) // *Российский журнал детской неврологии*. — 2013. — Т. 8. — № 3 — С. 31–45. [Bobylova MY, Petchatnikova HL. Genetics of autistic disorder (review of foreign literature). *Russian Journal of Child Neurology*. 2013;8(3):31–45. (In Russ).] doi: 10.17650/2073-8803-2013-8-3-31-45.
4. Новосёлова О.Г., Каркашадзе Г.А., Журкова Н.В., Маслова О.И. Перспективы диагностики расстройств аутистического спектра у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3 — С. 61–68. [Novoselova OG, Karkashadze GA, Zhurkova NV, Maslova OI. Prospects of diagnostics of autism spectrum disorders in children. *Current pediatrics*. 2014;13(3):61–68. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1029.
5. Baker E, Jeste SS. Diagnosis and management of autism spectrum disorder in the era of genomics: rare disorders can

- pave the way for targeted treatments. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):607–618. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.003.
6. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, et al. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol.* 2014;180(9):890–900. doi: 10.1093/aje/kwu208.
7. Abruzzo PM, Ghezzi A, Bolotta A, et al. Perspective biological markers for autism spectrum disorders: advantages of the use of receiver operating characteristic curves in evaluating marker sensitivity and specificity. *Dis Markers.* 2015;2015:329607. doi: 10.1155/2015/329607.
8. Чуприков А.П., Хворова А.М. Расстройства спектра аутизма: медицинская и психолого-педагогическая помощь. — Львов: Мс; 2013. [Chuprikov AP, Khvorova AM. *Rasstroistva spektra autizma: meditsinskaya i psikhologo-pedagogicheskaya pomoshch'*. Lvov: Ms; 2013. (In Russ).]
9. Полетаев А.Б., Шендеров Б.А. Аутизм и иммунитет: генетика или эпигенетика? // *Клиническая патофизиология*. — 2016. — Т. 22. — № 4 — С. 17–25. [Poletaev AB, Shenderov BA. Autism and autoimmunity: genetics or epigenetics? *Clinical pathophysiology*. 2016;22(4):17–25. (In Russ).]
10. Reynolds A, Krebs NF, Stewart PA, et al. Iron status in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics.* 2012;130 Suppl 2: S154–159. doi: 10.1542/peds.2012-0900M.

11. Dosman CF, Drmic IE, Brian JA, et al. Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: prevalence of low serum ferritin concentration. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(12):1008–1009. doi: 10.1017/S0012162206232225.
12. Herguner S, Kelesoglu FM, Tanidir C, Copur M. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *Eur J Pediatr.* 2012;171(1):143–146. doi: 10.1007/s00431-011-1506-6.
13. Gunes S, Ekinci O, Celik T. Iron deficiency parameters in autism spectrum disorder: clinical correlates and associated factors. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):86. doi: 10.1186/s13052-017-0407-3.
14. Bilgic A, Gurkan K, Turkoglu S, et al. Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2010;4(4):639–644. doi: 10.1016/j.rasd.2009.12.008.
15. Latif A, Heinz P, Cook R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism.* 2002;6(1):103–114. doi: 10.1177/1362361302006001008.
16. Кудрин А.В., Громова О.А. *Микроэлементы в иммунологии и онкологии.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Kudrin AV, Gromova OA. *Mikroelementy v immunologii i onkologii.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).]
17. *Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей)* / Под ред. Румянцев А.Г., Захаровой И.Н. — М.: Континент; 2015. [Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov (posobie dlya vrachei). Ed by Rumyantsev AG, Zakharova IN. Moscow: Kontin print; 2015. (In Russ).]
18. Kwik-Urbe CL, Gietzen D, German JB, et al. Chronic marginal iron intakes during early development in mice result in persistent changes in dopamine metabolism and myelin composition. *J Nutr.* 2000;130(11):2821–2830. doi: 10.1093/jn/130.11.2821.
19. Morath DJ, Mayer-Proschel M. Iron deficiency during embryogenesis and consequences for oligodendrocyte generation in vivo. *Dev Neurosci.* 2002;24(2–3):197–207. doi: 10.1159/000065688.
20. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Габруская Т.В., Верхососова А.В. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа // *Лечащий врач.* — 2011. — № 8. — С. 38–44. [Bogdanova NM, Bulatova EM, Gabruskaya TV, Verkhososova AV. Defitsit zheleza i ego otritsatel'noe vliyaniye na razvitiye detei rannego vozrasta. Dietologicheskie vozmozhnosti postnatal'noi korrektsii defitsita zheleza. *Practitioner.* 2011;(8):38–44. (In Russ).]
21. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131(2S–2):568S–579S. doi: 10.1093/jn/131.2.568S.
22. Agarwal KN. Iron and the brain: neurotransmitter receptors and magnetic resonance spectroscopy. *Br J Nutr.* 2001;85 Suppl 2: 147–150. doi: 10.1049/BJN2000307.
23. Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS. Latent iron deficiency alters gamma-aminobutyric acid and glutamate metabolism in rat brain. *Experientia.* 1989;45(4):343–345. doi: 10.1007/bf01957472.
24. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Влияние микронутриентов на когнитивное развитие детей // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* — 2014. — № 2 — С. 16–20. [Zakharova IN, Machneva EB. Vliyaniye mikronutrientov na kognitivnoye razvitiye detei. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum.* 2014;(2): 16–20. (In Russ).]
25. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Железодефицитные состояния как причина нарушений когнитивного развития у детей // *Эффективная фармакотерапия.* — 2012. — № 33 — С. 42–46. [Zakharova IN, Dmitrieva YuA. Zhelezodefitsitnye sostoyaniya kak prichina narushenii kognitivnogo razvitiya u detei. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012;(33):42–46. (In Russ).]
26. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97(6):1634–1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x
27. Larsen E, Reite K, Nesse G, et al. Repair and mutagenesis at oxidized DNA lesions in the developing brain of wild-type and Ogg1-/- mice. *Oncogene.* 2006;25(17):2425–2432. doi: 10.1038/sj.onc.1209284.
28. Song L, Zheng J, Li H, et al. Prenatal stress causes oxidative damage to mitochondrial DNA in hippocampus of offspring rats. *Prenatal Neurochem Res.* 2009;34(4):739–745. doi: 10.1007/s11064-008-9838-y.
29. Pra D, Franke SI, Henriques JA, Fenech M. Iron and genome stability: an update. *Mutat Res.* 2012;733(1–2):92–99. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.02.001.
30. Gushima M, Hirahashi M, Matsumoto T, et al. Altered expression of MUTHY and an increase in 8-hydroxydeoxyguanosine are early events in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Pathol.* 2009;219(1):77–86. doi: 10.1002/path.2570.
31. Занько С.Н. Железодефицитная анемия и беременность // *Охрана материнства и детства.* — 2005. — № 1–6 — С. 31–39. [Zan'ko SN. Zhelezodefitsitnaya anemiya i beremennost'. *Okhrana materinstva i detstva.* 2005;(1–6):31–39. (In Russ).]
32. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность // *Российский медицинский журнал.* — 2012. — Т. 20. — № 17 — С. 862–866. [Protopopova TA. Zhelezodefitsitnaya anemiya i beremennost'. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2012;20(17): 862–866. (In Russ).]
33. Пересада О.А., Котова Г.С., Солонко И.И. Железодефицитная анемия при беременности // *Медицинские новости.* — 2013. — № 2 — С. 6–12. [Peresada OA, Kotova GS, Solonko II. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Meditsinskie novosti.* 2013;(2):6–12. (In Russ).]
34. Логутова Л.С., Ахвледиани К.Н., Петрухин В.А., и др. Профилактика фетоплацентарной недостаточности и перинатальных осложнений у беременных с железодефицитной анемией // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2009. — № 5 — С. 672–677. [Logutova LS, Akhvlediani KN, Petrukhin VA, et al. Prevention of fetoplacental insufficiency and perinatal complications in pregnant women with iron-deficiency anemia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2009;(5):672–677. (In Russ).]
35. Боровкова Л.В., Волкова С.А., Воронина И.Д. Роль железодефицитной анемии в генезе плацентарной недостаточности // *Медицинский альманах.* — 2010. — № 4 — С. 97–101. [Borovkova LV, Volkova SA, Voronina ID. The role of iron-deficiency anemia in the genesis of placental insufficiency. *Meditsinskii al'manakh.* 2010;(4):97–101. (In Russ).]
36. Новикова С.В., Логутова Л.С., Бочарова И.И. Оптимизация ведения беременных с высоким инфекционным риском // *Российский медицинский журнал.* — 2015. — Т. 23. — № 1 — С. 6–9. [Novikova SV, Logutova LS, Bocharova II. Optimizatsiya vedeniya beremennykh s vysokim infektsionnym riskom. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2015;23(1):6–9. (In Russ).]
37. Даниялова Х.М., Ухманова М.М., Доронин Г.Л., и др. Железодефицитная анемия у беременных. Клиника, диагностика, профилактика и лечение // *Проблемы женского здоровья.* — 2013. — Т. 8. — № 1 — С. 58–63. [Daniyalova HM, Umanova MM, Doronin GL, et al. Iron-deficiency anemia in pregnancy. Clinic, diagnostics, prevention and treatment. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2013;8(1):58–63. (In Russ).]
38. Гончарова Е.В., Говорин А.В. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа и селена // *Забайкальский медицинский вестник.* — 2014. — № 2 — С. 64–68. [Goncharova EV, Govorin AV. Dinamika pokazatelei perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi zashchity krovi u bol'nykh zhelezodefitsitnoi anemiei na fone lecheniya preparatami zheleza i selen. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik.* 2014;(2):64–68. (In Russ).]
39. Кулакова В.А., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Зенкина З.В. Прогнозирование гипоксически-ишемических поражений мозга плода при оценке оксидантно-антиоксидантного статуса беременных накануне родов // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — № 1. [Kulakova VA, Botasheva TL, Orlov AV, Zenkina ZV. Prediction of hypoxic ischemic brain damage of the fetus in assessing the oxidant status of pregnant women before delivery. *Modern problems of science and education.* 2015;(1). (In Russ).] Доступно по <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17818>. Ссылка активна на 14.06.2018.
40. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Мусина Н.Н., и др. Механизмы развития анемии хронических заболеваний у беременных с сочетанием гестационного диабета. / Российская мультидисциплинарная конференция с международным участием «Сахарный диабет — 2017: от мониторинга к управлению»; Апрель 19–20, 2017; Новосибирск. — Новосибирск; 2017. — С. 129–131. [Saprina TV, Prohorenko TS, Musina NN, et al. Mekhanizmy razvitiya anemii khronicheskikh zabolevaniy u beremennykh s sochetaniem gestatsionnogo diabeta. (Conference proceedings) Rossiiskaya mul'tidisciplinarnaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Saharnyi diabet — 2017: ot monitoringa k upravleniyu»; 2017 apr 19–20; Novosibirsk. Novosibirsk; 2017. pp. 129–131. (In Russ).]

41. Li M, Fallin MD, Riley A, et al. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152206. doi: 10.1542/peds.2015-2206.
42. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):1121–1128. doi: 10.1542/peds.2011-2583.
43. Zerbo O, Iosif AM, Walker C, et al. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(1):25–33. doi: 10.1007/s10803-012-1540-x.
44. Nemeth E, Revera S, Gabayan V, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. doi: 10.1172/JCI20945.
45. Беловол А.Н., Князькова И.И. От метаболизма железа — к вопросам фармакологической коррекции его дефицита // *Ліки України*. — 2015. — № 4 — С. 74–83. [Belovol AN, Knyaz'kova II. Ot metabolizma zheleza — k voprosam farmakologicheskoi korrektsii ego defitsita. *Liky Ukraïny*. 2015;(4):74–83. (In Russ).]
46. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, et al. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood*. 2005;106(12):3979–3984. doi: 10.1182/blood-2005-06-2398.
47. Deschemin JC, Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferrremia during acute inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(4):e61050. doi: 10.1371/journal.pone.0061050.
48. Koorts AM, Viljoen M. *Acute phase proteins: ferritin and ferritin isoforms*. In: Veas PF, editor. *Acute phase proteins — regulation and functions of acute phase proteins*. London, UK: IntechOpen; 2011. doi: 10.5772/20586.
49. Новикова И.А. Железо и иммунный ответ (лекция) // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 4 — С. 42–48. [Novikova IA. Iron and immune response. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2011;(4):42–48. (In Russ).]
50. Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:405016. doi: 10.1155/2009/405016.
51. Тарасова Н.Е., Теплякова Н.Д. Феррокинетика и механизмы ее регуляции в организме человека // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. — 2012. — № 1 — С. 10–16. [Tarasova NE, Teplyakova ND. Ferrokinetics and the mechanisms of its regulation in human organism. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2012;(1):10–16. (In Russ).]
52. Aguilar-Valles A, Flores C, Luheshi GN. Prenatal inflammation-induced hypoferrremia alters dopamine function in the adult offspring in rat: relevance for schizophrenia. *PLoS One*. 2010;5(6):e10967. doi: 10.1371/journal.pone.0010967.
53. Верещагина В.С., Зауралов Е.О., Раздолькина Т.И., Науменко Е.И. Особенности железодефицитной анемии у детей раннего возраста г. Саранска // *Медицинский альманах*. — 2017. — № 2 — С. 42–47. [Vereshchagina VS, Zauralov EO, Razdolkina TI, Naumenko EI. Peculiarities of asiderotic anemia of early age children in Saransk. *Medicinskii al'manakh*. 2017;(2):42–47. (In Russ).]
54. Michaelsen KF, Weaver L, Branch F, Robertson A. *Feeding and nutrition of infants and young children* [Internet]. Denmark: WHO; 2000. p. 87 [cited 2018 Jun 23]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272658/9289013540-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
55. Valentici-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 Suppl):S128–136. doi: 10.1097/00004703-200604002-00011.
56. Xia W, Zhou Y, Sun C, et al. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1201–1206. doi: 10.1007/s00431-010-1203-x.
57. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, et al. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol*. 2007;36(3):152–158. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.11.004.
58. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):165–171. doi: 10.1177/1362361303007002004.
59. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:160–168. doi: 10.1542/peds.2012-0900N.
60. Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW. The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(5):351–360. doi: 10.1097/DBP.0b013e31821bd06a.
61. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res*. 2012;5(2):101–108. doi: 10.1002/aur.237.
62. Meguid N, Anwar M, Zaki S, et al. Dietary patterns of children with autism spectrum disorder: a study based in Egypt. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(2):262–267. doi: 10.3889/oamjms.2015.051.
63. Ibrahimi SH, Voigt RG, Katusic SK, et al. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics*. 2009;124(2):680–686. doi: 10.1542/peds.2008-2933.
64. Konstantynowicz J, Porowski T, Zoch-Zwierz W, et al. A potential pathogenic role of oxalate in autism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):485–491. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.08.004.
65. Halbrooks PJ, Mason AB, Adams TE, et al. The oxalate effect on release of iron from human transferrin explained. *J Mol Biol*. 2004;339(1):217–226. doi: 10.1016/j.jmb.2004.03.049.
66. Luck AN, Bobst CE, Kaltashov IA, Mason AB. Human serum transferrin: Is there a link between autism, high oxalate and iron deficiency anemia? *Biochemistry*. 2013;52(46):8333–8341. doi: 10.1021/bi401190m.
67. Gebril OH, Meguid NA. HFE gene polymorphisms and the risk for autism in Egyptian children and impact on the effect of oxidative stress. *Dis Markers*. 2011;31(5):289–294. doi: 10.3233/DMA-2011-0830.
68. Han Y, Xi QQ, Dai W, et al. Abnormal transsulfuration metabolism and reduced antioxidant capacity in Chinese children with autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2015;46:27–32. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.06.006.
69. Bener A, Khattab A, Bhugra D, Hoffmann GF. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. *Ann Afr Med*. 2017;16(4):186–191. doi: 10.4103/aam.aam_17_17.
70. Youssef J, Singh K, Huntington N, et al. Relationship of serum ferritin levels to sleep fragmentation and periodic limb movements of sleep on polysomnography in autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):274–278. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.012.
71. Lane R, Kessler R, Buckley AW, et al. Evaluation of periodic limb movements in sleep and iron status in children with autism. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):343–349. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.014.
72. Al-Farsi YM, Waly MI, Al-Sharbaty MM, et al. Levels of heavy metals and essential minerals in hair samples of children with autism in Oman: a case-control study. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(2):181–186. doi: 10.1007/s12011-012-9553-z.
73. Skalny AV, Simashkova NV, Skalnaya AA, et al. Assessment of gender and age effects on serum and hair trace element levels in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis*. 2017;32(5):1675–1684. doi: 10.1007/s11011-017-0056-7.
74. Скальная А.А., Бердалин А.Б., Кабки Б.Х., Жегалова И.В. Взаимосвязь между клиническими параметрами и элементарным статусом детей до и после лечения // *Микроэлементы в медицине*. — 2017. — Т. 18. — № 4 — С. 41–48. [Skalnaya AA, Berdalin AB, Kabki BH, Zhegalova IV. The relationship of clinical parameters and elemental status of children with autism before and after treatment. *Mikroelementy v meditsine*. 2017;18(4):41–48. (In Russ).]
75. Saghaizadeh A, Ahangari N, Hendi K, et al. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2017;28(7):783–809. doi: 10.1515/revneuro-2017-0015.
76. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(1):38–48.

О.В. Кожевникова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Комментарий к статье «Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей»

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 23.08.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

(Для цитирования: Кожевникова О.В. Комментарий к статье О.В. Костиной «Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей». *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 287–288. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1921)

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это нарушение социальных взаимодействий и коммуникаций, сопровождающееся ограниченным и повторяющимся поведением. Понятие РАС в настоящее время представляет собой континуум психологических состояний (классический аутизм, синдром Аспергера, синдром Ретта, неспецифическое первазивное нарушение развития, детское дезинтегративное расстройство), требующих умеренной или существенной поддержки для преодоления дефицита социального общения и ограниченного, повторяющегося поведения (Американская психиатрическая ассоциация, 2013) [1].

Проблемы сна заявлены одним из ключевых факторов при РАС [2]. Характерно уже на ранних сроках заболевания (до 2 лет) появление нарушений электроэнцефалографического паттерна сна и бодрствования, которые рассматриваются как самые ранние симптомы РАС, сохраняющиеся впоследствии у пациента всю его жизнь [3]. В то же время показано, что нарушения сна при РАС весьма разнообразны, что объяснимо широким спектром патологии, включенной в эту группу больных. Проводятся изучения генетических, эпигенетических, психологических и социальных/экологических факторов, участвующих в формировании нарушений сна при РАС для лучшего понимания основных симптомов заболевания. Нарушение сна рассматривается как проявление основного заболевания. Поэтому вызывает сомнение тот факт, что только нормализацией уровня железа в сыворотке крови у детей с РАС можно добиться «коррекции нарушений сна», и не удивительно, что другие исследования не подтвердили эти результаты.

Примером того, какое разнообразие патофизиологических изменений может наблюдаться у детей с РАС, служит и тот факт, что одни и те же фармакопрепараты могут быть эффективны у одних и совершенно бесполезны у других детей. В исследовании на животных было показано, что экспериментальная блокада холинергических рецепторов в структурах мозга, входящих в вентральную систему внимания, вызывала сходные с аутизмом нарушения поведения, проявляющиеся его ригидностью, узким диапазоном интересов и избеганием социальных контактов. Направленное введение ацетилхолина полностью снимало симптомы «аутизма». В свете этих данных была выдвинута гипотеза, требующая, конечно, дальнейшего исследования, что у определенной подгруппы детей с РАС при наличии холинергического дефицита возможна медикаментозная коррекция поведения [4, 5]. В обзоре О.В. Костиной указана связь между сидеропенией и дефицитом холина — предшественника ацетилхолина [6]. Таким образом, исследования в этом направлении могут помочь выявлению метаболически однородных групп пациентов для создания персонализированных коррекционных программ. В то же время в представленном обзоре О.В. Костиной показана противоречивость результатов, полученных при изучении обмена железа у детей с РАС, недоказанность его участия в патогенезе РАС.

Обзор О.В. Костиной интересный, показывает высокую значимость железа в процессах формирования структуры и функции центральной нервной системы, развития когнитивных и поведенческих навыков у детей. Показано влияние перинатального дефицита железа на повышение риска развития когнитивных и психи-

Olga V. Kozhevnikova

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

Commentary on the Article «The Role of Iron in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders in Children»

(For citation: Kozhevnikova Olga V. Commentary on the Article «The Role of Iron in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders in Children». *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 287–288. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1921)

ческих нарушений у детей и возможного вовлечения железа в патогенез РАС уже на ранних этапах онтогенеза. В то же время заключение к статье, в котором автором поставлена задача поиска «пороговых уровней дефицита железа, являющихся решающим для развития РАС» и выдвинуто предложение искать оптимальные дозы препаратов железа, которые будут «снижать риск развития этого заболевания при их приеме во время беременности», не соответствует изложенному материалу и, по всей видимости, преждевременно. В целом, проблема, освещенная в статье, актуальна, интересна. Действительно, изучение процессов обмена железа у пациентов с РАС может показать их метаболическое и биохимическое разнообразие и в то же время способствовать выявлению метаболически однородных групп для развития персонализированной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. autism-aba.blogspot.com [интернет]. Диагностика и лечение аутизма. Американская психиатрическая ассоциация отдала свой голос в поддержку DSM-5 [доступ от 11.08.2018]. [American Psychiatric Association Approves DSM-5 Revisions. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://autism-aba.blogspot.com/2012/12/approval-of-dsm-5.html>.
2. Delyens G, Leproult R, Schmitz R, et al. Sleep disturbances in autism spectrum disorders. *Rev J Autism Dev Disord*. 2015;2(4): 343–356. doi: 10.1007/s40489-015-0057-6.
3. Cusenza M, Accardo A, Zaninib S, Brambilla P. Analysis of awake and sleep EEG in autistic children. *Int J Bioelectromagn*. 2012;14(2):80–83.
4. Строганова Т.А., Орехова Е.В., Галюта И.А. Нейронные механизмы нарушений ориентировки внимания у детей с

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О. В. Кожевникова <http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>

- расстройством аутистического спектра // *Экспериментальная психология*. — 2015. — Т. 8. — № 3 — С. 7–23. [Stroganova TA, Orekhova EV, Galuta IA. Neural basis of attention orienting abnormalities in children with autism. *Experimental Psychology (Russia)*. 2015;8(3):7–23. (In Russ).] doi: 10.17759/exppsy.2015080302.
5. Karvat G, Kimchi T. Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency in a mouse model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(4):831–840. doi: 10.1038/npp.2013.274.
 6. Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS. Latent iron deficiency alters gamma-aminobutyric acid and glutamate metabolism in rat brain. *Experientia*. 1989;45(4):343–345. doi: 10.1007/bf01957472.

Из истории медицины



«НИКОГДА НЕ ДЕЛАЙТЕ И НЕ ГОВОРТЕ ТОГО, О ЧЕМ ОДНАЖДЫ ЗАХОТИТЕ ЗАБЫТЬ...»

Лейла Элис Денмарк (1898–2012) — американский педиатр, известная не только своим долгожительством.

Лейла Элис получала педагогическое образование, когда ее жених Д. Денмарк был отправлен на о. Ява в Индонезию государственным департаментом Соединенных Штатов, куда не разрешалось брать жен.

Бросив педагогику, ей пришлось поступить в медицинскую школу: она была единственной женщиной среди выпускников Медицинского колледжа Джорджии 1918 г.

К частной практике Денмарк приступила с 1931 г. В 1932 г. занималась эпидемией коклюша, унесшей в Джорджии 75 человеческих жизней. Благодаря ее исследованиям, в ходе которых ей удалось вылечить собственную дочь, было начато производство вакцины против коклюшной палочки.

В возрасте 87 лет Денмарк хотела уйти на пенсию, для чего переехала в тихий городок Альфаретта в северной части штата, но в конечном счете продолжила работать врачом и там. А на пенсию вышла только в 2001-м — из-за проблем со зрением, и в свои 103 года она, вероятно, была старейшим практикующим врачом в мире. Секрет долгой жизни объясняла правильным питанием и тем, что любила все, что делала: «Когда делаешь то, что не любишь — это работа. Когда занимаешься любимым делом — это игра. Я не работала ни дня в своей жизни». А главное, советовала не думать о завтрашнем дне: «Стоит ли? Завтра может и не наступить».

Денмарк оказалась одним из первых врачей, указавших на вред курения в присутствии детей. Она резко критиковала прием наркотиков, употребление кофе и алкоголя беременными женщинами.

Считала, что употребление коровьего молока не приносит пользы детям: «Когда ребенок перестает сосать мамину грудь — ни чая, ни кофе, ни кока-колы. Только вода. От коровьего молока дети становятся анемичными. Теленок, когда перестает сосать вымя, идет на пастбище. Он ест только траву. И каким здоровым, сильным вырастает. Я никогда не пробовала кока-колы, чая или кофе. С 7 месяцев пила только чистую воду». Вместо соков Денмарк рекомендовала есть овощи.

Свою позицию не брать плачущего младенца на руки объясняла так: «Ребенок должен плакать до 8 ч в день. Это часть развития его легких. Позвольте ему плакать, пока он мал. Иначе будете плакать вы, когда он вырастет». При этом Денмарк не утверждала, что ее методы единственно правильные: «Никогда не скажу другому специалисту, что его рецепт ошибочен. Выбор — за родителями. Только они могут знать, что лучше для их ребенка».

В 1971 г. Денмарк опубликовала книгу под названием «Каждый ребенок должен иметь шанс», где изложила свою философию отношения к детям. Считала «единственной стоящей работой на Земле» — быть хорошим родителем — матерью или отцом. И в любой ситуации советовала сохранять чувство юмора.

(по материалам сайта ECONET)
<https://econet.ru/articles/168861-zolotyev-pravila-zhizni-leyly-elis-denmark>

Е.И. Алексеева^{1, 2}, А.Н. Фетисова¹, Т.М. Дворяковская¹, В.В. Черников¹, И.В. Винярская¹, Р.В. Денисова¹, М.А. Солошенко¹, К.Б. Исаева¹, А.В. Мамутова¹

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

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

Влияние монотерапии метотрексатом, этанерцептом и их комбинацией на показатели качества жизни детей с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом: проспективное исследование

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент 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: 09.08.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

289

Важной целью лечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) является достижение наилучшего качества жизни, связанного со здоровьем. **Цель исследования** — оценить влияние терапии метотрексатом и этанерцептом на качество жизни больных с ранним и поздним ЮИА. **Методы.** В проспективное исследование включали больных ранним и поздним ЮИА без системных проявлений. Оценка качества жизни пациентов проводили с помощью детской и родительской версии общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) — Generic Core Scale, описывающей физическое, эмоциональное, социальное и ролевое функционирование, и ревматологического модуля Rheumatology Module, а также опросника Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). Оценка качества жизни проводилась до назначения терапии и через 1; 6 и 12 мес лечения. **Результаты.** В исследование включены 150 детей с ЮИА в возрасте 5,1 (2,0; 17,7) года, из них 50 в возрасте 4,0 (2,3–11,4) лет — в группу монотерапии этанерцептом, 50 в возрасте 5,0 (3,2–9,0) лет — в группу монотерапии метотрексатом и 50 в возрасте 9,9 (6,4–13,0) года — в группу комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом. До лечения по всем опросникам отмечены низкие баллы у пациентов с ЮИА по сравнению со здоровыми детьми. По опроснику HUI3 на фоне терапии во всех группах наблюдалась тенденция к повышению баллов практически до 1,0. По истечении года терапии этанерцептом параметры качества жизни пациентов I группы с ранним ЮИА не отличались от таковых у здоровых детей: по шкале физического функционирования балл повысился с 56 до 90 ($p = 0,942$), по шкале эмоционального функционирования — с 60 до 85 ($p = 0,889$). Во II группе также отмечена тенденция к повышению баллов, однако получено статистически значимое различие по всем шкалам опросника. Через 12 мес комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом ответы больных III группы с поздним ЮИА отличались от таковых у здоровых детей с вероятностью $p = 0,001$ по шкалам физического, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу. По шкале эмоционального функционирования отмечено повышение балла с 60 до 85 ($p = 0,789$). **Заключение.** Использование опросников для оценки качества жизни у детей с тяжелой хронической патологией может существенно повысить эффективность оценки проводимого лечения и обеспечить контроль заболевания.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, этанерцепт, качество жизни, PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, HUI3.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Фетисова А.Н., Дворяковская Т.М., Черников В.В., Винярская И.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Исаева К.Б., Мамутова А.В. Влияние монотерапии метотрексатом, этанерцептом и их комбинацией на показатели качества жизни детей с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом: проспективное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 289–300. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1922)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных детских ревматических заболеваний с частотой встречаемости 0,07–4,01 на 1000 детей [1]. Болезнь проявляется хроническим воспалением в суставах, приводящим к физической нетрудоспособности, проблемам самообслуживания, социальной дезадаптации детей, хроническому болево-

му синдрому и при неадекватном лечении к деструктивному процессу в суставах [2, 3]. Этиология ювенильного артрита до настоящего времени остается неизвестной.

ЮИА приводит как к временной, так и постоянной инвалидности, а также к ухудшению качества жизни [4–6]. В настоящее время целями лечения ЮИА являются достижение стадии неактивной болезни, предотвращение развития инвалидности, а также обеспечение

надлежащего развития детей и подростков относительно здоровых сверстников. Поскольку ЮИА влияет практически на все аспекты жизни ребенка и его семьи, достижение оптимального качества жизни, связанного со здоровьем, является важной целью клинической помощи.

Качество жизни — сложная многомерная концепция, которая охватывает физическое, эмоциональное и социальное благополучие. Индивидуальное восприятие здоровья пациентом зависит от его социального и культурного происхождения, а также личной системы ценностей [7–9]. В нескольких исследованиях [10–17] показано более низкое качество жизни у пациентов с ЮИА по сравнению со здоровыми детьми. Оценка качества жизни часто проводилась через несколько лет после установления диагноза [6, 13].

К. Оеп и соавт. [18] исследовали изменения в качестве жизни пациентов с ЮИА в Канаде. Было обнаружено, что качество жизни детей с ЮИА постепенно со временем улучшается. Е. Nordal и соавт. из Скандинавии [19] показали, что оценка физического здоровья снижалась лишь у 20% пациентов с ЮИА примерно через 8 лет от начала заболевания. Низкие показатели качества жизни были связаны с сохранением высокого уровня активности заболевания, наличием инвалидности и хронической боли у пациентов, а также с их низкими социальными и эмоциональными ресурсами [20–23]. Однако некоторые вопросы остаются без ответа: например, остается неясным, почему пациенты с клинически неактивным заболеванием сообщают, тем не менее, о снижении качества жизни [24]. Кроме того, изменения во всех

аспектах качества жизни недостаточно изучены у детей с ЮИА после начала лечения.

Цель нашего исследования — оценить влияние терапии метотрексатом и этанерцептом на качество жизни больных с ранним и поздним ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное (в одном клиническом центре) наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА без системных проявлений;
- инициация терапии этанерцептом и/или метотрексатом;
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Диагностические критерии

Диагноз ЮИА без системных проявлений устанавливали по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [25]: наличие > 2 активных суставов, > 2 суставов с ограничением подвижности и отсутствие системных проявлений заболевания, стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом.

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Anna N. Fetisova¹, Tatyana M. Dvoryakovskaya¹, Vladislav V. Chernikov¹, Irina V. Vinyarskaya¹, Rina V. Denisova¹, Margarita A. Soloshenko¹, Ksenia B. Isaeva¹, Anna V. Mamutova¹

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

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

Effect of Monotherapy with Methotrexate, Etanercept and their Combination on the Quality of Life in Children with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Study

Background. An important goal of treating patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is to achieve the best quality of life associated with health. **Objective.** Our aim was to assess the impact of methotrexate plus etanercept therapy on the quality of life of patients with early and late JIA. **Methods.** The prospective study included patients with early and late JIA without systemic manifestations. The patients' quality of life was assessed with the help of questionnaires for children and parents: the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale, the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module, and the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). The quality of life was assessed prior to the therapy and after one, six, and 12 months of treatment. **Results.** 150 children with JIA aged 5.1 (2.0; 17.7) years; 50 children aged 4.0 (2.3–11.4) years in the group of etanercept monotherapy, 50 children aged 5.0 (3.2–9.0) years in the group of methotrexate monotherapy, and 50 children aged 9.9 (6.4–13.0) years in the group of methotrexate plus etanercept combination therapy. All groups showed low scores on all questionnaires before treatment, compared to healthy children. In the course of therapy, there was a tendency for score increase to almost 1.0 according to the HUI3 questionnaire in all groups. After one year of etanercept therapy, the parameters of the quality of life of children with early JIA did not differ from healthy children; the score increased from 56 to 90 $p = 0.942$ according to the physical functioning scale and from 60 to 85 $p = 0.889$ according to the emotional functioning scale. In the 2nd group, there was a tendency for score increase, but a statistically significant difference was found across all scales of the questionnaire. After 12 months of etanercept plus methotrexate combination therapy in patients with late JIA, the questionnaire analysis showed that the responses of healthy children and children with JIA differed with probability $p = 0.001$ for the physical functioning scale, $p = 0.001$ for the social functioning scale, $p = 0.001$ for role functioning, and $p = 0.001$ for the total score. The score increase from 60 to 85 $p = 0.789$ was noted for emotional functioning scales. **Conclusion.** The use of questionnaires to assess the quality of life in children with severe chronic diseases can significantly improve the efficacy of treatment and ensure its control.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, etanercept, quality of life, PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module, HUI3.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Fetisova Anna N., Dvoryakovskaya Tatyana M., Chernikov Vladislav V., Vinyarskaya Irina V., Denisova Rina V., Soloshenko Margarita A., Isaeva Ksenia B., Mamutova Anna V. Effect of Monotherapy with Methotrexate, Etanercept and their Combination on the Quality of Life in Children with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 289–300. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1922)

Критерии не включения:

- признаки туберкулеза, латентный туберкулез по результатам реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки;
- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
- нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
- текущий увеит;
- социальные или иные причины (пациенты должны были систематически — каждые 6 мес — госпитализироваться в ревматологическое отделение), которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
- неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или же отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Условия проведения

Исследование проведено в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей). В исследование включали пациентов, госпитализированных в период с сентября 2012 по сентябрь 2015 г.

Методы регистрации исходов

Оценка качества жизни проводилась до назначения метотрексата и этанерцепта и далее через 1; 6 и 12 мес лечения. Дети и родители заполняли опросник одновременно, порядок заполнения каждого из трех использованных опросников исследователями не контролировался. Опросник заполнялся на 1–2-й день поступления пациента в отделение. В ревматологическом отделении впервые использовался опросник HUI3 с целью оценки качества жизни и с последующим использованием его для расчета индекса QALY (Quality-Adjusted Life-Year). Учитывая, что данный опросник предназначен для оценки качества жизни пациентов в возрасте 5 лет и старше, нами также использовались инструменты PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module (валидированы для использования у детей начиная с двухлетнего возраста).

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale

PedsQL Generic Core Scale является адаптированным общим опросником [26, 27], который имеет две формы — родительскую и детскую. Каждая форма включает 23 вопроса, которые объединены в 4 шкалы: физическое функционирование — 8 вопросов, эмоциональное функционирование — 5 вопросов, социальное функционирование — 5 вопросов, ролевое функционирование (жизнь в детском саду/школе) — 5 вопросов. Общее число баллов оценки качества жизни после процедуры перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) приводилось к 100-балльной шкале, согласно которой, чем выше итоговая величина, тем

выше качество жизни ребенка. Обе формы опросника оценивают информацию за предшествующий месяц.

PedsQL Rheumatology Module

PedsQL Rheumatology Module является адаптированным специальным опросником для оценки качества жизни детей с ревматическими болезнями [10, 11]. Детская и родительская версии опросника состоят из 22 вопросов, которые объединены в 5 шкал: боль/утренняя скованность — 4 вопроса, ежедневные действия — 5 вопросов, лечение — 7 вопросов, беспокойство — 3 вопроса, общение — 3 вопроса. Формат, оценка ответов и процедура перекодирования идентичны опроснику PedsQL Generic Core Scale. Версии опросника оценивают информацию за предшествующий месяц.

Health Utilities Index Mark 3

Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) является адаптированным общим опросником. Ранее нами была проведена валидация русской версии опросника [28]. Детская форма HUI3 предназначена для самостоятельной оценки состояния здоровья детьми в возрасте 12 лет и старше, родительская — для сбора информации о состоянии здоровья детей в возрасте от 5 до 12 лет. Обе версии опросника оценивают информацию за прошедшие 2 нед. Каждая из версий опросника включает вопросы, которые объединены в 8 групп: зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности и боль. Баллы для определения связанного со здоровьем качества жизни рассчитывают с использованием авторской методики. Конечная оценка качества жизни находится в диапазоне от 0 до 1. Одновременно с определением качества жизни по каждой группе с помощью данного инструмента можно определить уровень функционального нарушения, который варьирует от 1 (нормальное функционирование) до 6 (тяжелое нарушение функционирования). Вычисление производят с использованием формул и таблиц [28–31].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 10 от 21.12.2012. Совместное заседание Ученого совета и Локально-этического комитета).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS v. 14.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медиан (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах до и на фоне терапии (через 1; 6 и 12 мес) проводилось с использованием критерия Вилкоксона.

Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. После получения статистически значимого различия (при $p < 0,05$) для попарного сравнения групп применяли U-критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Характеристика участников исследования**

В исследование были включены по 50 пациентов с ранним ЮИА, получавших этанерцепт или метотрексат, а также 50 больных с поздним ЮИА, получавших комбинированное лечение этанерцептом и метотрексатом. Группу сравнения составили 150 условно здоровых детей

(80 девочек и 70 мальчиков) в возрасте 6,8 (4,1; 12,3) года, не имеющих хронических заболеваний.

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 1 (0; 1,16) и 0,98

(0; 1,25) года в I и II группе соответственно, в III группе — 4,5 (2; 12,6) года.

Нарушение функции суставов до начала исследования было выявлено у всех больных (табл. 1, 2).

Таблица 1. Характеристика больных и предшествующая терапия у пациентов с впервые установленным ЮИА без системных проявлений, получавших монотерапию этанерцептом/метотрексатом (ранний ЮИА) или комбинированное лечение (поздний ЮИА)

Table 1. Characteristics of patients and previous therapy with newly diagnosed JIA without systemic manifestations who received etanercept/methotrexate monotherapy (early JIA) or combined treatment (late JIA)

Показатель	Этанерцепт, n = 50	Метотрексат, n = 50	Этанерцепт + метотрексат, n = 50
Пол (девочки), абс. (%)	36 (72)	26 (52)	37 (74)
Возраст, лет min–max	4,0 (2,3; 11,4) 2,0–17,7	5,0 (3,2; 9,0) 2,0–17,0	9,9 (6,4; 13,0) 3,5–17,0
Возраст дебюта болезни, лет min–max	2,5 (1,7; 10,0) 0,5–16,0	3,5 (2,0; 9,0) 1,0–14	3,0 (2,0; 8,0) 1,0–13
Длительность заболевания, лет min–max	0,9 (0,4; 1,2) 0,3–1,9	0,9 (0,5; 1,9) 0,25–1,9	4,0 (3,0; 6,5) 2–15
Внутрисуставные инъекции ГКС, абс. (%)	18 (36)	21 (42)	34 (68)
НПВП, абс. (%)	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Метотрексат, абс. (%) доза, мг/м ² в неделю	13 (26) 12,5 (7,5; 10)	0	48 (96) 15 (9,5; 20)
Сульфасалазин, абс. (%) доза, мг/кг в сутки	9 (18) 35 (33; 37)	7 (14) 35 (32; 38)	2 (4) 35 (33; 38)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГКС — глюкокортикостероид, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ГКС — glucocorticosteroids, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

Table 2. Clinical characteristics of patients with JIA without systemic manifestations included in the study

Показатель	Этанерцепт, n = 50	Метотрексат, n = 50	Этанерцепт + метотрексат, n = 50
Олигоартикулярный ЮИА, абс. (%)	29 (58)	16 (56)	20 (40)
Полиартикулярный ЮИА, абс. (%)	14 (28)	28 (32)	27 (54)
Энтезитный ЮИА, абс. (%)	7 (14)	6 (12)	3 (6)
Число болезненных суставов, абс. min–max	3,5 (2; 6) 0–40	4 (2; 5) 1–18	4 (2; 16) 0–53
Число припухших суставов, абс. min–max	4,0 (2; 6) 1–38	4 (2; 4) 1–18	5 (2; 15) 1–44
Число суставов с активным артритом, абс. min–max	4,0 (2; 7) 1–40	4 (2; 4) 1–18	6 (3; 16) 1–53
Число суставов с нарушением функции, абс. min–max	4,0 (2; 7) 0–40	4 (2; 7) 1–18	7,5 (2; 19) 1–54
Длительность утренней скованности, мин min–max	30 (0; 60) 0–360	45 (25; 60) 0–180	30 (1; 60) 0–300
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ, баллы min–max	69 (50; 87) 20–100	63 (52; 80) 30–100	70 (50; 80) 30–100
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы min–max	58 (45; 79) 25–100	60 (46; 80) 23–100	64 (48; 87) 25–100
Функциональная способность по CHAQ, баллы min–max	1 (0,5; 1,75) 0,1–3	1 (0,3; 1,5) 0–3	1,5 (0,88; 2,25) 0,13–3
СОЭ, мм/ч (норма до 15 мм/ч) min–max	20,5 (10; 33) 2–90	15 (8; 26) 2–70	20,5 (10; 32) 2–88
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л) min–max	4,8 (1; 19,77) 0–162,4	6,4 (1,3; 11) 0–56	3 (1; 10) 0–133,6

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, CHAQ (от Childhood health assessment questionnaire) — опросник для оценки состояния здоровья детей, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ВАШ — visual analogue scale, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

Схема введения препаратов

Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем исследователя.

Этанерцепт назначался в I и III группе по стандартной схеме 0,8 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 1 раз в неделю в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корректировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Метотрексат назначался в дозе 15 (15; 20) мг/м² 1 раз в неделю в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3 мес.

Основной результат исследования

В I группе из исследования были исключены 4 (8%) пациента из 50: отмена препарата потребовалась вследствие аллергической реакции после первой инъекции (у 1); повышения уровня аминотрансфераз на 3-м мес терапии (у 1); вторичной неэффективности (у 1); развития увеита *de novo* на 6-м мес терапии (у 1).

Во II группе из исследования были исключены 16/50 (32%) пациентов: на сроке 6 мес наблюдения — 3 (6%) в связи с повышением уровня аминотрансфераз и 7 (14%) в связи с развитием вторичной неэффективности; на сроке 12 мес наблюдения — 6 (12%) из-за развития вторичной неэффективности.

В III группе на всем сроке наблюдения ни один ребенок не выбыл из исследования.

Таким образом, в группе пациентов, получавших монотерапию этанерцептом, оценка основного исхода исследования через 1 мес лечения выполнена у 49 (98%) больных, через 6 мес — у 46 (92%), через 12 мес — у 46 (92%); у больных, получавших монотерапию метотрексатом, — у 50 (100%), 40 (80%) и 34 (68%); в группе комбинированного лечения этанерцептом и метотрексатом — у 50, 50 и 50 соответственно.

Параметры качества жизни детей с ЮИА, включенных в исследование, по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей ($p = 0,001$) как по данным опроса детей, так и их родителей (табл. 3).

До начала лечения этанерцептом и метотрексатом у больных с ранним и поздним ЮИА показатели качества жизни по шкале физического, эмоционального, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу были низкими по мнению детей и родителей (см. табл. 3). Дети I и II группы до назначения терапии статистически значимо отличались по шкалам социального функционирования по мнению детей и родителей и суммарному баллу по мнению родителей, по физическому функционированию — по мнению детей. Дети I и III группы до назначения терапии статистически значимо отличались только по шкале физического функционирования по мнению детей: возможно, это связано с тем, что у детей III группы длительность болезни составила более 2 лет. Пациенты II и III группы статистически значимо отличались по шкале социального функционирования по мнению детей. По другим шкалам группы были сопоставимы.

Суммарный балл качества жизни всех больных ЮИА до начала терапии был низким (см. табл. 3). Монотерапия этанерцептом обеспечила его статистически значимое повышение через 1 мес от начала инъекций ($p = 0,001$). По мнению детей суммарный балл повысился с 56 (44; 70) до 65 (57; 72), по мнению родителей — с 55 (40; 63) до 58 (43; 70). Через год терапии этот показатель повысился до 83 (81; 86) по детским и до 80 (67; 83) баллов по родительским формам опросника.

На фоне монотерапии метотрексатом также отмечено статистически значимое повышение суммарного балла качества жизни через 1 мес от начала инъекций

Таблица 3. Показатели качества жизни больных ЮИА до назначения терапии и здоровых детей по опроснику PedsQL Generic Core Scale

Table 3. Indicators of the quality of life of children with JIA before therapy and healthy children according to the PedsQL Generic Core Scale questionnaire

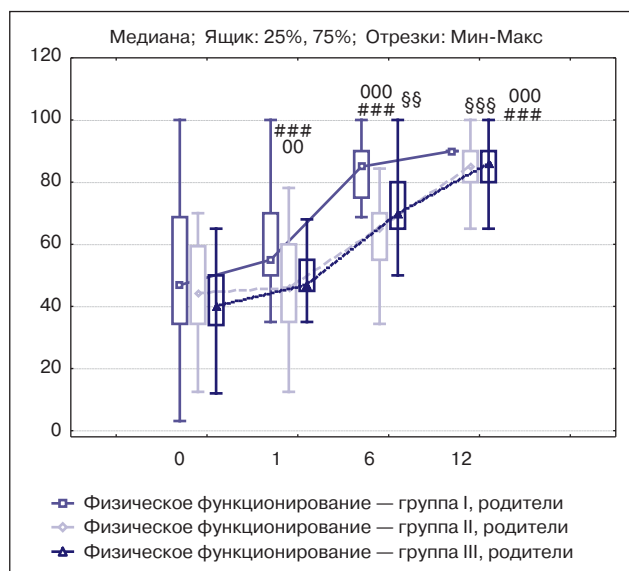
Показатели	Этанерцепт, n = 50	Метотрексат, n = 50	Этанерцепт + метотрексат, n = 50	Группа сравнения (условно здоровые дети)
Детская форма				
Физическое функционирование (min–max)	56 (43; 71,88) (18–96)	40 (30,00; 60,00) (25–71)	43 (30,00; 55,00) (3–85)	93 (87,00; 96,00) (71–100)
Эмоциональное функционирование (min–max)	60 (35,00; 80,00) (15–90)	45 (40,00; 70,00) (20–80)	60 (40,00; 80,00) (0–90)	85 (80,00; 90,00) (55–100)
Социальное функционирование (min–max)	80 (60,00; 90,00) (20–100)	60 (50,00; 65,00) (40–75)	80 (60,00; 85,00) (20–100)	95 (90,00; 95,00) (70–100)
Ролевое функционирование (min–max)	45 (40,00; 60,00) (10–85)	55 (40,00; 60,00) (25–75)	50 (40,00; 60,00) (0–90)	85 (75,00; 90,00) (60–100)
Суммарный балл качества жизни (min–max)	56 (44,06; 70,78) (0–89)	50 (41,25; 60,00) (33–73)	55 (45,00; 73,25) (0–81)	86 (83,25; 90,75) (80–98)
Родительская форма				
Физическое функционирование (min–max)	46 (34,38; 68,75) (3–100)	45 (35,00; 60,00) (12–78)	40 (34,00; 50,00) (3–100)	93 (87,00; 96,00) (81–100)
Эмоциональное функционирование (min–max)	52 (40,00; 65,00) (20–90)	50 (45,00; 60,00) (25–75)	45 (35,00; 70,00) (0–90)	85 (80,00; 90,00) (60–100)
Социальное функционирование (min–max)	67 (60,00; 80,00) (20–100)	55 (55,00; 65,00) (35–75)	55 (40,00; 85,00) (8–100)	95 (95,00; 100) (70–100)
Ролевое функционирование (min–max)	55 (40,00; 66,60) (0–90)	50 (40,00; 55,00) (25–70)	50 (35,00; 70,00) (0–90)	83 (75,00; 90,00) (65–100)
Суммарный балл качества жизни (min–max)	55 (40,94; 63,91) (18–90)	42 (39,21; 54,68) (23–70)	51 (33,50; 62,00) (3–90)	88 (83,75; 91,50) (80–100)

($p = 0,001$): по мнению детей — с 50 (41; 60) до 58 (43; 70), по мнению родителей — с 42 (49; 54) до 48 (40; 62). Через год терапии этот показатель повысился до 73 (71; 77) по детским и до 67,5 (60; 77) баллов по родительским формам опросника.

Комбинированная терапия метотрексатом и этанерцептом обеспечила статистически значимое повышение суммарного балла: по мнению детей показатель повысился с 55 (45; 73) до 63 (50; 71), по мнению родителей — с 51 (33; 62) до 57 (44; 68) через 1 мес, до 82 (74; 85) и 79 (73; 83) баллов соответственно через 1 год лечения.

Рис. 1. Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале физического функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

Fig. 1. Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the physical functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

Примечание для рис. 1–4. # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением в группах I и II; 0 — $p < 0,05$, 00 — $p < 0,01$, 000 — $p < 0,001$ — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением в группах I и III; \$ — $p < 0,05$, \$\$ — $p < 0,01$, \$\$\$ — $p < 0,001$ — статистически значимые различия показателей по сравнению с исходным значением в группах II и III.

Note. # — $p < 0.05$, ## — $p < 0.01$, ### — $p < 0.001$ — statistically significant differences in the indicator values as compared to the initial value between group I and group II; 0 — $p < 0.05$, 00 — $p < 0.01$, 000 — $p < 0.001$ — statistically significant differences in the indicator values as compared to the initial value between group I and group III; \$ — $p < 0.05$, \$\$ — $p < 0.01$, \$\$\$ — $p < 0.001$ — statistically significant differences in the indicator values as compared to the initial value between group II and group III.

Баллы увеличивались во всех группах: тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. На фоне терапии статистически отличались ($p = 0,001$) группы I и II по суммарному баллу по мнению родителей. Группы I и III, II и III были сопоставимы. Статистически значимой разницы между I и III группами на всем сроке наблюдения не отмечено. Однако в I и III группах по мнению как детей, так и родителей отмечена статистически достоверная разница через 1; 6 и 12 мес ($p = 0,0001$) по сравнению со II группой.

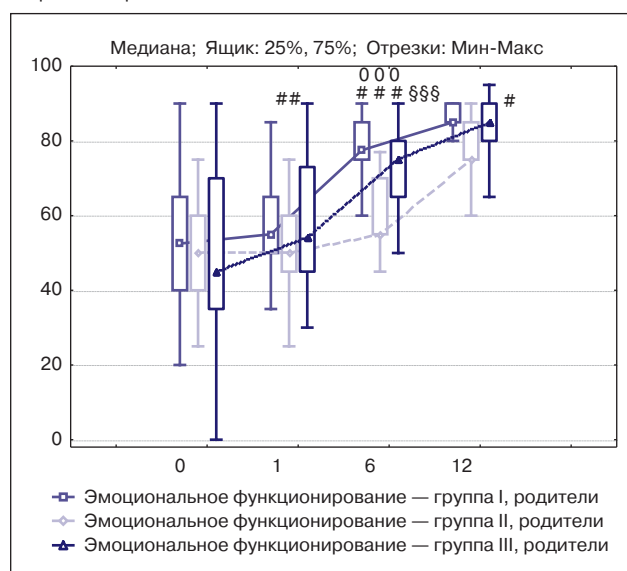
По шкале физического функционирования на фоне лечения отмечено статистически значимое повышение показателя во всех группах уже через 1 мес (рис. 1), такая же тенденция прослеживалась по шкалам эмоционального, социального и ролевого функционирования (рис. 2–4).

Параметры качества жизни детей с ранним и поздним началом ЮИА по всем шкалам опросника были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей ($p = 0,001$) как по данным опроса детей, так и их родителей. Через 1 и 6 мес терапии во всех группах статистически значимого различия получено не было.

К 1 году терапии этанерцептом параметры качества жизни детей с ранним ЮИА не отличались от показателей здоровых детей по шкалам физического и эмоционального функционирования. По данным родительских версий опросника показатели качества жизни здоровых детей и пациентов с ЮИА не отличались по шкалам физического и эмоционального функционирования. Однако

Рис. 2. Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале эмоционального функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

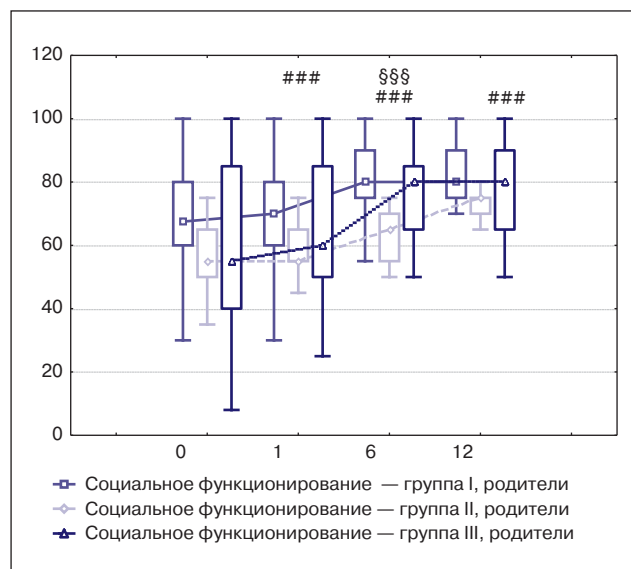
Fig. 2. Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the emotional functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

Рис. 3. Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале социального функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

Fig. 3. Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the social functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

достоверные различия получены по шкалам социального ($p = 0,0001$), ролевого функционирования ($p = 0,0001$) по мнению детей и по шкалам социального и ролевого ($p = 0,001$) функционирования и суммарному баллу ($p = 0,001$) по мнению родителей.

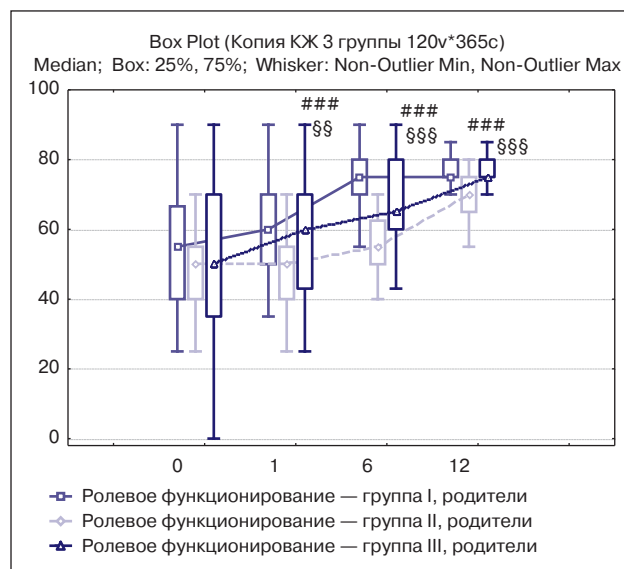
Анализ детских версий опросника во II группе показал, что через 1; 6 и 12 мес терапии метотрексатом параметры качества жизни детей с ранним ЮИА по всем шкалам опросника имели тенденцию к повышению баллов, однако с группой сравнения получены статистически значимые различия по всем шкалам ($p = 0,001$) как по мнению детей, так и по мнению их родителей.

Через 12 мес на фоне комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у больных с поздним ЮИА анализ опросника показал отличия в ответах по сравнению со здоровыми детьми с вероятностью $p = 0,001$ по шкалам физического, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу. По шкалам эмоционального функционирования группы не отличались. По данным родительских версий опросника через 1 год комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом показатели качества жизни здоровых детей и детей с ЮИА отличались по шкалам физического ($p = 0,001$), социального ($p = 0,001$) и ролевого функционирования ($p = 0,006$), а также суммарному баллу опросника ($p = 0,001$). По шкале эмоционального функционирования по мнению родителей отличий не было.

До назначения терапии I и II группы статистически значительно различались по шкалам «боль» по мнению детей

Рис. 4. Динамика показателей качества жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом лечившихся этанерцептом (группа I), метотрексатом (группа II), комбинацией метотрексат + этанерцепт (группа III), по шкале ролевого функционирования опросника PedsQL Generic Core Scale по мнению родителей

Fig. 4. Dynamics of the quality of life indicators of children with JIA treated with etanercept (group I), methotrexate (group II), methotrexate + etanercept combination (group III), according to the role functioning scale of the PedsQL Generic Core Scale on parents opinion



Группа	Мес			
	0	1	6	12
I, n	50	49	46	46
II, n	50	50	40	34
III, n	50	50	50	50

($p = 0,0002$), «ежедневные действия» по мнению детей и родителей ($p = 0,001$); по другим шкалам группы были сопоставимы. Дети I и III группы статистически значительно отличались по шкалам «боль» по мнению детей ($p = 0,001$) и родителей ($p = 0,004$), «ежедневные действия» — по мнению детей ($p = 0,001$) и по мнению родителей ($p = 0,002$), по «лечению» — по мнению родителей ($p = 0,015$); по остальным шкалам группы были сопоставимы. Дети II и III группы статистически значительно отличались до назначения терапии по шкале «боль» по мнению родителей ($p = 0,040$), по шкале «беспокойство» — по мнению детей ($p = 0,006$), по шкале «общение» — по мнению детей ($p = 0,007$); по другим шкалам группы были сопоставимы.

До назначения терапии у всех пациентов наблюдались выраженный болевой синдром и длительная утренняя скованность (см. табл. 2). Об этом свидетельствуют низкие значения балла качества жизни по шкале «боль»: в I группе 62 (56; 81) по мнению детей и 60 (37; 75) по мнению их родителей, во II группе — 45 (60; 85) и 50 (43; 62), в III группе — 43 (33; 55) и 40 (28; 55) соответственно. На фоне лечения в I группе через 1 год наблюдения показатели качества жизни по данной шкале составили 94 (90; 100) балла по мнению детей, а по мнению родителей — 90 (90; 100), во II группе — 85 (75; 90) и 80 (75; 90) баллов соответственно. В III группе на фоне комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом на протяжении всего периода наблюдения отмечена тенденция к уменьшению болей в суставах, через 1 год пока-

затели качества жизни по данной шкале по мнению детей составили 94 (90; 100), а по мнению родителей — 87 (80; 90) баллов. Более выраженный болевой синдром был во II и III группах: медиана показателей качества жизни по шкале «боль» составила 45 и 43 по мнению детей соответственно, тогда как в I группе медиана была 62. Анализ детских версий опросника показал статистически значимые различия через 6 мес между I и II ($p = 0,0001$), I и III ($p = 0,0001$), II и III ($p = 0,0001$) группами; более раннее повышение баллов наблюдалось в I группе.

У всех больных, включенных в исследование, отмечалось значительное ограничение повседневной активности, о чем свидетельствуют низкие показатели качества жизни по шкале «ежедневные действия».

До включения в исследование обращало внимание значительное ограничение повседневной активности у больных с ранним и поздним началом ЮИА. Об этом свидетельствуют низкие показатели качества жизни по шкале, оценивающей ежедневные действия. А через 1 год наблюдения показатели качества жизни по данной шкале в I группе по мнению детей составили 90 (90; 90), по мнению родителей — также 90 (90; 95) баллов, во II группе — 80 (75; 80) и 75 (70; 85) баллов соответственно, что свидетельствует об отсутствии затруднений при выполнении повседневных действий. В III группе показатели 90 (90; 90) по мнению детей и 90 (80; 100) баллов по мнению родителей свидетельствовали об отсутствии затруднений при выполнении повседневных действий.

Во всех трех группах низкий балл по шкале «лечение» был обусловлен страхом перед визитом к врачу и обследованием (беспокойством перед взятием крови на анализ). У больных, включенных в исследование, путь введения препаратов был подкожным или внутримышечным (1–2 раза/нед): несмотря на инвазивный метод введения, а также частоту выполнения инъекций, через 1 мес наблюдения у детей во всех группах статистически значимо уменьшился страх перед очередным обследованием, медицинскими манипуляциями, визитом к врачу ($p < 0,001$). Через 12 мес медиана качества жизни по шкале «лечение» в I группе составила 82 (75; 85) по мнению детей и 84 (75; 90) по мнению родителей, во II группе — 75 (67; 80) и 70 (65; 75), в III группе — 82 (75; 85) и 85 (75; 85) соответственно. Статистически значимых различий между группами до назначения терапии не было. Однако уже через 1 мес терапии между группами I и II по мнению как детей, так и родителей получена статистически значимая разница ($p = 0,009$ и $p = 0,004$ соответственно), которая сохранялась в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало о раннем достижении эффекта от монотерапии этанерцептом. Между группами I и III статистически значимая разница наблюдалась по мнению родителей на сроках до назначения терапии и через 1 мес лечения ($p = 0,015$ и $p = 0,012$ соответственно), более высокие баллы были в первой группе. Возможно, это связано с тем, что длительность болезни у детей III группы превышала 2 года, и родители оценивали лечение более низким баллом. Статистически значимая разница между II и III группами наблюдалась начиная с 6-го мес по мнению детей и родителей ($p = 0,001$), а до 6 мес группы были сопоставимы.

У всех пациентов с ЮИА были невысокие баллы качества жизни по шкале «беспокойство»: дети беспокоились о возможных побочных явлениях препаратов и их эффективности. Страх перед побочными реакциями не уменьшился и на фоне лечения. К 12 мес медиана показателей качества жизни по шкале «беспокойство» в группах I и III составила 80, а в группе II — 70 по мнению детей и их родителей, что

свидетельствовало об отрицательном влиянии лечебно-диагностического процесса на качество жизни детей.

У всех детей до начала исследования отмечались трудности в общении: балл качества жизни по соответствующей шкале был низким и составил в I группе 55 (33; 70) по мнению детей и 66 (50; 83) по мнению родителей, в группе II — 45 (41; 50) и 58 (40; 70), в группе III — 66 (50; 75) и 60 (40; 75) соответственно. Через 12 мес на фоне терапии трудности в общении уменьшились, о чем свидетельствует статистически значимое повышение балла качества жизни по шкале «общение» ($p < 0,001$) по мнению детей до 81 (80; 90), по мнению родителей — до 85 (80; 90) в I группе, до 70 (60; 78) и 75 (70; 78) во II группе, до 81 (80; 90) и 85 (85; 90) в III группе соответственно.

По данным опросника HUI во всех группах отмечены улучшения практически по всем атрибутам. Как и ожидалось, у пациентов с ранним и поздним ЮИА не отмечено нарушений по атрибутам «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияет на параметры «слух» и «речь», но при этом некоторые варианты болезни ассоциируются с поражением глаз — увеитом, который может провоцировать снижение остроты зрения и слепоту. Такие больные в исследование не включались. Положительная динамика наблюдалась уже через 1 мес лечения в I группе по атрибутам «способность передвигаться» — с 0,75 (0; 1) до 0,95 (0,3; 1), $p = 0,027$; «мелкая моторика» — с 0,8 (0; 1) до 0,89 (0,2; 1), $p = 0,039$; «эмоции» — с 0,80 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1), $p = 0,003$; «когнитивные способности» — с 0,80 (0,32; 1) до 0,92 (0,70; 1), $p = 0,007$; «боль» — с 0,70 (0; 1) до 0,95 (0,9; 1), $p = 0,003$.

Через 1 мес лечения в группе II также наблюдалось статистически значимое улучшение по атрибутам «эмоции» — с 0,78 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1), $p = 0,009$; «когнитивные способности» — с 0,71 (0,32; 1) до 0,85 (0,3; 1), $p = 0,045$. Также отмечена положительная динамика по атрибутам «мелкая моторика» — с 0,93 (0,8; 1) до 0,93 (0,7; 1), однако доказательность составила $p = 0,317$; «способность передвигаться» — с 0,87 (0,3; 1) до 0,91 (0,3; 1), $p = 0,581$; «боль» — с 0,74 (0,4; 0,9) до 0,76 (0,1; 1), $p = 0,972$.

В группе III через 1 мес комбинированной терапии метотрексатом и этанерцептом наблюдалось улучшение по атрибутам «способность передвигаться» — с 0,85 (0; 1) до 0,92 (0,1; 1), $p = 0,077$; «мелкая моторика» — с 0,93 (0,2; 1) до 0,96 (0,7; 1), $p = 0,019$; «эмоции» — с 0,84 (0,33; 1) до 0,91 (0,73; 1), $p = 0,001$; «когнитивные способности» — с 0,85 (0,32; 1) до 0,92 (0,32; 1), $p = 0,001$; «боль» — с 0,80 (0,4; 1) до 0,90 (0,4; 1), $p = 0,001$.

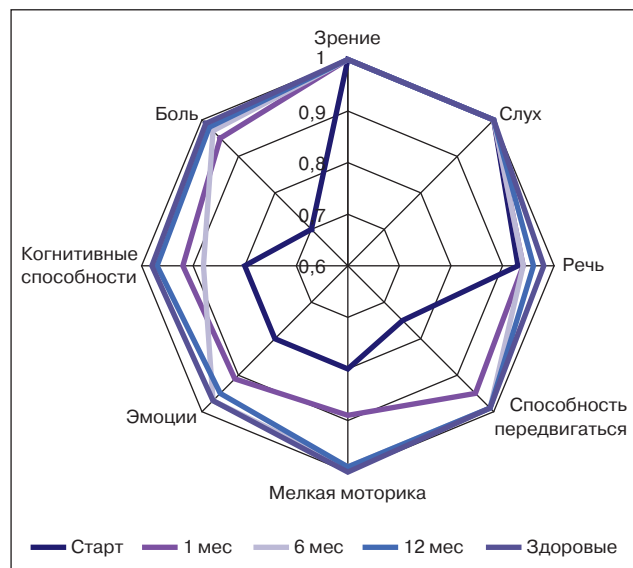
Значимой разницы между группами I и III через 1 мес наблюдения не было. До назначения терапии по атрибуту «когнитивные способности» было выявлено статистически значимое различие между II и III группой — 0,71 (0,32; 1) и 0,85 (0,32; 1), $p = 0,007$.

Через 6 мес в I группе получено статистически значимое увеличение по атрибутам «способность передвигаться» — 0,99 (0,8; 1), $p = 0,026$; «мелкая моторика» — 0,97 (0,8; 1), $p = 0,006$; «эмоции» — 0,97 (0,9; 1), $p = 0,001$; «когнитивные способности» — 0,88 (0,7; 1), $p = 0,038$; «боль» — 0,97 (0,92; 1), $p = 0,001$. А через 12 мес эти показатели достигли 0,99 (0,83; 1), $p = 0,018$, по атрибуту «способность передвигаться»; 0,97 (0,88; 1), $p = 0,004$, — по атрибуту «мелкая моторика»; 0,95 (0,9; 1), $p = 0,001$, — по атрибуту «эмоции»; 0,97 (0,7; 1), $p = 0,001$, — по атрибуту «когнитивные способности» и 0,98 (0,92; 1), $p = 0,001$, — по атрибуту «боль».

Во II группе к 6 мес лечения отмечено повышение показателей по атрибутам «способность передвигаться» — 0,91 (0,36; 1), $p = 0,017$, «мелкая моторика» — 0,94

Рис. 5. Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения этанерцептом у больных ранним ювенильным идиопатическим артритом по одноатрибутным признакам ($n = 20$)

Fig. 5. Health Utilities Index Mark 3: Dynamics of the quality of life indicators in the course of etanercept treatment in patients with early JIA by single attribute traits ($n = 20$)



(0,88; 1), $p = 0,257$, «эмоции» — 0,91 (0,7; 1), $p = 0,001$, «когнитивные способности» — 0,85 (0,3; 1), $p = 0,001$, и «боль» — 0,76 (0,1; 1), $p = 0,001$. К 12 мес лечения получено статистически значимое увеличение по атрибутам «способность передвигаться» — 1 (1; 1), $p = 0,023$, «мелкая моторика» — 0,98 (0,88; 1), $p = 0,046$, «эмоции» — 0,96 (0,9; 1), $p = 0,004$, «когнитивные способности» — 0,97 (0,86; 1), $p = 0,001$, и «боль» — 0,96 (0,92; 1), $p = 0,001$.

Рис. 7. Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения комбинацией метотрексатом и этанерцептом у больных с поздним ювенильным идиопатическим артритом по одноатрибутным признакам ($n = 47$)

Fig. 7. Health Utilities Index Mark 3: Dynamics of the quality of life indicators in the course of methotrexate plus etanercept combination treatment in patients with late JIA by single attribute traits ($n = 47$)

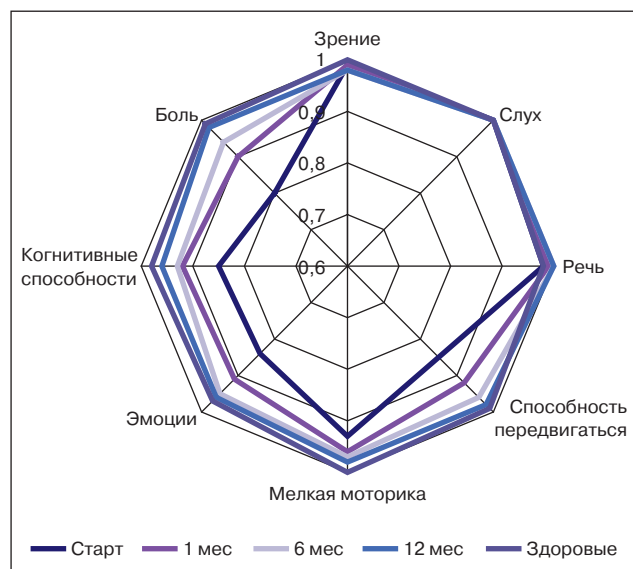
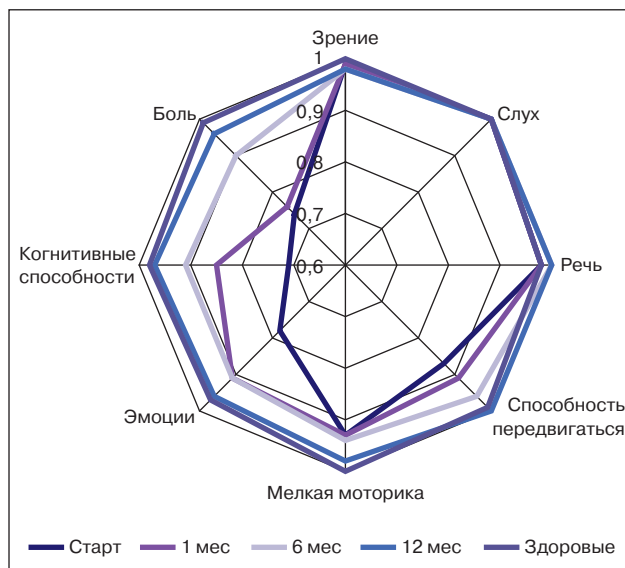


Рис. 6. Health Utilities Index Mark 3: динамика показателей качества жизни на фоне лечения метотрексатом у больных ранним ювенильным идиопатическим артритом по одноатрибутным признакам ($n = 26$)

Fig. 6. Health Utilities Index Mark 3: Dynamics of the quality of life indicators in the course of methotrexate treatment in patients with early JIA by single attribute traits ($n = 26$)



У III группы детей, так же как и у I группы, к 6 мес наблюдения получено статистически значимое увеличение по атрибутам «способность передвигаться» — 0,96 (0,1; 1), $p = 0,002$, «мелкая моторика» — 0,97 (0,7; 1), $p = 0,001$, «эмоции» — 0,95 (0,7; 1), $p = 0,001$, «когнитивные способности» — 0,93 (0,3; 1), $p = 0,001$, «боль» — 0,94 (0,4; 1), $p = 0,001$. А через 12 мес эти показатели достигли 0,98 (0,67; 1), $p = 0,001$, по атрибуту «способность передвигаться», 0,98 (0,88; 1), $p = 0,001$, по атрибуту «мелкая моторика», 0,96 (0,7; 1), $p = 0,001$, по атрибуту «эмоции», 0,96 (0,7; 1), $p = 0,001$, по атрибуту «когнитивные способности» и 0,98 (0,92; 1), $p = 0,001$, по атрибуту «боль».

Статистически значимой разницы между I и III группой получено не было. Однако между I и II группой к 6 мес лечения было получено статистически значимое различие по атрибутам «способность передвигаться» ($p = 0,015$), «эмоции» ($p = 0,001$), «боль» ($p = 0,001$); более раннее улучшение наблюдалось в группе I. К окончанию первого месяца лечения также была разница между II и III группой по атрибутам «способность передвигаться» ($p = 0,034$), «мелкая моторика» ($p = 0,006$), «эмоции» ($p = 0,002$), «когнитивные способности» ($p = 0,018$), «боль» ($p = 0,001$); улучшение наступало раньше в III группе.

Через 1 мес в группе I на фоне терапии этанерцептом также статистически значимо повысилась мультиатрибутная функция — с 0,45 (0; 1) до 0,76 (0,13; 1), $p = 0,001$, к 6 мес — до 0,84 (0,6; 1), $p = 0,001$, а к 12 мес лечения — до 0,93 (0,58; 1), $p = 0,001$ (рис. 5).

Во II группе через 1 мес на фоне терапии метотрексатом также повысилась мультиатрибутная функция — с 0,45 (0; 0,8) до 0,64 (0,4; 1), $p = 0,001$, к 6 мес — до 0,76 (0,4; 1), $p = 0,010$, а к 12 мес лечения — до 0,93 (0,82; 1), $p = 0,001$ (рис. 6).

В III группе через 1 мес статистически значимо повысилась мультиатрибутная функция — с 0,60 (0,1; 1) до 0,76 (0,19; 1), $p = 0,001$, к 6 мес — до 0,85 (0,15; 1), $p = 0,001$, а к 12 мес лечения — до 0,92 (0,56; 1), $p = 0,001$ (рис. 7).

Более раннее повышение мультиатрибутной функции отмечено в I группе. Статистически значимо отличались на старте II и III группы по мультиатрибутной функции ($p = 0,009$).

Улучшение по мультиатрибутной функции между I и III группой получено в 6 мес ($p = 0,009$). К 12 мес лечения все группы по показателям сравнялись.

Параметры качества жизни детей с ранним и поздним ЮИА по атрибутам «зрение», «слух» и «речь» были сопоставимы, однако по атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции», «когнитивные способности» и «боль» были ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,001$).

Через 1 мес монотерапии этанерцептом получено статистически значимое улучшение по атрибуту «когнитивные способности» ($p = 0,192$). Через 6 мес выявлены статистически значимые различия были по атрибуту «мелкая моторика» ($p = 0,001$) и мультиатрибуту ($p = 0,042$). По атрибутам «способность передвигаться», «эмоции», «когнитивные способности», «боль» качество жизни не отличалось по сравнению со здоровыми детьми. К 12 мес лечения статистически значимое различие сохранялось только по атрибуту «мелкая моторика» ($p = 0,001$) (см. рис. 5).

Во II группе, сопоставляя результаты опросника с группой сравнения, через 6 мес терапии статистически значимые различия получены по шкалам «способность передвигаться», «мелкая моторика», «эмоции» и «боль» ($p = 0,001$). По атрибуту «когнитивные способности» получено улучшение. К 12 мес лечения, так же как и в I группе, статистически значимое различие сохранялось только по атрибуту «мелкая моторика» ($p = 0,001$) (см. рис. 6).

В III группе, сопоставляя результаты опросника с группой сравнения, через 6 мес терапии статистически значимые различия получены по атрибутам «способность передвигаться», «мелкая моторика» ($p = 0,001$). По атрибутам «эмоции», «когнитивные способности», «боль» и мультиатрибуту получено улучшение. К 12 мес лечения, так же как в I и II группах, статистически значимое различие сохранялось только по атрибуту «мелкая моторика» ($p = 0,001$) (см. рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Параметры качества жизни детей с ранним и поздним ЮИА по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и HUI3 были статистически ниже по сравнению с таковыми у здоровых детей по данным опроса детей и их родителей. Тенденция к увеличению баллов отмечена во всех группах уже через 1 мес терапии. К 12 мес статистически значимо повысился балл по шкале физического и эмоционального функционирования в группе I, и по шкале эмоционального функционирования — в группе III.

Обсуждение основного результата

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинацией с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях [32–35].

Качество жизни в проведенных исследованиях оценивали с помощью опросников Child Health Questionnaire (CHAQ), Health-Related Quality of Life (HRQoL), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) [29, 30]. Показано, что этанерцепт не только снижает воспалительную активность юношеского артрита, но и значимо повышает качество жизни детей. В Российской Федерации исследований по влиянию препарата на качество жизни детей с ЮИА по опроснику HUI до этого момента не проводилось.

В ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей ранее было проведено открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование без группы сравнения по оценке качества жизни пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом [35]. Качество жизни было оценено у 25 больных с ЮИА по опросникам CHAQ, PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale. По результатам исследования через 1 мес от начала лечения этанерцептом у 92% пациентов повысилось качество жизни (суммарный балл повысился с 53 до 59 по мнению детей и с 49 до 60 по мнению родителей, $p = 0,001$). А к 1 году лечения у 68% детей уровень качества жизни достиг уровня качества здоровых детей, что свидетельствовало об эффективности этанерцепта у детей с выраженной функциональной недостаточностью и тяжелым течением заболевания. В нашем исследовании к 1 году терапии этанерцептом параметры качества жизни детей с ранним ЮИА не отличались от здоровых детей по шкалам физического (балл повысился с 56 до 90; $p = 0,942$) и эмоционального функционирования (повышение балла с 60 до 85; $p = 0,889$). В группе II отмечена тенденция к повышению баллов, однако получено статистически значимое различие по всем шкалам опросника. Через 12 мес на фоне комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у больных с поздним началом ЮИА анализ опросника продемонстрировал отличия с вероятностью $p = 0,001$ в ответах по сравнению со здоровыми детьми по шкалам физического, социального, ролевого функционирования и суммарному баллу. По шкалам эмоционального функционирования отмечено повышение балла с 60 до 85 ($p = 0,789$).

F. Prince и соавт. [36] проанализировали качество жизни 53 пациентов, которым проводилось лечение этанерцептом. Оценка проводилась с помощью опросников CHAQ, HRQoL и HUI3. Наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни по всем данным опросника. На серьезные нарушения в состоянии здоровья пациентов с ЮИА указывал низкий исходный показатель по опроснику HUI3 — 0,51. По атрибутам «мелкая моторика», «боль», «способность передвигаться» доктора установили улучшения.

В нашем исследовании зарегистрирован низкий балл по мультиатрибутному индексу HUI (в I группе — 0,45, во II — 0,45, в III — 0,57), в течение 1 года отмечено статистически значимое его изменение ($p = 0,001$). Мы, так же как и F. Prince и соавт., не отметили улучшения по атрибутам «зрение», «слух» и «речь». Это связано с тем, что ЮИА не влияет на параметры «слух» и «речь», однако некоторые варианты болезни сопровождаются поражением глаз — увеитом, при котором снижается острота зрения, что в дальнейшем может привести к слепоте. В исследование таких пациентов не включали. Мы получили положительную динамику по атрибутам «боль», «способ передвигаться» и «когнитивные способности». В исследовании F. Prince и соавт. улучшения по атрибуту «эмоции» не наблюдалось: возможно, этот атрибут в HUI3 недостаточно чувствителен, поскольку соответствующие улучшения наблюдаются в шкалах CHQ, связанных с эмоцией [36], тем не менее в нашем исследовании по этому атрибуту было зарегистрировано улучшение.

В исследовании J. Klotzsche и соавт. [20] средний балл PedsQL составлял 75. Общий балл PedsQL увеличивался со скоростью 2,8 ед./мес ($p < 0,001$) в первые 6 мес лечения до уровня 89,7. Низкий показатель Health-Related Quality of Life (HRQoL) был значительно связан с числом суставов с активным артритом, функциональными ограничениями, болью, повседневной активностью пациентов.

Больные, получавшие этанерцепт и метотрексат, имели меньший рост по шкалам HRQOL в сравнении с пациентами на монотерапии этанерцептом. Дети на комбинированной терапии сообщили о значительно более низком эмоциональном и социальном функционировании. Наши результаты по различиям в HRQOL между моно- и комбинированной терапией этанерцептом и метотрексатом следует рассматривать с осторожностью. Пациенты, находящиеся на комбинированном лечении, вероятнее, имели более высокую активность болезни на исходном уровне. Авторы не исключают предвзятость такого результата лечения, хотя они производили контроль для базовых различий между двумя группами. В нашем исследовании были получены схожие данные: раннее улучшение показателей качества жизни наблюдали в группе монотерапии этанерцептом, чем в группах монотерапии метотрексатом или комбинированной с этанерцептом.

В исследовании A. der Meer и соавт. [37] обследовано 29 детей с ЮИА. Вследствие побочных эффектов метотрексата (тошнота, беспокойство) 10 детей были переданы под наблюдение педиатрическому психологу. В работе показано, что дети с ЮИА, которые лечатся метотрексатом, часто развивают психологические побочные эффекты в ожидании лечения, такие как тошнота и поведенческое расстройство. В нашем исследовании также были дети с подобными жалобами (тошнота, рвота), и баллы по шкалам социального и ролевого функционирования к 12 мес терапии были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения.

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей. В исследовании анализировали результаты оценки качества жизни у небольшого числа участников (по 50 пациентов в каждой группе): возможно, необходимо увеличить выборку и период наблюдения, чтобы оценить, как меняется качество жизни детей на фоне различной терапии через 3 года с момента дебюта ЮИА.

Следует также отметить, что авторы проводили не клиническое, а наблюдательное исследование, не позволяющее с уверенностью судить о том, что результат лечения — это результат именно применения указанных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех группах отмечены низкие баллы по всем опросникам до лечения по сравнению со здоровыми детьми.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002;29(7):1520–1530.
2. Broughton T, Armon K. Defining juvenile idiopathic arthritis remission and optimum time for disease-modifying anti-rheumatic drug withdrawal: why we need a consensus. *Pediatr Drugs*. 2012;14(1):7–12. doi: 10.2165/11595980-000000000-00000.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., и др. Применение этанерцепта у пациента с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №6 — С. 72–77. [Bzarova TM, Alexeeva EI, Lomakina OL, et al. Use of etanercept in patients with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Current pediatrics*. 2014;13(6): 72–77. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1206.

На фоне терапии во всех группах наблюдалась тенденция к повышению баллов по всем шкалам. У детей уменьшается выраженность болевого синдрома: они становятся более активными, могут сами одеваться без помощи родителей, повышается уровень самообслуживания, они могут помогать родителям. Статистически значимо улучшается эмоциональный статус ребенка, повышаются его когнитивные способности. Восстановление физического функционирования больных является следствием модифицирующего влияния этанерцепта на течение ЮИА, которое позволяет остановить прогрессирование заболевания, развитие тяжелой инвалидности в раннем возрасте и оптимизировать прогноз заболевания. Низкие баллы качества жизни по шкалам социального и ролевого функционирования во всех группах свидетельствуют о необходимости комплексной противореvmатической терапии, включающей не только лекарственное лечение, но и работу с психологом и организацию детской ревматологической школы, которая позволит улучшить комплаентность, социальную и профессиональную адаптацию пациентов, повысить качество жизни детей с ЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Bzarova — receiving research funding from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Rina V. Denisova — receiving research funding from Roche, Centocor, Novartis.

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

ORCID

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

Р. В. Денисова <https://orcid.org/0000-0002-1317-991>

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

А. Н. Фетисова <http://orcid.org/0000-0002-8959-1606>

4. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labo E, et al. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1159–1164. doi: 10.1136/ard.2007.078121.
5. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1428–1435. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1428.
6. Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, et al. Physical functioning, pain and health-related quality of life in adults with juvenile idiopathic arthritis: a longitudinal 30-year follow-up study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):741–749. doi: 10.1002/acr.23327.

7. Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials*. 1991;12(4 Suppl): 91S–105S. doi: 10.1016/S0197-2456(05)80015-7.
8. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–1409. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-k.
9. Saxena S, Orley J; WHOQOL Group. Quality of life assessment: the World Health Organization perspective. *Eur Psychiatry*. 1997; 12 Suppl 3:263s–266s. doi: 10.1016/S0924-9338(97)89095-5.
10. Foster HE, Marshall N, Myers A, et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):767–775. doi: 10.1002/art.10863.
11. Haverman L, Grootenhuis MA, van den Berg JM, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):694–703. doi: 10.1002/acr.21609.
12. Manczak M, Rutkowska-Sak L, Raciborski F. Health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis—child's and parent's point of view. *Reumatologia*. 2016;54(5):243–250. doi: 10.5114/reum.2016.63665.
13. Bertilsson L, Andersson-Gare B, Fasth A, et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*. 2013;40(5):715–724. doi: 10.3899/jrheum.120602.
14. Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1): 35–43. doi: 10.1002/art.22473.
15. Barth S, Haas JP, Schlichtiger J, et al. Long-term health-related quality of life in German patients with juvenile idiopathic arthritis in comparison to German general population. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153267. doi: 10.1371/journal.pone.0153267.
16. Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2): 314–320. doi: 10.1093/rheumatology/kel218.
17. Solari N, Viola S, Pistorio A, et al. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1571–1579. doi: 10.1002/art.24202.
18. Oen K, Guzman J, Dufault B, et al. Health-related quality of life in an inception cohort of children with juvenile idiopathic arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1): 134–144. doi: 10.1002/acr.23236.
19. Nordal E, Zak M, Aalto K, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2809–2818. doi: 10.1002/art.30426.
20. Klotsche J, Minden K, Thon A, et al. Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):253–262. doi: 10.1002/acr.22112.
21. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):199–207. doi: 10.1002/art.21852.
22. 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.
23. Seid M, Huang B, Niehaus S, et al. Determinants of health-related quality of life in children newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):263–269. doi: 10.1002/acr.22117.
24. Seid M, Opiari L, Huang B, et al. Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):393–399. doi: 10.1002/art.24477.
25. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
26. Денисова Р.В., Альбицкий В.Ю., Алексеева Е.И. Психометрические характеристики русских версий опросников PedsQL Rheumatology Module и PedsQL Generic Core Scale для оценки качества жизни детей в возрасте 2–4 лет, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7. — № 5 — С. 39–45. [Denisova RV, Al'bitsky VYu, Alexeeva EI, et al. Psychometrical characteristics of Russian versions of PEDSQL Rheumatology Module and PEDSQL Generic Core Scale questionnaires for the estimation of quality of life of children aged from 2 to 4 years old with juvenile rheumatoid arthritis. *Current pediatrics*. 2008;7(5):39–45. (In Russ).]
27. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8. — № 1 — С. 30–40. [Denisova RV, Alexeeva EI, Al'bitsky VYu, et al. Reliability, validity and sensitivity of Russian versions of PEDSQL Generic Core Scale and PEDSQL Rheumatology Module questionnaires. *Current pediatrics*. 2009;8(1):30–40. (In Russ).]
28. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl*. 1999;57:16–21.
29. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. 2002;40(2):113–128. doi: 10.1097/00005650-200202000-00006.
30. Torrance GW, Furlong W, Feeny D, Boyle M. Multi-attribute preference functions. Health Utilities Index. *Pharmacoeconomics*. 1995; 7(6):503–520. doi: 10.2165/00019053-199507060-00005.
31. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., и др. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 20–25. [Vinyarskaya IV, Chernikov VV, Terletskaya RN, et al. Validation of the Russian version of a questionnaire for the assessment of utilitarian indices in pediatric practice. Stage II. *Current pediatrics*. 2014;13(4):20–25. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1080.
32. Hunt SM, Alonso J, Bucquet D, et al. Cross-cultural adaptation of health measures. European Group for Health Management and Quality of Life Assessment. *Health Policy*. 1991;19(1):33–44. doi: 10.1016/0168-8510(91)90072-6.
33. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525. doi: 10.1136/ard.2007.087593.
34. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496–1504. doi: 10.1002/art.23427.
35. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Цурикова Н.А., Денисова Р.В. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 6 — С. 26–34. [Alexeeva EI, Bzarova TM, Tsurikova NA, Denisova RV. Results of an open, monocentered non-randomised, without control group, observational quality of life evaluation study in patients with idiopathic juvenile arthritis treated with etanercept in combination with methotrexate. *Current pediatrics*. 2011;10(6):26–34. (In Russ).]
36. Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):138–142. doi: 10.1136/ard.2009.111260.
37. van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, et al. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(3):480–485.

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Результаты лечения гиардиаза у детей с применением противолямблиозных препаратов и их комбинации с пробиотиками: ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Кимирилова Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций Астраханского ГМУ

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (965) 450-73-72, e-mail: Olgakim@mail.ru

Статья поступила: 19.11.2017 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Гиардиаз у детей остается актуальной проблемой, значимость которой определяется эндемичностью для многих стран и регионов, возникновением спорадических эпидемий, полиморфизмом клинической симптоматики и недостаточной эффективностью лечения. **Цель исследования** — изучить результаты лечения гиардиаза у детей с применением противолямблиозных препаратов или их комбинации с пробиотиками. **Методы.** Анализировали частоту элиминации *Giardia lamblia* (основной исход) в результате лечения гиардиаза (подтвержденного лабораторно) у детей в возрасте от 3 мес до 18 лет, получавших в амбулаторных или стационарных условиях противолямблиозные препараты (нифурател, альбендазол) или их комбинацию с пробиотиками на основе *Saccharomyces boulardii* (пробиотик 1) и живых лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* (под *L. gasseri*), *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium* (пробиотик 2). Дополнительно фиксировали продолжительность основных симптомов гиардиаза (боль в животе, диарея), частоту дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности. Период учета данных — с января 2015 по сентябрь 2017 г. **Результаты.** Результаты лечения гиардиаза изучены в 4 группах: монотерапия нифурателом ($n = 65$) или альбендазолом ($n = 64$), комбинация нифурател + пробиотик 1 ($n = 67$) или альбендазол + пробиотик 2 ($n = 64$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям болезни. Элиминация лямблий на 14–16-е сут лечения при монотерапии противолямблиозными препаратами достигалась у 56–60%, при их комбинации с пробиотиками — у 84% пациентов на каждой комбинации ($df = 3$, $p < 0,001$). На фоне комбинированной терапии симптомы заболевания (абдоминальные боли, диарея, рвота) купировались в 1,5 раза быстрее; число пациентов с лактазной недостаточностью и дисбиозом кишечника снижалось в 2 и более раза, при монотерапии противолямблиозными препаратами — в 1,2 раза ($df = 3$, $p < 0,001$). **Заключение.** Лечение гиардиаза у детей с применением комплексной терапии, включающей противолямблиозные препараты и пробиотики, более эффективно, чем монотерапия противолямблиозными препаратами.

Ключевые слова: дети, гиардиаз, лечение, противолямблиозные препараты, нифурател, альбендазол, пробиотики.

(Для цитирования): Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Результаты лечения гиардиаза у детей с применением противолямблиозных препаратов и их комбинации с пробиотиками: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 301–306. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1923)

ОБОСНОВАНИЕ

Гиардиаз (гиардиоз, жиа́рдиаз, лямблиоз) остается самым распространенным протозоозом, встречающимся у человека [1]. Заболевание вызывается микроорганизмами из семейства простейших — *Giardia lamblia*. В 2016 г. в России было зарегистрировано более 48 тыс. случаев гиардиаза (общий показатель заболеваемости — 32,9 на 100 тыс. населения, у детей — от 100 до 350 случаев и более на 100 тыс. детского населения) [2]. В Астраханской области, по данным Роспотребнадзора, в 2016 г. зарегистрировано 346 случаев гиардиаза, в том числе 302 (87%) у детей; показатель заболеваемости составил 101,5 на 100 тыс. детского населения [3].

Обобщающие сведения о результатах лечения гиардиаза у детей представлены в ряде публикаций [4–6]. Авторы этих работ рекомендуют различные схемы лече-

ния противолямблиозными препаратами (фуразолидон, нифурател, орнидазол, метронидазол, альбендазол) и их комбинацией с пробиотиками. Однако оценка результатов эффективности лечения гиардиаза у детей противолямблиозными препаратами в разных исследованиях существенно различается. По данным ряда авторов, элиминация *G. lamblia* при применении только противолямблиозных препаратов достигается у 13–33% пациентов, тогда как комбинированное с пробиотиками лечение улучшает исходы у 80% пациентов [4, 7]. По другим данным, эффективность монотерапии противолямблиозными препаратами обеспечивает элиминацию лямблий более чем у 90% пациентов [8, 9]. Значительные различия оценки результатов лечения гиардиаза у детей, упомянутые выше, могут быть обусловлены разным методологическим качеством исследований, а также недооценкой ряда факторов: наличия у пациентов дис-

бактериоза кишечника [10, 11], лактазной недостаточности [7], резистентности *G. lamblia* к препаратам группы нитрофуранов и нитромидазола [12].

Целью нашего исследования было изучить результаты лечения гiardиаза у детей с применением противоямблеозных препаратов или их комбинации с пробиотиками.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 мес до 18 лет с подтвержденным диагнозом гiardиаза, получавшие лечение (противоямблеозные препараты или их комбинацию с пробиотиками) в амбулаторных или стационарных условиях;
- наличие в медицинской документации подписанного родителями или законным представителем ребенка информированного согласия на обработку данных и их использование в научных целях.

Критерии невключения:

- пациенты с микст-инфекцией (гиардиаз + кишечная инфекция вирусной или бактериальной этиологии).

Диагностические критерии

Диагноз «Гиардиаз» устанавливали на основании записей в медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни). Учитывали случаи болезни, подтвержденные по месту лечения (поликлиника, стационар) положительными результатами:

- трехкратного (с интервалом 2 сут) исследования кала на цистные формы *G. lamblia* методом микроскопии нативного и окрашенного раствором Люголя препарата;

- иммуноферментного анализа (ИФА) крови (наличие антител класса IgM к антигенам лямблий в сыворотке крови пациента), и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР) кала (определение ДНК лямблий).

Условия проведения

Изучены амбулаторные карты детей, получавших лечение в городских детских поликлиниках № 1, № 3 и № 5 города Астрахани, и истории болезни детей, госпитализированных в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги» (Астрахань). Период учета данных — с января 2015 по сентябрь 2017 г.

Исходы исследования

Основной исход: доля больных, у которых после окончания лечения была достигнута элиминация *G. lamblia*.

Дополнительные исходы: продолжительность основных симптомов гiardиаза (боль в животе, диарея), частота дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности после окончания лечения.

Лечение гiardиаза

Исходы исследования сравнивали в группах детей, получавших противоямблеозные препараты (нифурател или альбендазол) или их комбинации с пробиотиками:

- пробиотик 1 (Энтерол 250) содержит в своем составе *Saccharomyces boulardii*;
- пробиотик 2 (Линекс) является комбинированным препаратом, в состав которого входят три разных вида живых лиофилизированных молочнокислых бактерий — *Lactobacillus acidophilus* (под *L. gasseri*), *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*.

Методы оценки исходов исследования

Эффективность лечения оценивали по данным, приведенным в медицинской документации. С этой целью

Olga G. Kimirilova, Gennady A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

The Results of Giardiasis Treatment Using Giardicidal Drugs and their Combination with Probiotics in Children: A Retrospective Cohort Study

Background. Giardiasis in children remains an urgent problem, the significance of which is determined by the endemicity for many countries and regions, outbreaks of sporadic epidemics, polymorphism of clinical symptoms, and insufficient treatment efficacy.

Objective. Our aim was to study the results of giardiasis treatment using giardicidal drugs or their combination with probiotics in children.

Methods. We analyzed the frequency of *Giardia lamblia* elimination (the main outcome) as a result of giardiasis treatment (laboratory confirmed) in children aged from 3 months to 18 years who received giardicidal drugs (nifuratel, albendazole) or their combination with probiotics based on *Saccharomyces boulardii* (probiotic 1) and live freeze-dried lactic acid bacteria *Lactobacillus acidophilus* (*L. gasseri*), *Bifidobacterium infantis*, and *Enterococcus faecium* (probiotic 2) in outpatient or inpatient settings. Additionally, we registered the duration of the main symptoms of giardiasis (abdominal pain, diarrhea), the prevalence of intestinal dysbiosis and lactase deficiency. The considering period is from January 2015 to September 2017. **Results.** The results of giardiasis treatment were studied in 4 groups: monotherapy with nifuratel ($n = 65$) or albendazole ($n = 64$), a combination of nifuratel + probiotic 1 ($n = 67$) or albendazole + probiotic 2 ($n = 64$). The groups were comparable by sex, age, and clinical manifestations of the disease. The elimination of *lamblia* on the 14–16th day of monotherapy with giardicidal drugs was achieved in 56–60%, when combined with probiotics — in 84% of patients for each combination ($df = 3$, $p < 0.001$). Against the background of combination therapy, the disease symptoms (abdominal pain, diarrhea, vomiting) were reversed 1.5 times faster; the number of patients with lactase deficiency and intestinal dysbiosis decreased two and more times, under monotherapy with giardicidal drugs — 1.2 times ($df = 3$, $p < 0.001$). **Conclusion.** Giardiasis treatment in children using combination therapy, including giardicidal drugs and probiotics, is more effective than monotherapy with giardicidal drugs.

Key words: children, giardiasis, treatment, giardicidal drugs, nifuratel, albendazole, probiotics.

(**For citation:** Kimirilova Olga G., Kharchenko Gennady A. The Results of Giardiasis Treatment Using Giardicidal Drugs and their Combination with Probiotics in Children: A Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 301–306. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1923)

анализировали каждую вторую амбулаторную карту и историю болезни (без упорядочивания в соответствии со сроками обращения за медицинской помощью). Элиминацию *G. lamblia* фиксировали согласно результатам микроскопического исследования кала при отсутствии цист лямблий после окончания лечения (на 14–16-е сут): у пациентов с диагнозом гиардиаза, подтвержденным только методом ПЦР, — при отсутствии ДНК лямблий, только методом ИФА крови — при отсутствии антител класса IgM к антигенам лямблий в сыворотке крови пациента. Продолжительность болей в животе и диареи считали для периода от начала лечения противоямблиозными препаратами до их купирования на фоне проводимой терапии. Наличие дисбиоза кишечника определяли по имевшимся в медицинской документации результатам исследования кала на микробный пейзаж (критерии: снижение количества бифидо- и/или лактобактерий $< 10^6$ КОЕ/г фекалий, повышение количества условно-патогенных бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/г), лактазной недостаточности — по содержанию углеводов в кале (во всех случаях по данным пробы Бенедикта при уровне углеводов $> 0,5$ мг% [13]) и/или pH кала $\geq 5,5$.

Этическая экспертиза

Заключение Этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения $\pm$ значение стандартного отклонения. Сравнение количественных показателей в 4 группах исследования (монотерапия нифурателом или альбендазолом, комбинация нифуратела с «пробиотиком 1», комбинация альбендазола с «пробиотиком 2») выполнено с применением дисперсионного

анализа ANOVA, качественных показателей — с помощью критерия хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Схема формирования выборки исследования представлена на рис. В исследовании проанализированы результаты лечения 260 из 984 детей с гиардиазом, обратившихся за медицинской помощью. У 205/260 (78,8%) пациентов диагноз гиардиаза был установлен амбулаторно и подтвержден методом микроскопии кала, у 55/260 (22,2%) — в стационаре (микроскопически — у 49, на основании результатов ПЦР — у 4, ИФА — у 2 пациентов).

Терапия гиардиаза и группы лечения

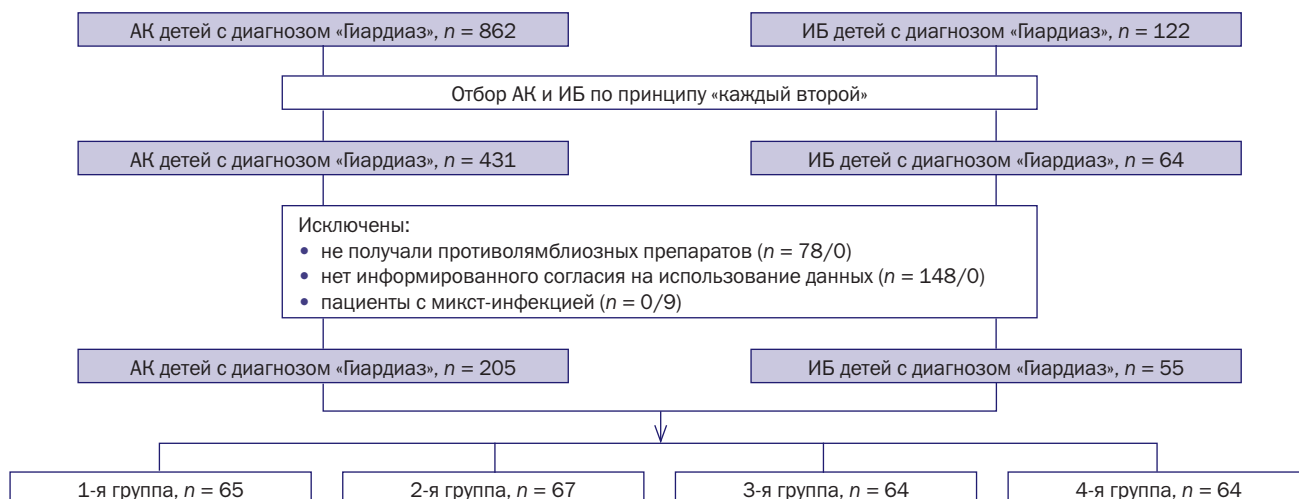
По результатам анализа проводимого лечения были сформированы 4 группы:

- 1-я группа ($n = 65$): пациенты получали нифурател из расчета 15 мг/кг массы тела 2 раза/сут в течение 10 сут;
- 2-я группа ($n = 67$): нифурател + «пробиотик 1» за 1 ч до еды: в возрасте от 1 года до 3 лет — по 1 пакетике 2 раза/сут, детям старше 3 лет — по 1–2 пакетика или 1–2 капсулы 2 раза/сут в течение 10 сут;
- 3-я группа ($n = 64$): альбендазол во время или после еды: детям в возрасте до 2 лет — по 200 мг 1 раз/сут, старше 2 лет — по 200 мг 2 раза/сут в течение 7 сут под контролем уровня аланинаминотрансферазы и показателей общего анализа крови (число лейкоцитов и тромбоцитов) с периодичностью 1 раз в 5 сут;
- 4-я группа ($n = 64$): альбендазол + «пробиотик 2» по 1–2 капсулы 3 раза/сут после приема пищи в течение 2 нед.

Сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов; доле пациентов, получавших лечение в стационаре (табл. 1), а также пациентов с такими клиническими проявлениями гиардиаза, как боль в животе, диарея, лактазная недостаточность и дисбиоз кишечника (табл. 2).

Рис. Схема формирования выборки исследования

Fig. Diagram of sampling process



Примечание. АК — амбулаторная карта, ИБ — история болезни.

Note. АК — medical record, ИБ — case history.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп детей, получавших лечение по поводу гиардиаза
Table 1. Comparative characteristics of the groups of children treated for giardiasis

Показатели	Группы лечения				p
	1-я, n = 65	2-я, n = 67	3-я, n = 64	4-я, n = 64	
Пол (девочки), абс. (%)	32 (49)	33 (49)	34 (53)	32 (50)	0,967
Возраст, лет	6,0 ± 3,7	5,7 ± 2,9	6,2 ± 3,1	6,7 ± 3,9	0,995
Лечение в стационаре, абс. (%)	14 (22)	15 (22)	15 (23)	11 (17)	0,900

Примечание. 1-я группа — пациенты, получавшие нифурател; 2-я группа — нифурател + пробиотик 1; 3-я группа — альбендазол; 4-я группа — альбендазол + пробиотик 2. (Источник: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., 2018).
Note. 1st Group — patients receiving nifuratel; 2nd Group — nifuratel + probiotic 1; 3rd Group — albendazole; 4th Group — albendazole + probiotic 2 (Source: Olga G. Kimirilova, Gennady A. Kharchenko, 2018).

Таблица 2. Оценка клинико-лабораторной эффективности лечения гиардиаза у детей противоямблиозными препаратами (нифурател, альбендазол) и их комбинацией с пробиотиками
Table 2. Evaluation of clinical laboratory efficacy of giardiasis treatment with giardicidal drugs (nifuratel, albendazole) and their combination with probiotics in children

Показатели	Группы лечения				p
	1-я, n = 65	2-я, n = 67	3-я, n = 64	4-я, n = 64	
Боли в животе (исходно), абс. (%)	32 (49)	37 (55)	30 (47)	27 (42)	0,508
Продолжительность болей в животе*, сут	3,9 ± 0,8	2,1 ± 0,9	4,1 ± 0,8	2,8 ± 0,7	0,837
Диарея (исходно), абс. (%)	48 (74)	45 (67)	47 (73)	46 (72)	0,900
Продолжительность диареи*, сут	4,9 ± 0,7	3,2 ± 0,6	5,2 ± 0,8	2,8 ± 0,8	0,800
Лактазная недостаточность (исходно), абс. (%)	41 (63)	37 (55)	45 (70)	40 (63)	0,804
Лактазная недостаточность (на 14–16-е сут), абс. (%)	34 (52)	15 (22)	36 (56)	22 (34)	0,001
Дисбиоз кишечника (исходно), абс. (%)	48 (74)	45 (67)	45 (70)	49 (77)	0,975
Дисбиоз кишечника (на 14–16-е сут), абс. (%)	30 (46)	15 (22)	33 (52)	16 (25)	0,001

Примечание. * — период времени от начала лечения до купирования симптомов на фоне проводимой терапии.
1-я группа — пациенты, получавшие нифурател; 2-я группа — нифурател + пробиотик 1; 3-я группа — альбендазол; 4-я группа — альбендазол + пробиотик 2. (Источник: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., 2018).
Note. * — time from the initiation of treatment to symptom reversal on the background of already administered therapy. 1st Group — patients receiving nifuratel; 2nd Group — nifuratel + probiotic 1; 3rd Group — albendazole; 4th Group — albendazole + probiotic 2 (Source: Olga G. Kimirilova, Gennady A. Kharchenko, 2018).

Основной результат исследования

Элиминация лямблий на 14–16-е сут лечения при комбинированной терапии (нифурател + «пробиотик 1» или альбендазол + «пробиотик 2») достигнута у 56 (84%) и 54 (84%) пациентов, при монотерапии (нифурател или альбендазол) — у 39 (60%) и 36 (56%) соответственно ($df = 3$, $p < 0,001$). Различий в эффективности элиминации лямблий между группами монотерапии и комбинированной терапии не обнаружено ($p = 0,750$ и $0,900$ соответственно).

Дополнительные результаты исследования

Продолжительность симптомов гиардиаза у детей (боли в животе, диарея), получавших комбинированную терапию, была в 1,5 раза меньше, чем в группе детей, получавших только противоямблиозные препараты (см. табл. 2). В результате комбинированной терапии к 14–16-м сут от начала лечения также произошло существенное (в 2 и более раза) снижение числа больных с лактазной недостаточностью, при монотерапии противоямблиозными препаратами — в 1,2 раза ($df = 3$, $p < 0,001$). К 14–16-м сут от начала лечения доля пациентов с дисбиозом кишечника, получавших комбинированную терапию, уменьшилась в 3 раза, а при монотерапии — в 1,2 раза ($df = 3$, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Включение пробиотиков в терапию гиардиаза противоямблиозными препаратами повышает эффективность лечения: увеличивает частоту элиминации лямблий, сокращает продолжительность клинических симптомов гиардиаза — боли в животе, диареи, частоту дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности.

Обсуждение основного результата исследования

Данные статистики свидетельствуют о значительной распространенности гиардиаза среди детей. В 32 регионах России заболеваемость превышает средние показатели по стране в 5–6 раз [14]. Фактическая заболеваемость как в России, так и в странах Европы с учетом массовой миграции населения из регионов, неблагополучных по гиардиазу, в настоящее время, вероятно, более высокая. Диагностика и регистрация патологии затрудняется полиморфизмом и неспецифичностью клинической симптоматики, разнообразием рекомендуемых клинических классификаций гиардиаза [14]. В настоящее время чаще выделяют три формы течения лямблиозной инвазии — острую, хроническую и бессимптомную [15]. С клинической точки зрения, учитывая характер клинических проявлений гиардиаза

и определение Всемирной организации здравоохранения, которое подразумевает под гиардиазом любой случай инвазии лямблиями, как клинически явный, так и бессимптомный, более оптимальным является выделение 3 вариантов заболевания (типичный, атипичный, в том числе лямблионосительство, и субклинический) [16].

Для лечения гиардиаза предлагаются различные протоколы терапии препаратами фуразолидон, нифурател, орнидазол, метронидазол, альбендазол и др. [6, 11]. При всем многообразии рекомендуемых схем лечения их отличия друг от друга заключаются в назначении различных доз препарата, продолжительности курса, вариативности комбинаций между собой и оценках эффективности лечения. Так, имеются сообщения, что эффективность лечения (купирование болей в животе, диареи; элиминация паразита) препаратами группы нитромидазола и нитрофуранового ряда составляет 80–85%, с частотой побочных эффектов (головная боль, металлический привкус во рту, слабость, тошнота) до 10–15% [17]. Монотерапия препаратами нифурател, альбендазол, метронидазол обеспечивает элиминацию лямблий более чем у 90% пациентов [8, 9]. Элиминация *G. lamblia* при лечении фуразолидоном составляет только 20% при частоте побочных эффектов (тошнота) 35%, метронидазолом — 56%, альбендазолом и нифурателом — 50% с побочными эффектами (тошнота, рвота, металлический привкус во рту, лейкопения) у 3–8,8% пациентов [18, 19]. Имеются и менее оптимистичные результаты исследований: элиминация лямблий на фоне лечения противолямблиозными препаратами достигается только у 13–33% пациентов, а при их комбинации с пробиотиками — у 40–82% [4, 7]. По данным настоящего исследования, элиминация лямблий препаратом нифурател была достигнута у 60%, а альбендазолом — чуть более чем у 50%, при комбинированной терапии — у 84% пациентов.

Дисбиоз кишечника, встречающийся у 60–80% больных гиардиазом [4], может обуславливать персистенцию лямблий, увеличение продолжительности заболевания, снижение эффективности лечения, что является основанием для включения пробиотиков в комплексную терапию гиардиаза [7, 19]. При снижении количества бифидо- и лактобактерий в тонкой кишке развиваются метаболические нарушения, проявляющиеся дефектом всасывания моно- и дисахаридов, в том числе лактозы. В конечном итоге это может приводить к развитию вторичной лактазной недостаточности, поддерживающей диарейный синдром при кишечных инфекциях, в том числе и гиардиазе [13, 20, 21].

Перспективность комбинации противолямблиозных препаратов с пробиотиками отмечается многими исследователями [22–24]. Среди препаратов этой группы предпочтение отдается пробиотикам, в состав которых включены дрожжевые грибы *S. boulardii*, *L. acidophilus* (род *L. gasseri*), *B. infantis*, *E. faecium*, обладающие выраженными пробиотическими свойствами в отношении коррекции дисбиоза кишечника [7, 23]. В ряде исследований установлен антагонистический эффект штаммов *Lactobacillus* (препятствуют адгезии лямблий к стенкам кишечника и снижают активность развития трофозоитов) [14, 19], а также иммуноопосредованный противолямблиозный эффект *Lactobacillus* за счет стимуляции гуморальных и клеточных реакций на инвазию [25].

В конечном итоге эти эффекты и определяют элиминацию паразита у подавляющего числа больных при использовании комбинированной терапии (противолямблиозный препарат + пробиотик) у больных гиардиазом.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится его ретроспективный характер, что несет в себе все недостатки анализа результатов лечения, основанного на вторичных источниках информации (медицинской документации). Кроме того, в исследовании была проанализирована только 1/4 (260 из 990) случаев гиардиаза у детей, зарегистрированных в Астраханской области в период исследования (по данным Федерального статистического наблюдения: форма 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Этот факт ограничивает распространение полученных результатов на все случаи гиардиаза у детей, включая бессимптомные эпизоды болезни. Следует также отметить, что в медицинской документации отсутствовала информация о побочных эффектах препаратов, что не позволило оценить нежелательные последствия терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование установило недостаточную клиническую эффективность терапии исключительно противолямблиозными препаратами в плане элиминации паразита, а также снижения продолжительности симптомов гиардиаза (боли в животе, диарея), компенсации дисбиотических нарушений кишечника, вторичной лактазной недостаточности. Лечение гиардиаза у детей с добавлением к противолямблиозным препаратам пробиотиков показало более высокую эффективность. Настоящее исследование продемонстрировало, что применение пробиотиков в комплексной терапии гиардиаза у детей может рассматриваться в качестве метода лечения, значительно улучшающего его результаты.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы работы выражают благодарность сотрудникам клинической лаборатории, врачам отделения кишечных инфекций ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги» г. Астрахани (зав. лабораторией — врач высшей категории М.А. Бабаева, зав. отделением — врач высшей категории Л.Н. Вышваркова) за оказанную помощь и содействие при проведении данного исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О.Г. Кимирилова <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

Г.А. Харченко <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Позднеева О.С., Мехова О.Г., Кирносорова Н.С. Паразитарные болезни в структуре многопрофильного инфекционного стационара / XV Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»; 2016; Москва. [Pozdneeva OS, Mekhova OG, Kirnosova NS. Parazitarnye bolezni v strukture mnogoprofil'nogo infektsionnogo statsionara. (Conference proceedings) XV Kongress detskikh infektsionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infektsionnoi patologii i vaksino profilaktiki»; 2016; Moscow. p. 39. (In Russ).]
2. *Здравоохранение в России. Статистический сборник*. — М.: Росстат; 2017. — 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. Statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ).]
3. Калашникова Т.Д., Соколова Я.О., Аракелян Р.С. Клинико-эпидемиологические особенности жиардиаза человека в Астраханской области // *Новая наука: Стратегия и векторы развития*. — 2016. — № 3–2 — С. 51–55. [Kalashnikova TD, Sokolova YaO, Arakel'yan RS. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti zhiardiaza cheloveka v Astrakhanskoi oblasti. *Novaya nauka: Strategiya i vektory razvitiya*. 2016;(3–2):51–55. (In Russ).]
4. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фади́на С.А., Лобода Т.Б. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6. — № 4 — С. 40–46. [Kornienko EA, Minina SN, Fadina SA, Loboda TB. Clinic, diagnostics and treatment of giardiasis in children. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(4):40–46. (In Russ).]
5. Александрова В.А., Одинцова В.Е. Сравнительная характеристика диагностики и лечения гельминтно-протозойных инвазий у детей на современном этапе // *Лечащий врач*. — 2010. — № 8 — С. 66. [Aleksandrova VA, Odintsova VE. Sravnitel'naya kharakteristika diagnostiki i lecheniya gel'mintno-protozoynykh invazii u detei na sovremennom etape. *Practitioner*. 2010;(8):66. (In Russ).]
6. Файзуллина Р.А. Лямблиоз у детей: современные особенности клиники, диагностики и лечения // *Доктор.Ру*. — 2014. — № 3 — С. 23–30. [Faizullina RA. Gardiasis in pediatric patients: specific issues of clinical manifestations, diagnosis, and treatment in current medical practice. *Practitioner*. 2014;(3):23–30. (In Russ).]
7. Минина С.Н. Современные методы диагностики и лечения лямблиоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.; 2009. — 27 с. [Minina SN. *Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya lyambliozu u detei*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2009. 27 p. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sovremennyye-metody-diagnostiki-i-lecheniya-lyambliozu-u-detey>. Ссылка активна на 12.06.2018.
8. Кучеря Т.В. Клинико-эпидемиологические аспекты лямблиоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2008. — 22 с. [Kucherya TV. *Kliniko-epidemiologicheskie aspekty lyambliozu u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 22 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003448717>. Ссылка активна на 20.05.2018.
9. Ермакова Л.А. Оптимизация диагностики и лечения лямблиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2008. — 18 с. [Ermakova LA. *Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya lyambliozu*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 18 p. (In Russ).] Доступно по: <http://earthpapers.net/optimizatsiya-diagnostiki-i-lecheniya-lyambliozu>. Ссылка активна на 15.06.2018.
10. Кильдиярова Р.Р., Милейко В.Е. Диагностика и контроль эффективности лечения лямблиоза у детей // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. — 2014. — № 4 — С. 35–39. [Kildiyarova RR, Mileiko VYe. Diagnosis of giardiasis in children and control of treatment efficiency. *Health, demography, ecology of finno-ugric peoples*. 2014;(4):35–39. (In Russ).]
11. Ершова И.Б., Мочалова А.А., Осипова Т.Ф., Петренко О.В. Усовершенствование терапии лямблиоза // *Актуальная инфектология*. — 2015. — № 3 — С. 49–54. [Yershova IB, Mochalova AO, Osypova TF, Petrenko OV. Improving treatment of giardiasis. *Actual infectology*. 2015;(3):49–54. (In Russ).]
12. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, Singer SM. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(5):e682. doi: 10.1371/journal.pntd.0000682.
13. Шрайнер Е.В., Денисов М.Ю. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. — 2009. — Т. 7. — № 4 — С. 154–162. [Shrainer EV, Denisov MYu. Laktaznaya nedostatochnost' u detei: sovremennoe sostoyanie problemy. *Vestnik NGU. Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2009;7(4):154–162. (In Russ).]
14. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). — СПб.; 2006. — 592 с. [Sergiev VP, Lobzin YuV, Kozlov SS. *Parazitarnye bolezni cheloveka (protozoozy i gel'mintozy)*. St. Petersburg; 2006. 592 p. (In Russ).]
15. Усенко Д.В., Кананыхина С.Ю. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 108–113. [Usenko DV, Kananykhina SYu. Modern aspects of giardiasis diagnosis and treatment. *Current pediatrics*. 2015;14(1):108–113. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1268.
16. Бехтерева М.И., Луппова Е.Н., Корниенко Е.А., и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2013. — Т. 11. — № 6 — С. 72–77. [Bekhtereva MI, Luppova EN, Kornienko EA, et al. Working protocol for diagnosis and treatment of giardiasis in children. *Problems of pediatric nutritiology*. 2013;11(6):72–77. (In Russ).]
17. Zaat JO, Mank TG, Assendelft WJ. A systematic review on the treatment of giardiasis. *Trop Med Int Health*. 1997;2(1):63–83. doi: 10.1046/j.1365-3156.1997.d01-132.x.
18. Одинцова В.Е., Александрова В.А. Методы диагностики и лечения глистно-протозойных инвазий у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Детские инфекции*. — 2010. — Т. 9. — № 2 — С. 58–66. [Odintseva VE, Aleksandrova VA. Methods of diagnostics and treatment of intestinal helminth-protozoal invasions in children with diseases of intestinal tract. *Detskie infektsii*. 2010;9(2):58–66. (In Russ).]
19. Perez PF, Minnaard J, Rouvet M, et al. Inhibition of *Giardia intestinalis* by extracellular factors from lactobacilli: an in vitro study. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(11):5037–5042. doi: 10.1128/AEM.67.11.5037-5042.2001.
20. Мазанкова Л.Н. Вторичный синдром лактазной недостаточности у детей. Методы диетотерапии и лечения. — М.; 2004. — 19 с. [Mazankova LN. *Vtorichnyi sindrom laktaznoi nedostatochnosti u detei. Metody dietoterapii i lecheniya*. Moscow; 2004. 19 p. (In Russ).]
21. Антоненко А.Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2006. — 26 с. [Antonenko AN. *Laktaznaya nedostatochnost' u detei rannego vozrasta, bol'nykh ostrymi kishhechnymi infektsiyami, osnovnyye metody ee korrektsii*. [dissertation abstract] Moscow; 2006. 26 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref5\(antonenko\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref5(antonenko).pdf). Ссылка активна на 26.05.2018.
22. Файзуллина Р.Г. Лямблиоз у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Практическая медицина*. — 2008. — № 7 — С. 56–61. [Faizullina RG. Lyamblioz u detei: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;(7):56–61. (In Russ).]
23. Корниенко Е.Ф., Минина С.Н., Фади́на С.А., и др. Диагностика и лечение лямблиоза у детей // *Инфекционные болезни*. — 2009. — Т. 7. — № 1 — С. 43–48. [Kornienko EF, Minina SN, Fadina SA, et al. Diagnosis and treatment of giardiasis in children. *Infectious diseases*. 2009;7(1):43–48. (In Russ).]
24. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Лямблиоз у детей: современное состояние проблемы // *Педиатр*. — 2013. — Т. 4. — № 3 — С. 101–110. [Privorotskiy VF, Luppova NYe. Giardiasis in children: the modern state of problem. *Pediatr*. 2013;4(3):101–110. (In Russ).]
25. Humen MA, De Antoni GL, Benyacoub J, et al. Lactobacillus johnsonii La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. *Infect Immun*. 2005;73(2):1265–1269. doi: 10.1128/IAI.73.2.1265-1269.2005.

О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Полиморфизм генов *PPARG* (P12A), *APOA1* (G75A) и *APOE* (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль»

Контактная информация:

Устюжанина Маргарита Александровна, ассистент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП УГМУ

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 382-74-54, e-mail: ustmargarita@mail.ru

Статья поступила: 08.11.2017 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Генетическая природа коморбидного развития ожирения и артериальной гипертензии (АГ) у детей недостаточно изучена. В этой связи актуально исследование генов, полиморфизм которых связан с нарушениями как обменных процессов, так и контроля артериального давления. **Цель исследования** — изучить ассоциацию полиморфизмов P12A (rs1801282) гена *PPARG*, G75A (rs670) гена аполипопротеина A1 (*APOA1*), C112A (rs429358) и A158C (rs7412) гена аполипопротеина E (*APOE*) с развитием ожирения и АГ у детей. **Методы.** Исследование проведено с участием детей с ожирением и АГ («случай») и здоровых детей («контроль») в возрасте от 10 до 17 лет. Полиморфизм генов изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. У всех детей определяли концентрации в крови холестерина и его фракций, триглицеридов, apoA1, apoB, глюкозы натощак и в глюкозотолерантном тесте. **Результаты.** Группы пациентов с ожирением и АГ (n = 69) и здоровых детей (n = 49) были сопоставимы по возрасту и полу. Среди участников группы «случай» обнаружена более высокая частота носителей аллеля A (25 в сравнении с 9% в группе здоровых; p = 0,002) и генотипа AA (13 и 2% соответственно; df = 2, p = 0,031) полиморфизма C112A гена *APOE*. Полиморфизмы генов *PPARG* и *APOA1*, а также полиморфизм A158C гена *APOE* с развитием ожирения и АГ у детей не ассоциировали. У носителей аллеля e2 гена *APOE* отмечены более низкие концентрации липопротеинов низкой плотности и apoB в крови, у носителей аллеля G гена *PPARG* — более низкие, а у носителей аллеля A полиморфизма G75A гена *APOA1* — более высокие значения гликемии. **Заключение.** Полиморфизм C112A гена *APOE* ассоциирован с коморбидным развитием ожирения и АГ у детей. Патогенетическое значение полиморфизмов генов *PPARG* и *APOA1* требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дети, ожирение, артериальная гипертензия, холестерин, аполипопротеин, полиморфизм, гены, *PPARG*, *APOA1*, *APOE*.

(Для цитирования: Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Полиморфизм генов *PPARG* (P12A), *APOA1* (G75A) и *APOE* (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль». Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 307–315. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924)

ОБОСНОВАНИЕ

Детское ожирение — одна из самых тревожных проблем общественного здравоохранения XXI века [1]. За последние четыре десятилетия распространенность детского ожирения в мире увеличилась в 10 и более раз: с 0,7% (5 млн) среди девочек и 0,9% (6 млн) среди мальчиков в 1975 г. до 5,6% (50 млн) и 7,8% (74 млн) соответственно в 2016 г. [2]. В России эпидемиологическая ситуация по распространенности детского ожирения сопоставима с европейскими странами [3]. По данным завершившегося в 2014 г. исследования, проходившего в пяти городах России, ожирением страдают 5,6% детей [4].

Детское ожирение увеличивает риск патологического увеличения массы тела во взрослом возрасте в 5 раз [5]. Более того, ожирение у детей связано с высоким риском развития обменных нарушений [6, 7], сердечно-сосудистых заболеваний [8–10], нарушений сна [11], бронхиальной астмы [12], синдрома поликистозных яичников у девочек [13]. Ассоциированные с ожирением сердечно-сосудистые и обменные заболевания часто протекают бессимптомно

[14] и являются причиной еще большего числа случаев преждевременной смерти, чем само ожирение [15, 16].

За исключением редких моногенных форм [17], ожирение — многофакторное заболевание, значимую роль в развитии которого играет наследственная отягощенность [9, 18]. С формированием ожирения у детей могут быть связаны полиморфизмы P12A (rs1801282) гена *PPARG*, C112A (rs429358) и A158C (rs7412) гена аполипопротеина E (*APOE*), ответственные за развитие ожирения у взрослых [19, 20]. Вместе с полиморфизмом G75A (rs670) гена аполипопротеина A1 (*APOA1*) перечисленные одонуклеотидные полиморфизмы являются причиной гетерогенных изменений липидного спектра при одинаковых диетологических вмешательствах у разных людей [21–23], что указывает на перспективность их изучения, особенно в нутригенетическом аспекте.

Полиморфизмы генов могут быть причиной отклонений не только метаболических, но и гемодинамических параметров при ожирении. Так, например, известно, что аполипопротеин E — один из ключевых генов, контроли-

рующих и обмен липопротеинов [24, 25], и уровень артериального давления (АД) у взрослых [26, 27]. Полиморфизм гена рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами γ (PPARG), связан с углеводным и липидным обменом, а также с массой жировой ткани в организме [28]. Ген APOA1 ассоциирован с обменом холестерина липопротеинов высокой плотности [29], на концентрацию которого также большое влияние оказывает избыток массы тела [7]. Однако, учитывая, что информация о генетическом профиле этих полиморфизмов у детей может быть в дальнейшем использована для оценки риска формирования ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний их изучение можно признать актуальным.

Целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфизмов P12A гена PPARG, G75A гена APOA1, C112A и A158C гена APOE с развитием ожирения и артериальной гипертензии (АГ) у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено исследование по типу «случай–контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения в группу «случай»:

- возраст от 10 до 17 лет;
- ожирение и стабильная или лабильная АГ.

Диагностические критерии

Ожирение устанавливали во время первичного визита в соответствии с критерием Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization, WHO) [30] при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard deviation score) значений индекса массы тела (ИМТ) для возраста, рассчитанных в программе WHO AnthroPlus (v. 1.0.4).

Диагноз АГ устанавливали согласно Российским рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике АГ

у детей (2009) [31]. Диагноз стабильной АГ регистрировался в случае, если средний уровень систолического (САД) и/или диастолического (ДАД) артериального давления по итогам трех измерений на трех визитах (динамическое наблюдение в течение 2 нед) был ≥ 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [31]. Диагноз лабильной АГ устанавливался в случае, если повышенный уровень АД (≥ 95 -го перцентиля для определенного возраста, пола и роста) определялся одно- или двукратно по итогам трех визитов.

Критерии включения в группу «контроль»:

- возраст от 10 до 17 лет;
- дети I группы здоровья (здоровые дети) [32].

Критерии не включения:

- врожденная эндокринная патология;
- сахарный диабет 1-го типа;
- длительная (более 1 мес) гормональная терапия;
- врожденные аномалии;
- вторичная АГ.

Условия проведения

Включение в исследование детей с ожирением и АГ осуществляли на базе дневного стационара Городского детского кардиологического центра МАУ «Городская детская клиническая больница № 11» (Екатеринбург) в период с июля 2017 по сентябрь 2017 г. Дети группы контроля поступали в дневной стационар в тот же период с диагностической целью для исключения патологии сердечно-сосудистой системы по направлению из медицинских учреждений первичного звена перед посещением спортивных секций или по направлению из военкомата. При отсутствии заболеваний сердечно-сосудистой системы и установлении I группы здоровья законным представителям детей и детям предлагалось принять участие в настоящем исследовании.

Olga P. Kovtun, Margarita A. Ustyuzhanina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study

Background. The genetic nature of a comorbid development of obesity and arterial hypertension (AH) in children is poorly studied. In this regard, it is important to study genes, the polymorphism of which is associated with disturbances in both metabolic processes and control of arterial pressure. **Objective.** Our aim was to study the association of polymorphisms P12A (rs1801282) of the PPARG gene, G75A (rs670) of the apolipoprotein A1 gene (APOA1), C112A (rs429358) and A158C (rs7412) of the apolipoprotein E gene (APOE) with the development of obesity and AH in children. **Methods.** The study included children with obesity and AH (case) and healthy children (control) aged from 10 to 17 years. Gene polymorphism was studied by polymerase chain reaction in real time. We determined blood concentrations of cholesterol and its fractions, triglycerides, apoA1, apoB, fasting glucose and glucose tolerance test for all children. **Results.** Groups of patients with obesity and AH ($n = 69$) and healthy children ($n = 49$) were comparable by age and sex. In the case group, there were more carriers of the A allele (25 versus 9% in the healthy group; $p = 0.002$) and the AA genotype (13% and 2%, respectively; $df = 2$, $p = 0.031$) of APOE C112A polymorphism. PPARG and APOA1 polymorphisms as well as APOE A158C polymorphism were not associated with the development of obesity and AH in children. The carriers of the APOE e2 allele had lower concentrations of low density lipoproteins and apoB in the blood; the carriers of the PPARG G allele had lower glycemia values, and the carriers of the A allele of APOA1 G75A polymorphism had higher glycemia values. **Conclusion.** The APOE C112A polymorphism is associated with a comorbid development of obesity and AH in children. The pathogenetic significance of PPARG and APOA1 polymorphisms warrants further investigation.

Key words: children, obesity, arterial hypertension, cholesterol, apolipoprotein, polymorphism, genes, PPARG, APOA1, APOE.

(For citation: Kovtun Olga P., Ustyuzhanina Margarita A. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 307–315. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924)

Исходы исследования

Основной исход исследования

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG*, *G75A* (*rs670*) гена *APOA1*, *C112A* (*rs429358*) и *A158C* (*rs7412*) гена *APOE* в группе детей с ожирением и АГ в сравнении с таковыми у здоровых детей.

Дополнительные исходы исследования

Уровень АД, значения показателей липидного и углеводного обмена у детей с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма генов *PPARG* (*P12A*), *APOA1* (*G75A*) и *APOE* (*C112A* и *A158C*).

Сбор анамнеза

Сбор анамнестических данных, включая информацию об особенностях наследственности, осуществлялся непосредственно от пациентов и их родителей с применением формализованного опросника. Наследственной отягощенностью считали случаи сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, инфаркт миокарда, инсульт) и/или обменные нарушения (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) у родственников I (мать, отец) и II (бабушки, дедушки) степени родства.

При опросе родителей учитывали физическую активность как их самих, так и их детей. Физическую активность считали регулярной, если она была ежедневной и продолжалась в течение не менее 60 мин [33].

Антропометрические измерения

Рост измеряли с помощью механического напольного ростомера, массу тела — медицинскими напольными весами (погрешность ± 100 г). ИМТ рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) измеряли сантиметровой лентой. Измерение ОТ проводилось на уровне пупка, ОБ — на уровне гребня подвздошной кости. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4, ожирение II степени — при 2,5–2,9, ожирение III степени — при 3,0–3,5 [30].

Молекулярно-генетические исследования

Исследования выполнены в лаборатории медицинского центра «Уральский» (Екатеринбург). Полиморфные варианты генов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выделение ДНК осуществляли из образцов (1 мл) венозной крови, забор которых производили на второй день госпитализации в утренние часы в объеме 1 мл в одноразо-

вые стерильные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА; Becton Dickinson Vacutainer, США). Для выделения ДНК использовали комплект реагентов ДНК-ЭКСТРАН-1 (НПФ Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ Синтол для определения полиморфизма гена *PPARG* (*rs1801282*) и ТестГен (Россия) — для *APOA1* (*rs670*) и *APOE* (*rs429358*, *rs7412*). Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов ПЦР проводились на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия). Для гена *APOE* определяли аллельные варианты *e2*, *-3* и *-4*, кодирующие три соответствующие изоформы белка. Носители аллеля *e2* имеют в 112-м (полиморфизм *C112A*) и 158-м (полиморфизм *A158C*) положениях 19-й хромосомы цистеин, носители аллеля *e3* в 112-м положении — цистеин, а в 158-м — аргинин, носители аллеля *e4* имеют аргинин как в 112-м, так и в 158-м положении [34].

Общеклинические исследования крови

Исследования выполнены в клинко-диагностической лаборатории Городского детского кардиологического центра МАУ «Городская детская клиническая больница № 11» (Екатеринбург) на второй день госпитализации в дневной стационар в утренние часы в объеме 5 мл; повторного взятия крови не проводилось.

Показатели липидного спектра определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Германия) с помощью оригинальных тест-систем (Roche, Германия). Концентрации общего холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов устанавливались методом абсорбционной фотометрии, а концентрации специфических белков апоA1 и апоB — методом турбидиметрии. В качестве референсных значений использовали значения показателей липидного обмена у здоровых детей (группа «контроль»; табл. 1).

Исследование углеводного обмена включало выполнение стандартного перорального теста на толерантность к глюкозе (оральный глюкозотолерантный тест) и определение уровня глюкозы в венозной крови после 8–14 ч голодания на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Германия) с помощью оригинальных тест-систем (Roche, Германия). Уровень гликемии при проведении орального глюкозотолерантного теста определялся на автоматическом анализаторе Super GL easy (Dr. Muller, Geratebau GmbH, Германия) глюкозооксидазным методом в капиллярной крови детей с ожирением после

Таблица 1. Перцентильное распределение показателей липидного обмена у здоровых детей ($n = 49$)

Table 1. Percentile distribution of lipid metabolism values in healthy children ($n = 49$)

Показатели	Оптимальные значения*	Допустимые значения*	Высокие/низкие значения*
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,2	4,2–4,55	> 4,55
Триглицериды, ммоль/л	< 0,93	0,93–1,23	> 1,23
ЛПНП, ммоль/л	< 2,1	2,1–2,46	> 2,46
Аполипопротеин В, г/л	< 0,85	0,85–0,97	> 0,97
ЛПВП, ммоль/л	> 1,09	1,09–0,97	< 0,97
Аполипопротеин А1, г/л	> 1,66	1,66–1,55	< 1,55

Примечание. ЛПНП/ЛПВП — липопротеины низкой/высокой плотности. * — оптимальные, допустимые и высокие концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и апоВ соответствовали перцентильным значениям < 75, 75–95 и > 95; оптимальные, допустимые и низкие значения ЛПВП и АпоА1 — > 25, 25–10 и < 10.

Note. ЛПНП / ЛПВП — low / high density lipoproteins. * — optimal, acceptable and high concentrations of total cholesterol, triglycerides, ЛПНП cholesterol and apoB corresponded to the percentile values < 75, 75–95, and > 95; optimal, acceptable and low values of ЛПВП and apoA1 — > 25, 25–10, and < 10.

8–14 ч голодания и через 2 ч после приема глюкозы из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г, разведенной в 250 мл воды. В течение 3 сут перед проведением пробы пациенту рекомендовались диета с содержанием углеводов не менее 250–300 г/сут и обычная физическая активность [30].

Исследование уровня АД

Измерение артериального давления проводили по методу Короткова с использованием стандартных возрастных манжет при каждом визите пациента. АД измеряли трехкратно с интервалом 5 мин на обеих верхних конечностях с подсчетом среднего показателя. Высокое значение АД устанавливали в случае, если значения среднего уровня САД и/или ДАД, рассчитанные на основании трех отдельных измерений, были ≥ 95 -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [31]. Изолированная систолическая или диастолическая АГ устанавливалась в случаях, когда высокий уровень только САД или ДАД регистрировался на трех визитах подряд [31].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол заседания № 6 от 16.06.2017). Все участники исследования или их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных переменных проведено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). При сравнении значений количественных признаков в группах использовали непараметрические тесты: U-критерий Манна–Уитни при сравнении двух групп и критерий Краскела–Уоллиса при сравнении трех групп одновременно. Связь независимых переменных (полиморфных варианты генов) с зависимой переменной (наличие/отсутствие ожирения и АГ) определяли, вычисляя отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Сравнение распределения частоты генотипов в изучаемых группах происходило с применением теста хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера (для случаев с количественным значением менее 5 в одной из ячеек четырехпольной таблицы).

Анализ наследования генетических полиморфизмов

Изучение наследования ожирения и АГ проводилось путем построения моделей наследования генетических полиморфизмов (рецессивной, доминантной и мультипликативной) с использованием онлайн калькулятора (http://www.gen-exp.ru/calculator_or.php; дата обращения 12.03.2018). Исходили из допущения, что вариации аллелей однонуклеотидного полиморфизма состоят из основного аллеля (М) и минорной аллели (м). Для доминантной модели наследования предполагалось, что пенетрантность (фенотипическое проявление аллеля в популяции) проявляется для гетерозигот и гомозигот по предрасполагающему аллелю, для рецессивной модели — только для гомозигот, для мультипликативной модели пенетрантность зависит от количества копий предрасполагающего аллеля.

Для установления модели, описывающей наследование полиморфизма, рассчитывались критерий хи-квадрат, уровень значимости и ОШ (95% ДИ): для частоты аллелей $mm + Mm$ против MM — в случае доминантной модели наследования, для частоты аллелей $MM + Mm$ против mm — в случае рецессивной модели, для частоты аллелей M против m — в случае мультипликативной модели [35].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В основную группу («случай») были включены 62 ребенка, в группу контроля — 49 детей. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 2).

Дети основной группы имели ожирение I степени в 24 (39%) случаях, II степени — в 17 (27%), III степени — в 21 (34%). При госпитализации в дневной стационар стабильная АГ была установлена у 51 (82%) из них, при этом высокие значения САД и ДАД были зарегистрированы у 17 (27%) детей, изолированная систолическая АГ — у 29 (47%), изолированная диастолическая АГ — у 5 (8%); в 11 (18%) случаях был выставлен диагноз лабильной АГ.

Анализ наследственного анамнеза в семьях детей в сравниваемых группах выявил существенные различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений среди родственников I и II степени родства (см. табл. 1). Кроме этого, семьи детей изучаемых групп отличались по ряду социальных характеристик, приверженности к регулярной физической активности, некоторым особенностям пищевого поведения.

Основные результаты исследования

Статистически значимые различия в частоте отдельных аллелей ($p = 0,002$) и генотипов ($p = 0,031$, $df = 2$) для изучаемых полиморфных маркеров между основной и контрольной группой были установлены только для полиморфизма $C112A$ гена $APOE$ (табл. 3). Дети с ожирением и АГ реже являлись носителями популяционного (наиболее часто встречающегося так называемого дикого) генотипа CC ($p = 0,013$), но чаще — генотипа AA гена $APOE$ ($p = 0,075$). Кроме того, среди детей с ожирением и АГ была отмечена более высокая частота носителей аллеля $e4$ гена $APOE$ (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

Нами установлено, что наследование полиморфизма $C112A$ гена $APOE$ может быть описано доминантной моделью наследования (предрасполагающие генотипы CA и AA) — ОШ 3,02 (95% ДИ 1,21–7,56) ($p = 0,02$). При построении рецессивной и мультипликативной моделей для этого полиморфизма, а также при построении доминантной, рецессивной и мультипликативной моделей наследования для полиморфизмов $P12A$ ($rs1801282$) гена $PPARG$, $G75A$ ($rs670$) гена $APOA1$, $C112A$ ($rs429358$) и $A158C$ ($rs7412$) гена $APOE$ статистически значимых результатов не получено.

Анализ антропометрических показателей

Из числа полиморфных вариантов изученных генов с антропометрическими показателями детей основной группы было связано наличие аллеля $e2$ гена $APOE$. У носителей этого аллеля отмечены более низкие ИМТ ($p = 0,025$), ОТ ($p < 0,001$) и ОБ ($p = 0,018$) по сравнению с популяционной аллелью $e3$. Для здоровых детей ассоциации аллельных вариантов гена $APOE$ с антропометрическими показателями не установлено (при сравнении показателей ИМТ, ОТ и ОБ у носителей аллелей $e2$, $e3$ и $e4$; $p > 0,05$). Кроме того, более высокий ИМТ был отмечен у носителей аллеля A полиморфизма $G75A$ (генотипы

Таблица 2. Сравнительная характеристика детей с ожирением и артериальной гипертензией («случай») и здоровых детей («контроль»)
Table 2. Comparative characteristics of children with obesity and arterial hypertension (case) and healthy children (control)

Показатель	«Случай», n = 62	«Контроль», n = 49	p
Возраст, лет	14 (12; 15)	14 (12; 16)	0,443
Пол (девочки), абс. (%)	19 (31)	16 (32)	1,000
ИМТ, кг/м ²	31,3 (29,0; 34,5)	18,9 (18,2; 20,3)	0,001
SDS ИМТ	2,82 (2,34; 3,17)	0,06 (-0,50; 0,25)	0,001
САД _{оф} , мм рт. ст.	130 (124; 136)	108 (104; 110)	0,001
ДАД _{оф} , мм рт. ст.	74 (68; 81)	66 (62; 70)	0,001
Наследственный анамнез, абс. (%)*			
• сердечно-сосудистые заболевания	62 (100)	34 (69)	0,001
• обменные нарушения	61 (98)	18 (37)	0,001
Социальные характеристики, абс. (%)			
• неполная семья	27 (44)	7 (14)	0,003
• высшее образование (мать)	29 (47)	34 (69)	0,017
• высшее образование (отец)	18 (29)	27 (55)	0,006
Регулярная физическая активность**, абс. (%)			
• ребенок	5 (8)	36 (73)	0,001
• мать	11 (18)	17 (35)	0,042
• отец	7 (11)	19 (39)	0,001
Особенности пищевого поведения, абс. (%)			
• наличие завтрака (у ребенка)	41 (66)	47 (96)	0,001
• наличие завтрака (у родителей)	24 (38)	42 (86)	0,001
• традиция семейных приемов пищи	24 (39)	41 (84)	0,001
• еда в ночное время	35 (56)	10 (20)	0,001
• снэки в течение дня	51 (82)	37 (76)	0,314

Примечание. * — случаи заболеваний у родственников I и II степени родства (подробнее см. в разделе Методы); ** — физическая активность не менее 60 мин/сут. ИМТ — индекс массы тела, SDS (Standard deviation score) — оценка стандартного отклонения, САД_{оф}/ДАД_{оф} — систолическое/диастолическое артериальное давление (результаты офисного измерения).

Note. * — cases of diseases in relatives of the first and second degree of kinship (for more details, see Methods); ** — physical activity not less than 60 min / day. IMT — body mass index, SDS — standard deviation score, САД_{оф}/ДАД_{оф} — systolic / diastolic blood pressure (office measurement results).

Таблица 3. Распределение аллелей и генотипов генов PPARG, APOA1 и APOE у детей в сравниваемых группах
Table 3. Distribution of alleles and genotypes of PPARG, APOA1 and APOE genes in children in the compared groups

Группы	Частота аллелей, абс. (%)		p (df = 1)	Частота генотипов, абс. (%)			p (df = 2)
PPARG, P12A	C	G	0,120	CC	CG	GG	0,291
«Случай»	50,5 (81,5)	11,5 (18,5)		41 (66)	19 (31)	2 (3)	
«Контроль»	43,5 (88)	5,5 (12)		39 (79)	9 (18)	1 (2)	
APOA1 G75A	G	A	0,071	GG	GA	AA	0,170
«Случай»	47 (75,5)	15 (24,5)		35 (56)	24 (39)	3 (5)	
«Контроль»	42 (86)	7 (14)		36 (74)	12 (24)	1 (2)	
APOE C112A	C	A	0,002	CC	CA	AA	0,031
«Случай»	46,5 (75)	15,5 (25)		39 (63)	15 (24)	8 (13)	
«Контроль»	44,5 (91)	4,5 (9)		41 (84)	7 (14)	1 (2)	
APOE A158C	A	C	0,500	AA	AC	CC	0,201
«Случай»	57 (92)	5 (8)		54 (87)	6 (10)	2 (3)	
«Контроль»	44,5 (91)	4,5 (9)		40 (82)	9 (18)	-	

Таблица 4. Распределение аллелей гена APOE у детей в сравниваемых группах
Table 4. Distribution of APOE alleles in children in the compared groups

Группы	Частота аллелей, абс. (%)			p (df = 2)
	e2	e3	e4	
«Случай»	7 (11)	33 (53)	22 (36)*	0,041
«Контроль»	8 (16)	34 (69)	7 (14)	

Примечание. * — p = 0,012 при сравнении распределения соответствующей аллели с показателем в группе «контроль».

Note. * — p = 0,012 when comparing the distribution of the corresponding allele with the value in the control group.

GA/AA) гена *APOA1* — 32,7 (29,9; 35,3) кг/м² — против носителей аллеля G этого же полиморфизма (генотип GG) среди детей с ожирением и артериальной гипертензией — 31,2 (27,3; 33,29) кг/м² (разница средних 2,5; 95% ДИ 0,4–4,6). Иных ассоциаций изученных генетических маркеров с антропометрическими показателями не обнаружено.

Анализ биохимических показателей

Установлены различия в концентрациях холестерина ЛПНП и АпоВ в зависимости от аллельных вариантов гена *APOE* (табл. 5). Кроме этого, определено, что при носительстве аллеля е4 гена *APOE* шансы иметь высокие значения концентрации АпоВ (> 95-го перцентиля, см. табл. 1) по сравнению с популяционной аллелью е3 увеличиваются в 3,8 раза (95% ДИ 1,08–13,8). Для здоровых детей ассоциации аллельных вариантов гена *APOE* с концентрациями липидов крови не установлено (для всех показателей при сравнении концентрации у носителей аллелей е2, -3 и -4 ($p > 0,05$). Для полиморфизмов *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG* и *G75A* (*rs670*) гена *APOA1* ассоциации между концентрациями отдельных классов липидов и генотипами также не обнаружено ($p > 0,05$).

Изучая зависимость параметров углеводного обмена от полиморфизма генов обнаружено, что носители полиморфного аллеля G гена *PPARG* (*rs1801282*) имели более низкие значения гликемии, чем носители генотипа CC: 4,9 (4,7; 5,1) против 5,2 (4,8; 5,7) ммоль/л ($p = 0,018$). Напротив, носители аллеля A полиморфизма *G75A* гена *APOA1* в сравнении с носителями популяционного генотипа GG ($p = 0,048$) имели более высокий уровень глюкозы натощак: 4,8 (4,3; 5,2) против 4,8 (4,5; 5,0) ммоль/л. Иных зависимостей между носительством полиморфных вариантов изученных генов и показателями углеводного обмена не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показана ассоциация полиморфизма гена *APOE* (*C112A*, *rs429358*) с развитием коморбидных ожирения и АГ и нарушениями липидного обмена у детей. Ассоциации полиморфизмов *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG*, *G75A* (*rs670*) гена *APOA1* и *A158C* (*rs7412*) гена *APOE* с развитием ожирения и АГ у детей не обнаружены.

Обсуждение основного результата исследования

Распределение аллелей/генотипов изученных генов у детей с ожирением и АГ: сравнение с опубликованными ранее сведениями

В ходе работы нами впервые была установлена частота носительства аллельных вариантов гена *PPARG* (*P12A*,

rs1801282), гена аполипопротеина A1 (*G75A*, *rs670*) и гена аполипопротеина E (*C112A*, *rs429358*; *A158C*, *rs7412*), а также его аллелей (е2, е3, е4) у детей с ожирением и АГ. Нами установлена ассоциация аллели е4 гена *APOE* (полиморфизм *C112A*, *rs429358*) с наличием ожирения и АГ у детей. Так, носителями популяционной аллели е4 в основной группе было 36% детей, тогда как в контрольной — всего 14% ($p = 0,010$). Согласно данным отечественных исследований этого полиморфизма, дети с ожирением являлись носителями аллели е4 в 14% случаев [9] и в 15% случаев только при АГ без ожирения [36] против 35,5% в нашем исследовании. Эти результаты могут свидетельствовать в пользу предположения о коморбидном развитии ожирения и АГ у детей с полиморфизмом *C112A* гена *APOE*.

Распространенность полиморфизма *P12A* гена *PPARG* (*rs1801282*) была изучена в различных популяциях с противоречивыми результатами, в некоторых исследованиях аллель G была ассоциирована с развитием ожирения [37–39], тогда как у китайцев эта аллель рассматривалась в качестве протективного фактора [40]. В нашем исследовании не установлено статистически значимых отличий в частоте распространенности аллелей и генотипов этого полиморфизма в группах исследования. Проводя литературный поиск, не обнаружено исследований по изучению распространенности полиморфных аллелей и генотипов *PPARG* (*rs1801282*) у детей с ожирением; у взрослых людей с ожирением из Индии частота встречаемости аллеля G составила 8%, а генотипов CG и GG — 16 и 0% соответственно [41]. Частота встречаемости минорного аллеля G у здоровых детей (12%) соответствовала таковой у мексиканских сверстников (14%) [42] и взрослых французов (11%) [43], но была выше, чем у детей из Греции (7%) [44].

Анализ результатов генотипирования полиморфизма гена *APOA1* *G75A* не установил статистически значимых различий в частоте встречаемости полиморфных аллелей и генотипов в группах исследования. Частота встречаемости аллели A (24,5%) соответствовала таковой (20%) у детей с ожирением в отечественном исследовании [9].

Механизмы формирования генотип-фенотипической ассоциации изученных полиморфизмов с развитием ожирения и АГ у детей

Общеизвестным является тот факт, что нарушение дисбаланса между потреблением пищи и расходом энергии и последующее отложение избыточных жирных кислот в жировые клетки в виде триглицеридов приводит

Таблица 5. Показатели липидного обмена у детей с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от аллельных вариантов гена *APOE*

Table 5. Lipid metabolism values in children with obesity and arterial hypertension depending on the allelic variants of the *APOE* gene

Показатель	Носители аллельных вариантов гена <i>APOE</i>			p
	е2, n = 7	е3, n = 33	е4, n = 22	
Общий холестерин, ммоль/л	3,7 (2,9; 4,1)	4,3 (3,6; 4,8)	4,2 (3,8; 4,9)	0,244
Триглицериды, ммоль/л	1,25 (0,78; 2,06)	1,19 (0,86; 1,55)	1,16 (0,85; 1,99)	0,995
ЛПНП, ммоль/л	1,68 (1,41; 2,05)	2,39 (1,89; 2,58)	2,49 (2,07; 2,86)	0,017
Аполипопротеин В, г/л	0,75 (0,61; 0,8)	0,83 (0,75; 0,94)	0,89 (0,83; 1,08)	0,026
ЛПВП, ммоль/л	1,15 (0,84; 1,20)	0,93 (0,83; 1,08)	0,89 (0,76; 1,01)	0,101
Аполипопротеин А1, г/л	0,75 (0,61; 0,80)	1,6 (1,55; 1,69)	1,53 (1,47; 1,68)	0,180

Примечание. ЛПНП/ЛПВП — холестерин липопротеидов низкой/высокой плотности.

Note. ЛПНП/ЛПВП — cholesterol of low/high density lipoproteins.

к развитию ожирения. Несмотря на это, функциональные взаимодействия между жировой тканью и компонентами транспортной системы липопротеинов до сих пор не исследованы полностью. Полиморфный гликопротеин аполипопротеин Е является компонентом ремонтантных хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности, ЛПНП и ЛПВП и в первую очередь отвечает за поддержание гомеостаза липидов в плазме. В дополнение к этим хорошо изученным функциям исследования на экспериментальных моделях животных, а также популяционные исследования с участием взрослых пациентов показали, что аполипопротеин Е также играет важную роль в развитии ожирения и резистентности к инсулину. У людей ApoE имеет три изоформы — ApoE2, ApoE3 и ApoE4 [25]. В исследованиях *in vitro* установлено, что изоформы ApoE3 и ApoE4 имеют сходное сродство к рецептору ЛПНП, тогда как изоформа ApoE2 — значительно более низкое сродство [45]. Если бы эффекты влияния носительства изоформ ApoE описывались исключительно их разными потенциалами снижения концентрации липидов в циркулирующей крови через рецептор к ЛПНП и, возможно, другие рецепторы, распознающие ApoE, то носительство аллельных вариантов apoE3 и ApoE4 в равной степени предрасполагало бы к развитию ожирения и резистентности к инсулину [46]. Это предположение было проверено на модели экспериментальных животных. Несмотря на то, что мыши-носители ApoE4 через 8 нед наблюдения набрали на 30% меньше жировой массы тела, чем носители ApoE3, они имели значительно худшие показатели толерантности к глюкозе за счет того, что их адипоциты были качественно другими, что при длительном наблюдении могло привести к большему набору массы тела и более тяжелым нарушениям метаболизма. Это является доказательством того, что метаболические отклонения, такие как ожирение и нарушение углеводного обмена, могут быть результатом качественных различий адипоцитов, присутствующих у мышей, экспрессирующих различные изоформы ApoE [47].

Во взрослой популяции проводился ряд эпидемиологических исследований по изучению влияния носительства различных изоформ ApoE на развитие ожирения. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities, проведенном с участием 12 491 взрослого, было установлено, что независимо от этнического происхождения изоформы ApoE были ассоциированы с ИМТ в следующем порядке: ApoE4 > ApoE3 > ApoE2 [48]. В другой работе было установлено, что женщины-носительницы изоформы ApoE4 с отягощенным семейным анамнезом по развитию сахарного диабета 2-го типа имеют больший объем талии по сравнению с носительницами изоформ ApoE2 и ApoE3 [49]. Девочки-мексиканки подросткового возраста, носительницы ApoE4, также имели более высокий ИМТ, чем носительницы изоформы ApoE3 [50]. В дополнение к развитию ожирения носительство изоформы ApoE4 также, по-видимому, может являться связующим звеном между ожирением и развитием патологии, связанной с метаболизмом глюкозы и сахарным диабетом 2-го типа. Так, у мужчин с ожирением экспрессия аллельного варианта ApoE4 была связана с более высоким уровнем инсулина и глюкозы плазмы крови, чем у носителей других аллелей [51].

Нами не найдено ни одного исследования по изучению этиологических механизмов ассоциации полиморфизма гена APOE и развития артериальной гипертензии, несмотря на то, что ассоциация аллели ApoE4 с развитием АГ у взрослых была подтверждена в нескольких метаанализах [26, 27].

В ряде исследований в детской популяции была показана связь аллели e4 с более высокими значениями общего уровня холестерина, холестерина ЛПНП и ApoB [52–54] у здоровых детей. Исследование 849 вьетнамских детей установило, что носители аллели e4 гена APOE имеют наиболее высокие значения общего уровня холестерина и холестерина ЛПНП даже после поправки на пол, возраст и антропометрические показатели, носители же аллели e3 — средние значения этих параметров, носители аллели e2 — самые низкие; наши результаты свидетельствуют о более низких концентрациях липопротеинов низкой плотности и apoB в крови у носителей аллеля e2 в крови и отсутствии связи носительства аллеля e2 с высокими концентрациями триглицеридов. При изучении связи носительства полиморфизма G75A APOA1 и развития ожирения, дислипидемии у детей B. Topas и соавт. пришли к выводу, что носительство аллеля A может увеличивать риск развития дислипидемии у детей с ожирением [55]. Между тем, согласно мета-анализу S. Juo и соавт. [29], более редкий аллель A может быть связан с небольшим увеличением концентрации ApoA1 и ЛПВП. По данным нашего исследования, ассоциации полиморфизма гена APOA1 и развития ожирения в детском возрасте не получено, однако только 44,4% носителей полиморфного аллеля A (генотипы GA/AA) имели снижение ЛПВП по сравнению с 68,6% носителей популяционного аллеля ($p = 0,048$), даже несмотря на то, что дети с генотипами GA/AA данного полиморфного маркера обладали более высоким ИМТ ($p = 0,02$). Это доказывает значение генетики в нарушениях липидного обмена у детей с ожирением и АГ.

Обращает на себя внимание влияние полиморфизма P12A гена PPARG (*rs18012820*) на углеводный обмен. Это объясняется тем, что мутантный аллель (CG или GG) синтезирует гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом с пониженной активностью. Поэтому ацил-КоА не накапливается и не блокирует реакцию превращения пировиноградной кислоты в ацетил-КоА в условиях избытка свободных жирных кислот, что расходует глюкозу, снижая ее концентрацию через 2 ч после нагрузки углеводами [56]. Это важно не только для установления наличия влияния полиморфизма гена на углеводный обмен у детей с ожирением, но и для возможной дальнейшей разработки диетических рекомендаций по нормализации обменных процессов у детей.

Практическое значение установления ассоциации изученных полиморфизмов с риском развития ожирения и АГ у детей

Выявленные молекулярно-генетические особенности формирования ожирения и связанных с ним заболеваний могут быть использованы при определении критериев группы риска по развитию ожирения и ассоциированной с ним патологии у детей. Помимо этого, в нутригенетическом аспекте полученные данные предполагают, что детям с ожирением и связанными с ним заболеваниями могут быть назначены индивидуальные диетические вмешательства на основании генотипов изученных полиморфизмов генов, но это требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Ассоциацию полиморфизмов P12A (*rs18012820*) гена PPARG, G75A (*rs670*) гена APOA1, C112A (*rs429358*) и A158C (*rs7412*) гена APOE с развитием ожирения и АГ у детей невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Возможно, что при увеличении размера

выборки распределения генотипов и аллелей указанных генов будут отличаться от приведенных в данной статье. Нами не проведен многофакторный анализ с поправкой на обнаруженные ассоциации генов с учетом носительства полиморфных вариантов других генов и средовых факторов, что может повлиять на результаты оценки эффекта изучаемых генов. В настоящем исследовании сравнивались группы детей с ожирением и АГ, поэтому не исключено, что при включении в исследование детей только с ожирением или только с АГ полученный результат будет отличаться от зарегистрированного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль наследственной отягощенности в формировании ожирения, а также связанных с ним заболеваний, таких как АГ и дислипидемия, на сегодняшний день бесспорна. Нами установлена частота носительства аллелей и генотипов полиморфизмов *P12A* гена *PPARG*, *G75A* гена *APOA1*, *C112A* и *A158C* гена *APOE* у детей с ожирением и АГ и здоровых сверстников. Получены данные о возможном влиянии полиморфизма гена *APOE* (*C112A*) на развитие ожирения и АГ, а также дислипидемии у детей. Приведены сведения о влиянии полиморфизмов генов *PPARG* и *APOA1* на обменные процессы у детей с ожирением

и АГ, однако обнаруженные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на выборках большего размера.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность О. Ю. Аверьянову, А. С. Соколовой и А. В. Созонову за помощь в организации исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О. П. Ковтун <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

М. А. Устюжанина <http://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11–25. doi: 10.1080/17477160600586747.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе // *Вопросы детской диетологии*. — 2014. — Т. 12. — № 3 — С. 36–45. [Gurova MM. Epidemiology of obesity in children at the modern stage. *Problems of pediatric nutrition*. 2014;12(3):36–45. (In Russ).]
- 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. 28–33. [Tut'yan VA, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatrics*. 2014;93(5):28–33. (In Russ).]
- Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;17(2):95–107. doi: 10.1111/obr.12334.
- Павловская Е.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., и др. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 3 — С. 18–22. [Pavlovskaya EV, Bagaeva ME, Surkov AG, et al. Obesity in children: diagnostic criteria and clinical manifestations. *Problems of pediatric nutrition*. 2012;10(3):18–22. (In Russ).]
- Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):721–732. doi: 10.1007/s00431-013-1932-8.
- Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г., и др. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92. — № 5 — С. 40–44. [Bolotova NV, Posokhova NV, Dronova EG, et al. Faktory riska formirovaniya arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov s ozhireniem. *Pediatrics*. 2013;92(5):40–44. (In Russ).]
- Щербакова М.Ю., Силицын П.А., Порядина Г.И., и др. Генетические основы формирования обменных нарушений у детей с ожирением // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2011. — № 4 — С. 26–31. [Scherbakova MYu, Silitsyn PA, Poryadina GI, et al. Genetic foundations of metabolic disorders formation in children with obesity. *Bulletin of RSMU*. 2011;(4):26–31. (In Russ).]
- Ушакова С.А., Петрушина А.Д., Куличенко М.П., и др. Многофакторная оценка предикторов формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2015. — Т. 16. — № 4 — С. 50–54. [Ushakova SA, Petrushina AD, Kulichenko MP, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction in adolescents with arterial hypertension associated with overweight and obesity. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2015;8(4):50–54. (In Russ).]
- Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Мытникова Ю.С. и др. Ожирение и нарушения сна у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6 — С. 571–576. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Mytnikova YuS, et al. Obesity and sleep disturbance in children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6): 571–576. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1671.
- Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2014. — Т. 12. — № 3 — С. 46–51. [Novikova VP, Egilit AE. Bronchial asthma and obesity in children. *Problems of pediatric nutrition*. 2014;12(3):46–51. (In Russ).]
- Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014;32(03):202–213. doi: 10.1055/s-0034-1371092.
- Bhadoria A, Sahoo K, Sahoo B, et al. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187–192. doi: 10.4103/2249-4863.154628.
- who.int [Internet]. Non communicable diseases. World Health Organization. 2017 [cited 2018 May 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
- Barbieri M, Desesquelles A, Egidi V, et al. Obesity-related mortality in France, Italy, and the United States: a comparison using multiple cause-of-death analysis. *Int J Public Health*. 2017;62(6):623–629. doi: 10.1007/s00038-017-0978-1.
- Щербакова М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Проблема ожирения в детском возрасте // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 7 — С. 74–82. [Scherbakova MYu, Poryadina GI, Kovaleva EA Problema ozhireniya v detskom vozraste. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(7):74–82. (In Russ).]
- van Vliet M, Heymans M, von Rosenstiel I, et al. Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):106. doi: 10.1186/1475-2840-10-106.
- Herrera B, Lindgren C. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010;10(6):498–505. doi: 10.1007/s11892-010-0153-z.

20. Vimalaswaran K, Tachmazidou I, Zhao J, et al. Candidate genes for obesity-susceptibility show enriched association within a large genome-wide association study for BMI. *Hum Mol Genet.* 2012;21(20):4537–4542. doi: 10.1093/hmg/dds283.
21. Pihlajamäki J, Schwab U, Kaminska D, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and the Pro12Ala polymorphisms of PPARG regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial. *Genes Nutr.* 2015;10(6):43. doi: 10.1007/s12263-015-0493-z.
22. Gomez P, Perez-Martinez P, Marin C, et al. APOA1 and APOA4 gene polymorphisms influence the effects of dietary fat on LDL particle size and oxidation in healthy young adults. *J Nutr.* 2010;140(4):773–778. doi: 10.3945/jn.109.115964.
23. Olano-Martin E, Anil E, Caslake M, et al. Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL-cholesterol response to fish oil. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):104–110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.024.
24. Ordoas JM. Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms. *J Lipid Res.* 1987;28(4):371–380.
25. Phillips M. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life.* 2014;66(9):616–623. doi: 10.1002/iub.1314.
26. Niu W, Qi Y, Qian Y, et al. The relationship between apolipoprotein E e2/e3/e4 polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls. *Hypertens Res.* 2009;32(12):1060–1066. doi: 10.1038/hr.2009.164.
27. Stoumpos S, Hamodrakas S, Anthopoulos P, Bagos P. The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13 940 cases and 16 364 controls. *J Hum Hypertens.* 2012;27(4):245–255. doi: 10.1038/jhh.2012.37.
28. Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, et al. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *Int J Obes (Lond).* 2011;36(2):218–224. doi: 10.1038/ijo.2011.91.
29. Juo S, Wyszynski D, Beaty T, et al. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of the apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis. *Am J Med Genet.* 1999;82(3):235–241. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990129)82:3<235::aid-ajmg8>3.3.co;2-8.
30. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. — С. 164–182. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Ed by Dedov II, Peterkova VA. Moscow: Praktika; 2014. pp. 164–182. (In Russ).]
31. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8. — № 4 S1 — С. 1–32. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leont'eva IV, Rozanov VB. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. Rossiiskie rekomendatsii (vtoroi peresmotr). *Cardiovascular therapy and prevention.* 2009; 8(4 Suppl 1):1–32. (In Russ).]
32. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 621 от 30 декабря 2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 621 «O kompleksnoi otsenke sostoyaniya zdorov'ya detei» dated December 30, 2003. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126812/. Ссылка активна на 12.05.2018.
33. who.int [интернет]. Физическая активность [доступ от 18.06.2018]. Доступно по: http://www.who.int/topics/physical_activity/physical-activity-final.pdf.
34. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155(6):487–495. doi: 10.1093/aje/155.6.487.
35. Horita N, Kaneko T. Genetic model selection for a case-control study and a meta-analysis. *Meta Gene.* 2015;5:1–8. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003.
36. Калюжная О.В. Вклад генов липидотранспортной системы в формирование нарушений липидного обмена у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск; 2016. — 22 с. [Kalyuzhnaya OV. Vklad genov lipidotransportnoi sistemy v formirovaniye narushenii lipidnogo obmena u podrostkov s essentsial'noi arterial'noi gipertenziei. [dissertation abstract] Irkutsk; 2016. 22 p. (In Russ).] Доступно по: <http://www.fesmu.ru/elib/Book.aspx?id=172704>. Ссылка активна на 04.06.2018.
37. Bhatt S, Misra A, Sharma M, et al. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(9):828–834. doi: 10.1089/dia.2011.0277.
38. Morini E, Tassi V, Capponi D, et al. Interaction between PPARGgamma2 variants and gender on the modulation of body weight. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(6):1467–1470. doi: 10.1038/oby.2008.225.
39. Auwerx J. PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia.* 1999; 42(9):1033–1049. doi: 10.1007/s001250051268.
40. Wang X, Liu J, Ouyang Y, et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8(8):e71985. doi: 10.1371/journal.pone.0071985.
41. Mehrad-Majd H, Ghayour-Mobarhan M, Zali M. Effect of two common variants in PPAR- γ 2 gene on susceptibility to obesity. *Biomed Res (Aligarh).* 2017;28(13):5671–5677.
42. Munoz-Yanez C, Perez-Morales R, Moreno-Macias H, et al. Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genet Mol Biol.* 2016; 39(4):54–553. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2015-0267.
43. Meirhaeghe A, Tanck M, Fajas L, et al. Study of a new PPAR γ 2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab.* 2005;85(2):140–148. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.02.004.
44. Lagou V, Scott R, Manios Y, et al. Impact of peroxisome proliferator-activated receptors gamma and delta on adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS Study. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):913–918. doi: 10.1038/oby.2008.1.
45. Kypreos KE, Li X, van Dijk KW, et al. Molecular mechanisms of type III hyperlipoproteinemia: The contribution of the carboxy-terminal domain of ApoE can account for the dyslipidemia that is associated with the E2/E2 phenotype. *Biochemistry.* 2003;42(33):9841–9853. doi: 10.1021/bi0271796.
46. Kypreos K, Karagiannides I, Fotiadou E, et al. Mechanisms of obesity and related pathologies: role of apolipoprotein E in the development of obesity. *FEBS Journal.* 2009;276(20):5720–5728. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07301.x.
47. Arbones-Mainar J, Johnson L, Altenburg M, Maeda N. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(10):1595–1605. doi: 10.1038/ijo.2008.143.
48. Volcik K, Barkley R, Hutchinson R, et al. Apolipoprotein E polymorphisms predict low density lipoprotein cholesterol levels and carotid artery wall thickness but not incident coronary heart disease in 12,491 ARIC study participants. *Am J Epidemiol.* 2006; 164(4):342–348. doi: 10.1093/aje/kwj202.
49. Oh JY, Barrett-Connor E; Rancho Bernardo Study Group. Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study. *Clin Genet.* 2008;60(2):132–137. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.600207.x.
50. Calderon-Garciduenas L, Jewells V, Galaz-Montoya C, et al. Interactive and additive influences of Gender, BMI and Apolipoprotein 4 on cognition in children chronically exposed to high concentrations of PM2.5 and ozone. APOE 4 females are at highest risk in Mexico City. *Environ Res.* 2016;150:411–422. doi: 10.1016/j.envres.2016.06.026.
51. Elosua R, Demissie S, Cupples L, et al. Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obes Res.* 2003;11(12):1502–1508. doi: 10.1038/oby.2003.201.
52. Fulton J, Dai S, Grunbaum J, et al. Apolipoprotein E affects serial changes in total and low-density lipoprotein cholesterol in adolescent girls: Project Heart Beat. *Metabolism.* 1999;48(3):285–290. doi: 10.1016/s0026-0495(99)90073-2.
53. Callas N, Poveda E, Baracaldo C. [Genetic polymorphism of the E apolipoprotein in school age children: comparison with levels of plasma lipids and apolipoproteins. (In Spanish).] *Biomedica.* 2007;27(4):526–536.
54. Smart M, Dedoussis G, Louizou E, et al. APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):26–33. doi: 10.1016/j.numecd.2009.02.005.
55. Toptas B, Gormus U, Ergen A, et al. Comparison of lipid profiles with APOA1 MspI polymorphism in obese children with hyperlipidemia. *In Vivo.* 2011;25(3):425–430.
56. Кендыш И.Н. Регуляция углеводного обмена. — М.: Медицина; 1985. [Kendysh IN. *Regulyatsiya uglevodnogo obmena.* Moscow: Meditsina; 1985. (In Russ).]

Е.Г. Старикова¹, Н.И. Шубина², О.В. Воронкова¹, Ю.В. Ковширина¹, Н.Д. Яровой¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация² Медико-санитарная часть № 2, Томск, Российская Федерация

Распространенность и клинико-лабораторные особенности криптоспориديоза у детей в возрасте до 5 лет: одномоментное исследование госпитальных случаев острой кишечной инфекции

Контактная информация:

Старикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, ассистент кафедры биологии и генетики СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3811) 90-11-01, доб. 16-93, e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru

Статья поступила: 01.04.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

316

Простейшие рода *Cryptosporidium* являются ведущим этиологическим фактором диареи и причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Роль криптоспоридий в развитии и течении острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей в России остается неизученной. **Цель исследования** — изучить распространенность и клинико-лабораторные особенности ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, у детей в возрасте до 5 лет. **Методы.** В одномоментное исследование (период проведения — март-июнь 2017 г.) включали детей, госпитализированных с признаками ОКИ (повышение температуры, жидкий водянистый стул, слабость, снижение аппетита и/или рвота) службой скорой медицинской помощи. При поступлении в стационар у всех пациентов осуществляли взятие образцов кала. Ооцисты криптоспоридий определяли микроскопированием мазков фекалий, окрашенных по Цилю-Нильсену, после предварительного концентрирования модифицированным эфир-формалиновым методом. Наличие кишечных патогенов определяли бактериологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В исследование были включены 107 детей с ОКИ (девочки — 51%). Криптоспоридии были обнаружены у 28 (26%) пациентов, в 93% случаев — совместно с бактериальными и/или вирусными патогенами. Этиологическая структура ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, и ОКИ у криптоспоридиоз-отрицательных детей ($n = 79$) не различалась. При поступлении в стационар у детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, отмечен более высокий уровень лейкоцитов крови — $13,0 \times 10^9/\text{л}$ (9,2; 16,0) против $8,3 \times 10^9/\text{л}$ (6,1; 11,2) у детей без криптоспоридиоза ($p < 0,001$). Установлено также, что в лечении детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, чаще применяли антибиотики — у 21 (75%) против 39 (49%) в группе сравнения ($p = 0,026$). **Заключение.** Криптоспоридии выявляются у каждого четвертого ребенка с ОКИ в возрасте до 5 лет. Пациентов с криптоспоридиями отличает более высокий уровень лейкоцитов крови при поступлении и более частое назначение антибиотиков, чем в группе криптоспоридиозотрицательных пациентов.

Ключевые слова: дети, острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит, этиология, криптоспоридиоз, ротавирусная инфекция, распространенность.

(Для цитирования: Старикова Е.Г., Шубина Н.И., Воронкова О.В., Ковширина Ю.В., Яровой Н.Д. Распространенность и клинико-лабораторные особенности криптоспоридиоза у детей в возрасте до 5 лет: одномоментное исследование госпитальных случаев острой кишечной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 316–321. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1925)

ОБОСНОВАНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются одной из частых причин смерти детей в возрасте до 5 лет [1]. По данным эпидемиологических исследований, наблюдается тенденция к снижению смертности от ОКИ, но уровень заболеваемости остается стабильным [2]. Этиология ОКИ весьма разнообразна. Так, в развивающихся странах у детей в возрасте до 5 лет наряду с вирусными агентами значительную долю в структуре возбудителей острых диарей занимают бактерии и паразиты [3]. В экономически развитых странах в этиологической структуре ОКИ лидируют энтеровирусы [4].

Одним из этиологических факторов инфекционной диареи являются криптоспоридии — одноклеточные

паразиты рода *Cryptosporidium*, типа *Apicomplexa* (споровики). У детей младшего возраста и пациентов со сниженной иммунологической резистентностью криптоспоридии могут вызывать тяжелую патологию с поражением висцеральных органов и летальным исходом [5]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Азии и Африке (обследовано 22 тыс. новорожденных и детей раннего возраста), было показано, что криптоспоридии являются одними из четырех патогенов, вызывающих наиболее тяжелые случаи диареи у детей до 5 лет [6]. Кроме того, криптоспоридии являются вторым наиболее значимым этиофактором диареи и смертности детей после ротавируса в той же возрастной группе [7]. В международном исследовании GEMS (Global Enterics Multi-

Center Study), проведенном в странах с низким уровнем жизни, было установлено, что у детей первых двух лет жизни наиболее частой причиной умеренной и тяжелой диареи была ротавирусная инфекция, причиной смерти от диареи — криптоспоридии и термостойкая токсинпродуцирующая энтеротоксигенная *Escherichia coli* [7].

Криптоспоридии распространены повсеместно, и являются частой причиной вспышек ОКИ. По некоторым выборочным данным, антитела к антигенам криптоспоридий имеются у 88% населения [8]. У детей с ОКИ криптоспоридии были обнаружены в 29% случаев [9]. Несмотря на данные о высокой патогенности указанных паразитов для детей младшего возраста, в настоящее время в Томске и Томской области не проводится исследований по идентификации криптоспоридий. Поскольку наиболее тяжелые последствия ОКИ, включая смертельный исход, показаны для детей в возрасте до 5 лет, именно эта возрастная группа представляет наибольший интерес с точки зрения изучения этиологической и патогенетической роли криптоспоридий.

Целью нашего исследования было изучить распространенность и клинико-лабораторные особенности ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, у детей в возрасте до 5 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 5 лет включительно, госпитализированные в стационар в порядке оказания скорой медицинской помощи с признаками ОКИ;

- получение письменного информированного согласия на участие ребенка в исследовании от его родителя (законного представителя).

Критерии не включения:

- наличие злокачественных и доброкачественных новообразований, аутоиммунных болезней.

Диагностические критерии

ОКИ устанавливали у детей, предъявлявших (со слов их родителей) при поступлении жалобы на жидкий водянистый стул от 3 до 10 раз/сут, повышение температуры до 38–39°C, слабость, снижение аппетита и/или рвоту.

Условия проведения

В исследование включали больных, госпитализированных в инфекционное отделение ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2» (Томск). Исследование кала (выявление ооцист криптоспоридий) проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (Томск). Бактериологическое исследование кала и общеклинический анализ крови выполнены на базе клинико-диагностической лаборатории ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2». Исследования кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью установления этиологической структуры ОКИ проводили в ООО «Открытая лаборатория» (Томск).

Продолжительность исследования

Пациенты, соответствующие критериям включения, были обследованы однократно — при поступлении в стационар. Исследование проводилось в период с марта по июнь 2017 г.

Elena G. Starikova¹, Natalia I. Schubina², Olga V. Voronkova¹, Yulia V. Kovshirina¹, Nikolai D. Yarovoy¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Health Care Unit No. 2, Tomsk, Russian Federation

Prevalence and Clinical Laboratory Features of Cryptosporidiosis in Children under 5 Years of Age: A Cross-Sectional Study of Hospital Cases of Acute Intestinal Infection

Background. Cryptosporidium protozoa are the leading causative agent of diarrhea and cause of death in children under 5 years of age. The role of cryptosporidia in the development and course of acute intestinal infections (AII) in children in Russia remains unstudied. **Objective.** Our aim was to study the prevalence and clinical laboratory features of cryptosporidium-associated AII in children under 5 years of age. **Methods.** A cross-sectional study (conducted in March–June 2017) included children admitted to hospital with symptoms of AII (fever, loose watery stools, weakness, decreased appetite and/or vomiting) by the ambulance service. On admission, stool samples were collected from all patients. Cryptosporidium oocysts were determined by microscopic examination of faecal smears stained according to Tsil-Nielsen after preliminary concentration by a modified formalin-ether technique. The presence of intestinal pathogens was determined by a bacteriological technique and using a polymerase chain reaction. **Results.** The study included 107 children with AII (girls — 51%). Cryptosporidia were detected in 28 (26%) patients, in 93% of cases — together with bacterial and/or viral pathogens. The etiological structure of cryptosporidium-associated AII and AII in cryptosporidiosis negative children ($n = 79$) did not differ. On admission, children with cryptosporidium-associated AII had a higher blood leukocyte count — $13.0 \times 10^9/L$ (9.2; 16.0) versus $8.3 \times 10^9/L$ (6.1; 11.2) in children without cryptosporidiosis ($p < 0.001$). It has been also found that antibiotics were more often used in the treatment of children with cryptosporidium-associated AII — in 21 (75%) versus 39 (49%) in the comparison group ($p = 0.026$). **Conclusion.** Cryptosporidia are detected in every fourth child with AII under 5 years of age. Patients with cryptosporidia are distinguished by a higher level of blood leukocytes upon admission and a more frequent prescription of antibiotics than in the group of cryptosporidiosis negative patients.

Key words: children, acute intestinal infection, acute gastroenteritis, aetiology, cryptosporidiosis, rotavirus infection, prevalence.

(For citation: Starikova Elena G., Schubina Natalia I., Voronkova Olga V., Kovshirina Yulia V., Yarovoy Nikolai D. Prevalence and Clinical Laboratory Features of Cryptosporidiosis in Children under 5 Years of Age: A Cross-Sectional Study of Hospital Cases of Acute Intestinal Infection. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 316–321. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1925)

Исходы исследования

Основной исход исследования: доля детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями.

Дополнительные исходы исследования: факторы (клинические и лабораторные показатели), ассоциированные с развитием ОКИ, вызванной криптоспоридиями.

Методы оценки исходов исследования

Концентрирование ооцист криптоспоридий в образцах кала пациентов проводили с применением эфир-формалинового метода, модифицированного использованием одноразового устройства Mini Parasep (Diasys LTD, США) для центрифугирования со специализированным фильтром. Препараты готовили следующим образом: на обезжиренное предметное стекло наносили осадок, полученный после концентрирования кала в устройстве Mini Parasep, высушивали на воздухе. Далее мазки окрашивали по Цилю-Нильсену (Эколаб, Россия). Окрашенные препараты микроскопировали с иммерсионной системой на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Ооцисты криптоспоридий, окрашенные по Цилю-Нильсену, имели вид округлых красных образований диаметром 3–5 мкм [10].

Наличие в фекалиях бактериальных патогенов определяли путем посевов кала на питательные среды (Левина, Плоскирева, Эндо, висмут-сульфит агар) с дальнейшим пересевом колоний на среду Клигlera (производитель сред — ФГБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», пос. Оболensk, Россия). Также для определения патогенных бактерий и вирусов применяли метод ПЦР. РНК/ДНК выделяли из кала с помощью набора «РИБО-преп» (АмплиСенс, Россия). ПЦР проводили на амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия) с использованием набора «ОКИ-скрин» (АмплиСенс, Россия). Набор содержит диагностикумы для определения ДНК сальмонелл, шигелл, кампилобактерий, ротавируса, норовируса, аденовируса, астровируса. ПЦР-диагностику проводили всем пациентам, включенным в исследование.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (протокол № 5123 от 27.12.2017 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей двух независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни, сравнение качественных показателей — с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений в одной из ячеек таблицы 2×2 менее 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

За период проведения исследования в инфекционное отделение были госпитализированы 570 человек, из них 399 были в возрасте ≤ 5 лет. Отказались от участия в исследовании родители 102 детей, у 190 поступивших

больных не было жидкого стула. Таким образом, в исследование приняли участие 107 детей (девочки — 51%), медиана возраста — 12 (12; 24) мес. Все дети были госпитализированы с жалобами на повышение температуры до 38–39°C, боль в животе, слабость и снижение аппетита, 106 (99%) пациентов — на жидкий водянистый стул от 3 до 10 раз/сут, 89 (83%) — на рвоту. Число дефекаций на момент поступления в стационар составило 3 (2; 6) раза/сут.

Основной исход исследования

Ооцисты криптоспоридий были обнаружены в кале 28/107 (26%) детей с ОКИ. Криптоспоридии с патогенами только вирусной природы отмечены в 7/28 (25%) случаях, только с бактериями — также в 7/28 (25%). Ассоциированная вирусно-бактериальная этиология ОКИ зарегистрирована у 12/28 (43%) пациентов. Наиболее часто криптоспоридии обнаруживали вместе с ротавирусом и сальмонеллами (табл. 1). В группе криптоспоридиознегативных пациентов ($n = 79$) в 6 (8%) случаях не удалось уточнить этиологию заболевания ни бактериологическим, ни ПЦР-исследованием фекалий. Среди выявленных патогенов причиной ОКИ чаще всего были вирусы — у 29/79 (37%) детей (в сравнении с группой больных с криптоспоридиями $p = 0,549$), бактерии — у 14/79 (18%) ($p = 0,707$), ассоциированная вирусно-бактериальная этиология заболевания выявлена в 30/79 (38%) случаях ($p = 0,765$). Анализ частоты обнаружения отдельных инфекционных агентов показал, что ряд патогенов и комбинаций патогенов встречались только у криптоспоридиозположительных больных, либо только у пациентов без криптоспоридий (см. табл. 1). Однако сделать на этом основании вывод, что для криптоспоридий характерны симбиотические отношения с определенными этиологическими агентами ОКИ, не представляется возможным ввиду малой выборки.

Факторы риска развития ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями

Группа больных с ОКИ, у которых были обнаружены криптоспоридии в кале, была сопоставима с больными без криптоспоридий по возрасту, физическому состоянию при поступлении (температура тела), лабораторным показателям крови (скорость оседания эритроцитов), особенностям течения ОКИ (табл. 2). Общеклинический анализ крови при поступлении в стационар выявил более высокий уровень лейкоцитов у криптоспоридиозпозитивных пациентов (в среднем в 1,4 раза) по сравнению с таковым у больных без криптоспоридиоза. У 19/28 (68%) криптоспоридиозпозитивных пациентов уровень лейкоцитов превышал $11 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, было установлено, что при ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, чаще назначали антибактериальные препараты (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Криптоспоридии являются причиной ОКИ (в большинстве случаев в сочетании с другими патогенами) у каждого четвертого ребенка в возрасте до 5 лет, госпитализированного в стационар. Развитие ОКИ, ассоциированного с криптоспоридиями, сопровождается более высоким уровнем лейкоцитов в крови при поступлении, чем у больных с ОКИ другой этиологии, а также более высокой частотой назначения антибактериальных препаратов.

Таблица 1. Этиологическая структура острых кишечных инфекций
Table 1. The etiological structure of acute intestinal infections

Патогены	Криптоспоридиоз(+) n = 28, абс. (%)	Криптоспоридиоз(-) n = 79, абс. (%)	p
Бактерии не обнаружены	9 (32)	35 (44)	0,254
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	7 (9)	0,186
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (14)	4 (5)	0,330
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (4)	3 (4)	0,495
<i>Salmonella spp.</i>	3 (11)	2 (3)	0,366
Сальмонеллез	5 (18)	8 (10)	0,343
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	3 (4)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	2 (3)	1,000
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (4)	1 (1)	0,320
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1 (4)	1 (1)	0,320
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Salmonella spp.</i>	0 (0)	2 (3)	1,000
<i>Salmonella spp.</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Salmonella spp.</i>	0 (0)	3 (4)	1,000
<i>Salmonella spp.</i> + <i>Salmonella typhimurium</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	2 (3)	1,000
<i>Serratia odorifera</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia marcescens</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
Вирусы не обнаружены	9 (32)	14 (18)	0,213
Ротавирус	16 (57)	59 (75)	0,085
Ротавирус + норовирус	1 (34)	3 (4)	1,000
Норовирус	2 (7)	1 (1)	0,367
Ротавирус + астровирус	0	1 (1)	1,000
Астровирус	0	1 (1)	1,000

Обсуждение основного результата исследования

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что зараженность детей криптоспоридиозом составляет 15–25% [10–12]. Исследование, проведенное Е. Лиханской и соавт. на территории России (Москва) в 2012 г., показало, что криптоспоридиоз диагностируется у 29% детей с острыми кишечными инфекциями [9]. Полученные нами данные о зараженности криптоспоридиями детей до 5 лет с ОКИ в Томской области демонстрируют схожие результаты. При этом следует подчеркнуть, что Томская область не является эндемичным районом по криптоспоридиозу.

В исследование были включены дети возрастной группы до 5 лет, наиболее подверженной заражению криптоспоридиозом [5]. Наибольшая распространенность инфекции среди детей этой возрастной группы связана с недостаточной личной гигиеной и особенностями иммунной системы детей этого возраста [13]. Показано, что ключевым фактором лимитирования инфекции при криптоспоридиозе является количество CD4+ лимфоцитов [4]. При этом для детей младшего возраста характерно доминирование Th2-иммунного ответа, что опре-

деляет предрасположенность этой возрастной группы к криптоспоридиозу [14].

Этиологический агент ОКИ вирусной или бактериальной природы не был установлен менее чем у 10% пациентов. Именно в этих случаях мы ожидали обнаружить криптоспоридии как основной этиологический фактор ОКИ. Однако моноинфицирование криптоспоридиями при отсутствии в фекалиях патогенных вирусов и бактерий было обнаружено только у 2 пациентов, в остальных случаях (у 26 больных) отмечено сочетание криптоспоридий с вирусами и бактериями, чаще всего с ротавирусами. Поскольку наличие криптоспоридий могло негативно повлиять на тяжесть и течение заболевания, дальнейшее исследование было направлено на выявление клинико-лабораторных различий между случаями ОКИ с присутствием криптоспоридий и без них. В частности, было обнаружено, что при криптоспоридиозе наблюдается более выраженная лейкоцитарная реакция по сравнению с пациентами без криптоспоридий. Причиной такой реакции могло быть повышение на фоне инфицирования криптоспоридиями уровня интерферона γ и фактора некроза

Таблица 2. Характеристика детей с ОКИ при поступлении в стационар: сравнение групп пациентов с установленным криптоспориозом и ОКИ другой этиологии

Table 2. Characteristics of children with AI upon admission: a comparison of groups of patients with diagnosed cryptosporidiosis and AI of other aetiology

Показатели	Криптоспоридии(+) n = 28	Криптоспоридии(-) n = 79	p
Возраст, мес	19 (12; 36)	12 (11; 24)	0,139
Пол (девочки), абс. (%)	15 (53,6)	40 (50,6)	0,829
Число дефекаций, абс.	3 (2; 6)	4 (2; 7)	0,748
Температура тела, °C	38,8 (38,1; 39,4)	38,6 (37,9; 39,1)	0,410
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	13,0 (9,2; 16,0)	8,3 (6,1; 11,2)	0,001
СОЭ, мм/ч	8 (5; 10)	8 (5; 15)	0,461
Волнообразное течение ОКИ*, абс. (%)	3 (11)	7 (9)	0,722
Повторная госпитализация**, абс. (%)	1 (4)	3 (4)	1,000
Инфузионная терапия, абс. (%)	13 (46)	47 (59)	0,271
Назначение кишечных антисептиков, абс. (%)	19 (68)	63 (80)	0,206
Назначение антибиотиков, абс. (%)	21 (75)	39 (49)	0,026
Назначение противовирусных препаратов	10 (36)	41 (52)	0,187

Примечание. * — волнообразное течение ОКИ (повторное возникновение/усиление признаков ОКИ на фоне затухания острых проявлений инфекции в течение периода госпитализации — 14 сут); ** — повторная госпитализация (обращение в стационар в течение 2 мес после госпитализации по поводу ОКИ). ОКИ — острая кишечная инфекция, СОЭ — скорость оседания эритроцитов. *Note.* * — undulant course of OI (repetitive occurrence/aggravation of OI symptoms against the background of disappearance of acute infection manifestations during hospitalization — 14 days); ** — readmission (admission to a hospital within 2 months after OI hospitalization). OI — acute intestinal infection, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

опухли α [15], которые, как известно, являются мощными провоспалительными медиаторами и активируют механизмы врожденного иммунитета. Можно предположить, что высокий лейкоцитоз при ОКИ у пациентов в возрасте до 5 лет следует считать сигналом для врача о необходимости обследования на наличие криптоспоридий.

В исследование были включены пациенты, основным симптомом ОКИ у которых являлся частый водянистый стул. Причиной жидкого стула при криптоспориозе является изменение структуры ворсинок при инфицировании криптоспоридиями, снижение всасывательной поверхности кишечника и связанная с этим мальабсорбция [16]. Учитывая, что помимо криптоспоридий были обнаружены другие этиологические факторы, приводящие к развитию диареи, проводилось этиотропное лечение согласно поставленному диагнозу. Специфического лечения криптоспориоза (назначение противопрозоных препаратов) не проводилось, что связано с отсутствием в настоящее время зарегистрированных лекарственных препаратов, эффективных в отношении данного паразита. Для улучшения состояния пациентов с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, чаще требовалось назначение нескольких лекарственных средств, в частности антибактериальных и противовирусных препаратов. Возможно, назначение противопрозоного препарата, активного в отношении криптоспоридий, снизило бы необходимость назначения антибиотиков таким больным. С другой стороны, даже при отсутствии этиотропной терапии у 84% детей с криптоспоридиями клиническая картина ОКИ не сопровождалась волнообразным течением инфекции. Не исключено, что элиминация паразита происходила спонтанно. Однако криптоспоридии могли явиться причиной 1/3 случаев волнообразного течения и повторной госпитализации пациентов. В основе повторяющихся эпизодов диареи при криптоспориозе может лежать механизм образования тонкостенных ооцист с одним слоем

мембраны, способных к эксцистированию в организме одного хозяина и приводящих к аутоинфекции [17].

Ограничения исследования

В настоящее исследование были включены пациенты, имеющие характерные для криптоспориоза симптомы — частый водянистый стул, повышение температуры, слабость, снижение аппетита и/или рвоту. При учете лиц с ОКИ без указанных симптомов могут быть получены другие данные о распространенности криптоспориоза.

Криптоспоридии были идентифицированы в качестве единственного этиологического агента ОКИ у 2 детей. В остальных случаях вместе с криптоспоридиями регистрировались патогены бактериальной и вирусной природы. В этой ситуации сложно установить, что является основной причиной ОКИ. Косвенный вывод о том, что криптоспоридии осложняют течение ОКИ, можно сделать на основании данных о более частом назначении антибактериальных препаратов для излечения пациентов, положительных по криптоспориозу.

При профузной диарее, вызванной криптоспоридиями, концентрация ооцист достигает 10^9 /мл [18]. В таких количествах идентификация простейших не представляет затруднений. Сложнее определить их наличие при невысокой концентрации [19]. Используемый нами метод концентрирования ооцист криптоспоридий имеет порог чувствительности равный 10^3 /мл [20]. При количестве криптоспоридий ниже этого порогового значения результаты проведенного позднее микроскопирования могли быть оценены нами как отрицательные. Возможно, полученные нами данные о количестве криптоспориозоположительных пациентов ниже, чем это могло бы оказаться при использовании других методов детекции микроорганизмов. Также необходимо отметить, что метод окраски по Цилю-Нильсену может давать ложноотрицательные результаты из-за недоокрашивания

ооцист, которые могут не воспринимать краситель либо терять окраску при обесцвечивании кислотой [21], что также ведет к недоучету числа больных криптоспориозом. Идентификация окрашенных ооцист криптоспориоза не представляет затруднений благодаря характерной морфологической структуре [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в разных частях мира исследования показывают, что криптоспориоз является распространенной инфекцией раннего детского возраста. На территории Томской области рутинная диагностика данного паразитоза у больных с ОКИ не проводится. В нашем исследовании было показано, что ооцисты криптоспориоза выявляются у 26% детей, госпитализированных по поводу ОКИ. При высоких показателях лейкоцитоза у пациентов с частым водянистым стулом и повышением температуры тела необходимо проводить дополнительное исследование на наличие криптоспориоза. Полученные данные о широкой распространенности криптоспориоза у детей до 5 лет с признаками ОКИ делают актуальным поиск эффективных патогенетических методов лечения данного паразитоза.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Благодарим руководителя лаборатории паразитологических исследований Т. Н. Полторацкую за консуль-

тивную помощь при идентификации ооцист криптоспориоза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (договор № 14W01.17.3455-МД).

FINANCING SOURCE

The study has been carried out with the grant of the President of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists (Contract No. 14W01.17.3455-MD).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е. Г. Старикова <http://orcid.org/0000-0002-8899-0795>

Н. И. Шубина <http://orcid.org/0000-0003-4736-3370>

О. В. Воронкова <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Ю. В. Ковширина <http://orcid.org/0000-0001-6818-9792>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kelly P. Infectious diarrhea. *Medicine*. 2015;43(5):253–258. doi: 10.1016/j.mpmed.2015.02.005.
- Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966):430–440. doi: 10.1017/ice.2015.309.
- Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(1):12–20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46 Suppl 2:S81–122. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16.
- Thompson RC, Koh WH, Clode PI. Cryptosporidium — what is it? *Food and Waterborne Parasitology*. 2016;4:54–61. doi: 10.1016/j.fawpar.2016.08.004.
- GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):909–948. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1.
- Kotloff K, Nataro J, Blackwelder W, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382(9888):209–222. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2.
- Egorov A, Frost F, Muller T, et al. Serological evidence of Cryptosporidium infections in a Russian city and evaluation of risk factors for infections. *Ann Epidemiol*. 2004;14(2):129–136. doi: 10.1016/S1047-2797(03)00122-4.
- Лиханская Е.И., Пожалостина Л.В., Феклисова Л.В. Выявление криптоспориоза и характеристика микрофлоры кишечника у детей с острыми кишечными инфекциями // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2012. — № 5–1 — С. 63–67. [Likhanskaya EI, Pozhalostina LV, Feklisova LV, Bochkareva NM. Detection of Cryptosporidium and characterization of the intestinal microflora in children with acute intestinal infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(5–1):63–67. (In Russ).]
- Garcia LS, Bruckner DA, Brewer TC, Shimizu RY. Techniques for the recovery and identification of Cryptosporidium oocysts from stool specimens. *J Clin Microbiol*. 1983;18(1):185–190.
- Lima AA, Samie A, Guerrant RL. *Cryptosporidiosis*. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. Saunders; 2011. pp. 640–663. doi: 10.1016/b978-0-7020-3935-5.00094-x.
- Ajjampur SS, Rajendran P, Ramani S, et al. Closing the diarrhoea diagnostic gap in Indian children by the application of molecular techniques. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 11):1364–1368. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003319-0.
- Mor SM, Tzipori S. Cryptosporidiosis in children in Sub-Saharan Africa: a lingering challenge. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):915–921. doi: 10.1086/591539.
- Kollmann TR, Kampmann B, Mazmann SK, et al. Protecting the newborn and young infant from infectious disease: lessons from immune ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350–363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.
- Bouid B, Mead JR. Cryptosporidium parvum antigens induce mouse and human dendritic cells to generate Th1-enhancing cytokines. *Parasite Immunol*. 2012;34(10):473–485. doi: 10.1111/j.1365-3024.2012.01382.x.
- Bouid B, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. Cryptosporidium pathogenicity and virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1): 115–134. doi: 10.1128/CMR.00076-12.
- Tzipori S, Ward H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. *Microbes Infect*. 2002;4(10):1047–1058. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01629-5.
- Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR, DuPont HL. Cryptosporidium parvum: intensity of infection and oocyst excretion patterns in healthy volunteers. *J Infect Dis*. 1996;173(1):232–236. doi: 10.1093/infdis/173.1.232.
- Shirley DA, Moonah SN, Kotloff KL. Burden of disease from cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(5):555–563. doi: 10.1097/QCO.0b013e328357e569.
- Weber R, Bryan RT, Bishop HS, et al. Threshold of detection of Cryptosporidium oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1323–1327.
- Baxby D, Blundell N, Hart CA. The development and performance of a simple, sensitive method for the detection of Cryptosporidium oocysts in faeces. *J Hyg (Lond)*. 1984;93(2):317–323. doi: 10.1017/s0022172400064858.
- Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 31(1):e00025-17. doi: 10.1128/CMR.00025-17.

Д.Д. Ванькова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, М.А. Солошенко¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, А.В. Мамутова¹, М.Г. Рудницкая¹, Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹

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

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

Вакцинация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом до назначения терапии моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Ванькова Дарья Дмитриевна, аспирант ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: DD1201@mail.ru

Статья поступила: 26.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Обоснование. Инфекции являются основной причиной смерти пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. У взрослых пациентов с ревматоидным артритом смертность от респираторных инфекций в 2–5 раз выше, чем в популяции. Одним из частых инфекционных осложнений на фоне лечения тоцилизумабом — препаратом первого выбора для лечения системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) — является пневмония, течение которой отличают скудная клиническая картина, нормальные значения лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, С-реактивный белок) при выраженных изменениях в легких по данным компьютерной томографии. В случае развития острой респираторной инфекции у детей с системным ЮИА иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) отменяют. Часто это приводит к обострению основного заболевания и прогрессированию патологического процесса. В настоящее время в России вакцинация против пневмококковой инфекции не входит в стандарт ведения пациентов с ревматическими заболеваниями. Исследований по безопасности и эффективности вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) пациентов с сЮИА, получающих генно-инженерные биологические препараты, не проводилось. **Описание клинического случая.** В статье представлен опыт иммунизации 13-валентной ПКВ девочки в возрасте 9 лет, выполненной в ходе научного исследования по изучению эффективности и безопасности вакцинации среди детей с сЮИА перед назначением ГИБП тоцилизумаба. Вакцинация не вызвала ухудшения течения основного заболевания (1 мес), привела к снижению частоты случаев острых респираторных инфекций (с 4 до 1 раза в течение 6 мес до и после вакцинации), прекращению использования антибактериальных препаратов в течение 6 мес после вакцинации. **Заключение.** Показаны безопасность 13-валентной ПКВ у ребенка с сЮИА с последующим снижением частоты респираторных заболеваний, их осложнений, применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, тоцилизумаб, системный ювенильный идиопатический артрит, клинический случай.

(Для цитирования: Ванькова Д. Д., Алексеева Е. И., Солошенко М. А., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Рудницкая М. Г., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е. Вакцинация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом до назначения терапии моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 322–327. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1926)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа болезней неизвестной этиологии со сложным иммуноагрессивным механизмом развития и непрерывно прогрессирующим течением, приводящим к ранней инвалидизации [1]. Наиболее тяжело протекает системный вариант заболевания (сЮИА), для

которого типичен широкий спектр внесуставных проявлений — фебрильная лихорадка, эритематозная сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия [1, 2]. Большинство пациентов с сЮИА длительное время получают глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), что увеличивает риск развития инфекционных ослож-

нений [3]. В таких случаях иммунодепрессанты и ГИБП рекомендовано отменить [3, 4], однако такие действия чаще всего угрожают обострением основного заболевания и прогрессированием патологического процесса [5]. Более того, инфекционные осложнения являются основной причиной смерти у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Известно, например, что у взрослых пациентов с ревматоидным артритом смертность от респираторных инфекций в 2–5 раз выше, чем в популяции [6, 7].

Одной из наиболее частых причин респираторных инфекций у детей является пневмококк [7]. Для предупреждения развития пневмококковых инфекций эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют включить пневмококковые вакцины в программы иммунизации детей во всем мире [8]. Во многих странах рутинное применение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) существенно сократило число случаев осложнений инфекционных заболеваний, вызванных этим микроорганизмом [7, 9]. При этом пневмококковые вакцины считаются достаточно безопасными [7, 8]. В России вакцинация против пневмококковой инфекции не входит в стандарт ведения детей, страдающих сЮИА, однако в исследовании, выполненном учеными НМИЦ здоровья детей, были показаны высокие эффективность и безопасность именно такой иммунизации [10]. Тем не менее остается неизвестным, является ли вакцинация с применением ПКВ эффективной и безопасной у детей с сЮИА, получающих ГИБП.

Цель описания клинического случая — представление данных по эффективности и безопасности вакцина-

ции против пневмококковой инфекции ребенка в дебюте сЮИА до назначения биологической терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка П., возраст 9 лет, постоянно проживает в Ямало-Ненецком автономном округе. Госпитализирована в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей (Москва) 07.11.2017 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, распространенную пятнисто-папулезную сыпь, боль и припухлость голеностопных суставов.

Из анамнеза заболевания известно, что 19.10.2017 г. повышение температуры тела до 39,3°C сопровождалось распространенными полиморфными пятнисто-папулезными высыпаниями на коже. На фоне терапии антигистаминными средствами (какими — неизвестно, выписки нет) отмечалась кратковременная положительная динамика кожного процесса, однако с 30.10.2017 г. самочувствие ребенка ухудшилось: отмечены повышение температуры тела до 39,5°C, появление высыпаний на коже, артралгии, миалгии. Девочка госпитализирована в Салехардскую окружную клиническую больницу (30.10.2017 г.), был назначен преднизолон (доза неизвестна) с кратковременным положительным эффектом.

При обследовании в стационаре выявлены лейкоцитоз ($15,9 \times 10^9/\text{л}$ при норме до 11,5), анемия (гемоглобин 90 г/л при норме 120–145), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ; 56 мм/ч при норме до 20) и уровней (согласно записи участкового педиатра без уточнения значений показателей) С-реактивного белка

Daria D. Vankova¹, Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Margarita A. Soloshenko¹, Tatiana M. Dvoriakovskaia^{1, 2}, Ksenia B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Mariya G. Rudnitskaya¹, Nikolay A. Mayansky¹, Natal'ya E. Tkachenko¹

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

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

Experience of Vaccination of a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) with a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, prior to the Appointment of Therapy with Tocilizumab, an Anti-IL-6-Receptor Monoclonal Antibody

Background. Infections are the main cause of death for patients with autoimmune rheumatic diseases. In adult patients with rheumatoid arthritis (RA), mortality caused by respiratory infections is 2–5 times higher than in the population. One of the frequent infectious complications in the course of treatment with tocilizumab, the first-choice drug for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA), is pneumonia characterized by a poor clinical picture, normal values of laboratory indices of the disease activity (ESR, C-reactive protein) with pronounced changes in the lungs revealed by computed tomography. In case of acute respiratory infection in children with systemic JIA, immunosuppressants and genetically engineered biological preparations (GEBP) are discontinued. This often leads to an exacerbation of the underlying disease and the progression of a pathological process. At present, vaccination against pneumococcal infection in Russia is not included in the standard for managing patients with rheumatic diseases. Studies of the safety and efficacy of vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in patients with sJIA receiving genetically engineered biological preparations were not conducted. **Clinical Case Description.** The article shares the experience of vaccination of a girl aged 9 years with a 13-valent PCV that was conducted in the course of a scientific investigation, which studied the efficacy and safety of vaccination of children with systemic JIA prior to prescription of GEBP tocilizumab. Vaccination did not cause a deterioration in the course of the main disease (1 month), led to a reduction in the incidence of acute respiratory infections (from 4 to 1 time within 6 months before and after vaccination), and discontinuation of antibacterial drugs within 6 months after vaccination. **Conclusion.** The safety of a 13-valent PCV in a child with sJIA and a decrease of the incidence of respiratory diseases after vaccination, their complications, and the use of antibacterial drugs have been shown.

Key words: children, pneumococcal infection, vaccination, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, tocilizumab, systemic juvenile idiopathic arthritis, clinical case.

(**For citation:** Vankova Daria D., Alekseeva Ekaterina I., Soloshenko Margarita A., Dvoriakovskaia Tatiana M., Isaeva Ksenia B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Rudnitskaya Mariya G., Mayansky Nikolay A., Tkachenko Natal'ya E. Experience of Vaccination of a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) with a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, prior to the Appointment of Therapy with Tocilizumab, an Anti-IL-6-Receptor Monoclonal Antibody. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 322–327. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1926)

(СРБ) и антистрептолизина-О (АСЛО). В отделении девочка получала антибиотики (амоксциллин + клавулановая кислота в течение 10 сут, амикацин в течение 7 сут): на фоне терапии сохранялись ежедневные повышения температуры тела до фебрильных цифр, изменения в анализах крови (повышение СОЭ, СРБ).

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных самостоятельных родов. Масса при рождении 3200 г, длина тела 55 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Раннее развитие без особенностей. Профилактические прививки выполнялись в соответствии с национальным календарем. Перенесенные заболевания: 4 эпизода острой респираторной инфекции в предшествующие настоящему заболеванию 6 мес, из них в двух случаях с острым бронхитом, в лечении которых применялись антибактериальные препараты. Фебрильные судороги в анамнезе. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность без особенностей.

Физикальная диагностика

Объективно на момент госпитализации общее состояние тяжелое. Температура 37,6°C. Положение активное. Вес 24 кг. Рост стоя 133 см. Площадь поверхности тела 0,94 м². Состояние питания соответствует возрасту. Кожный покров бледный, сухой; имеется распространенная мелкопятнистая, линейная сыпь, на бедрах, в паховых областях и вокруг локтевых суставов — сливная. Слизистые оболочки чистые. Дужки зева не гиперемированы; миндалины чистые, без наложений. Подкожная клетчатка выражена достаточно, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система без видимых деформаций. Мышечный тонус удовлетворительный. Суставы: утренняя скованность до 30 мин, легкая припухлость, деформация и ограничение движений в голеностопных суставах. В остальных суставах без островоспалительных изменений, объем движений не ограничен. Энтезопатий, ригидности позвоночника нет. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Органы кровообращения: область сердца не изменена. Границы сердца не расширены. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Мягкий систолический шум с P_{max} на верхушке сердца, экстракардиально не проводится. Органы пищеварения: аппетит хороший. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Стул оформленный, регулярный. Мочеполовая система сформирована по женскому типу, дизурии нет. Нервная система: без видимой патологии. Органы чувств: видит, слышит.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины и данных анамнеза был заподозрен диагноз системного ювенильного идиопатического артрита.

Диагностические процедуры

По данным лабораторного обследования (от 08.11.2017 г.) выявлены повышение СОЭ (41 мм/ч), гипохромная анемия (гемоглобин 107 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты $16,1 \times 10^9$ /л), повышение уровня СРБ (66 мг/мл при норме до 5) и АСЛО (762 Ед/мл при норме < 200), ревматоидный фактор — отрицательный. В отделении проведены пункция костного мозга и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения гемобластозов, онкопатологии (исключены). По результатам молекулярно-генетического

обследования исключены аутовоспалительные синдромы. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости, почек и мочевыделительной системы патологии не выявлено. При эхокардиографическом исследовании патологии не выявлено.

Реакция на пробу Манту (от 10.11.2017 г.) — 17 мм (в норме — отрицательный), на Диаскинтест (от 10.11.2017 г.) — отрицательная. Девочка проконсультирована фтизиатром, поставлен диагноз: «Инфицирована микобактериями туберкулеза с гиперергической реакцией на туберкулин». Осмотрена офтальмологом — исключен увеит.

Клинический диагноз

На основании результатов проведенного обследования поставлен диагноз: «Системный ювенильный идиопатический артрит. Инфицирование микобактериями туберкулеза».

Дифференциальная диагностика

При постановке диагноза юношеского артрита с системным началом необходимо было исключить гемобластозы, острую крапивницу, онкопатологию, аутовоспалительные синдромы. В ревматологическом отделении проведен полный комплекс обследований для исключения вышеперечисленных заболеваний.

Медицинские вмешательства

Учитывая форму заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, высокие лабораторные показатели активности заболевания, было принято решение инициировать терапию ГИБП тоцилизумабом — моноклональным антителом к рецептору интерлейкина 6 (interleukin 6, IL6) — в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. С целью профилактики пневмококковой инфекции 17.11.2017 г. до начала биологической терапии ребенок был вакцинирован 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ). В тот же день отмечался подъем температуры тела до 38,7°C. В месте инъекции — гиперемия до 3 см в диаметре и отек мягкий тканей, которые сохранялись в течение 2 сут. При наблюдении в поствакцинальном периоде (в течение 1 мес; период отслеживания — 1 мес) общее состояние ребенка не изменилось, температура тела периодически повышалась до фебрильных цифр (без динамики по сравнению с довакцинальным периодом), высыпания не увеличивались, суставной синдром не вырос, артралгии усилились. Новых жалоб ребенок не предъявлял. При лабораторном обследовании через 3 и 14 сут лабораторные показатели активности заболевания не росли (табл. 1).

Ребенок проконсультирован фтизиатром, назначен превентивный курс химиотерапии изониазидом в дозе 250 мг/сут и пиразинамидом по 625 мг/сут в сочетании с витамином В₆ по 0,01 г 1 раз/сут и гепатопротектором в течение 3 мес.

Динамика и исходы

01.12.2017 г. была иницирована терапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг: введено внутривенно 200 мг, аллергических реакций не отмечено. На фоне терапии состояние ребенка значительно улучшилось: купировались лихорадка, артралгии, сыпь на теле исчезла, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (табл. 2). Инфицирование микобактериями туберкулеза клинически не проявлялось, курс терапии ребенок перенес

Таблица 1. Лабораторные показатели активности системного ювенильного идиопатического артрита пациентки П. до и после введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины

Table 1. Laboratory indices of sJIA activity before and after administration of a 13-valent PCV

Показатели	До вакцинации, 08.11.2017 г.	После вакцинации	
		20.11.2017 г.	01.12.2017 г.
Гемоглобин, г/л	107	100	109
СОЭ, мм/ч	41	36	24
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	16,1	8,3	12,3
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	451	350	353
СРБ, мг/мл	66,6	75,4	62,3
Ферритин, нг/мл	177,2	206,8	82,7

Примечание (здесь и в табл. 2, 3). СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note (here and in table 2, 3). СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

Таблица 2. Лабораторные показатели активности системного ювенильного идиопатического артрита пациентки П. на фоне терапии ингибитором IL6 тоцилизумабом

Table 2. Laboratory indices of sJIA activity in the course of therapy with tocilizumab, an IL-6 inhibitor

Показатели	До терапии, 20.11.2017 г.	На фоне терапии, через 14 сут после первой инфузии, 15.12.2017 г.
Гемоглобин, г/л	100	115
СОЭ, мм/ч	36	2
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,3	6,4
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	350	247
СРБ, мг/мл	75,4	< 1
Ферритин, нг/мл	206,3	34,7

Таблица 3. Динамика показателей лабораторной активности системного ювенильного идиопатического артрита у пациентки П., вакцинированной 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, на фоне биологической терапии тоцилизумабом

Table 3. Dynamics of laboratory indices of sJIA activity in a child vaccinated with a 13-valent PCV, in the course of biological therapy with tocilizumab

Показатели	До назначения терапии, 20.11.2017 г.	На фоне терапии (через 14 сут и 6 мес после первой инфузии)	
		15.12.2017 г.	04.05.2018 г.
Гемоглобин, г/л	100	111	124
СОЭ, мм/час	36	2	2
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,3	5,39	5,93
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	350	270	234
СРБ, мг/мл	75,37	< 1,00	< 1
Ферритин, нг/мл	206,3	32,35	24,76

хорошо, лабораторно проводился контроль безопасности терапии, контролировали показатели трансаминаз, креатинина, мочевины (все находились в пределах нормы).

19.12.17 г. девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии, назначенная терапия тоцилизумабом в режиме 1 раз в 2 нед была продолжена по месту жительства, препарат вводили регулярно. В течение последующих 6 мес состояние ребенка оставалось стабильным, обострений заболевания не зарегистрировано. Девочка перенесла острую респираторную инфек-

цию (1 эпизод), которая протекала в легкой форме, без осложнений, не потребовала назначения антибактериальной терапии. При плановой госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей от 03.05.2018 г. жалоб не предъявляла, температура тела за время госпитализации не повышалась, при осмотре кожный покров был чистым от высыпаний, суставной синдром — вне обострения. При обследовании лабораторные показатели активности заболевания — соответствовали нормальным значениям (табл. 3).

Прогноз

Учитывая отсутствие активных системных проявлений болезни в течение 6 мес после назначения терапии и необходимости в назначении глюкокортикостероидов системного действия, прогноз для жизни пациентки благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок поступил в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей через 20 сут с момента дебюта заболевания. Учитывая наличие длительной фебрильной лихорадки; распространенной пятнисто-папулезной, местами линейной, сыпи; артрита, артралгий, лабораторных признаков высокой активности заболевания (гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение СОЭ, СРБ) при отсутствии других причин (исключены гемобласты, онкопатология, аутовоспалительные синдромы), ребенку был поставлен диагноз «M08.2. Системный ювенильный идиопатический артрит (по классификации ILAR)». Принято решение инициировать терапию моноклональным антителом к рецептору IL6 тоцилизумабом, продемонстрировавшим, по результатам ряда исследований, высокую эффективность и безопасность у детей с сЮИА [4, 5, 11]. При сборе анамнеза было установлено, что до дебюта сЮИА девочка по 4 раза в год болела острыми респираторными инфекциями, которые часто протекали в осложненной форме (острые бронхиты) и требовали назначения антибактериальных препаратов (по 2 курса). Принимая во внимание высокий риск развития инфекций, а в связи с этим необходимость временной отмены препарата и опасность частых обострений основного заболевания у часто болеющего ребенка, перед началом биологической терапии тоцилизумабом было принято решение вакцинировать ребенка 13-валентной ПКВ против пневмококковой инфекции. Вакцина включает 13 пневмококковых полисахаридов, полученных из бактерий *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, конъюгированных с белком-носителем CRM197 и адсорбированных на алюминия фосфате [12]. Введение 13-валентной ПКВ стимулирует выработку антител к капсулярным полисахаридам *S. pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, вызываемых включенными в вакцину серотипами этого микроорганизма [13]. Вакцина включает серотипы *S. pneumoniae*, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции по всему миру [12, 13]. Эффективность вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмонии и острого среднего отита, была доказана в крупномасштабных клинических исследованиях [14].

Основанием для принятия решения о вакцинации пациентки П. явились данные исследований, которые подтверждают высокую эффективность и безопасность вакцинации против пневмококка [15]. В 35 центрах США было проведено двойное слепое в параллельных группах рандомизированное исследование (IV фаза), в которое включали пациентов с активным ревматоидным артритом, получавших метотрексат и тоцилизумаб [15]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу комбинированного лечения тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в течение 4 нед и метотрексатом ($n = 61$) и группу монотерапии метотрексатом в режиме одного введения 1 раз/нед ($n = 30$). На 3-й нед терапии была собрана сыворотка крови для измерения довакцинального уровня антител, после чего пациенты были вакцинированы ПКВ23. Спустя 5 нед сыворотку собирали с целью измерения уровня посывацинальных антител. В исследование был включен 91 пациент. Установлено,

что на 5-й нед после вакцинации 60 и 71% пациентов, находившихся на комбинированном лечении и монотерапии соответственно, ответили двукратным повышением уровня антител к серотипам 23-валентной ПКВ. Статистически значимых различий величины эффекта в группах не обнаружено: разница значений абсолютного риска составила 10,8% (95% доверительный интервал 33,7–12,0). Двое из 3 пациентов в группе комбинированной терапии, не ответивших на вакцинацию повышением титра антител, достигли защитных уровней к 8-й нед после вакцинации. В результате исследования были сделаны выводы, что кратковременное лечение, включавшее тоцилизумаб, существенно не меняет гуморальные реакции на 23-валентную пневмококковую вакцину.

В настоящее время во многих странах вакцинация больных ЮИА против пневмококка является обязательной [16–18]. У нашей пациентки вакцинация 13-валентной ПКВ продемонстрировала свою клиническую эффективность: при анализе заболеваемости в течение 6 мес после вакцинации частота случаев острых респираторных заболеваний снизилась, осложненных форм не отмечалось, антибактериальные препараты в лечении не применялись, в то время как до вакцинации ребенок относился к группе часто болеющих детей. Как следствие, ингибитор IL6 тоцилизумаб вводился регулярно, что обеспечило достижение клинко-лабораторной ремиссии основного заболевания. Наряду с высокой эффективностью представленный клинический пример демонстрирует хорошую переносимость и безопасность вакцины. Нежелательные реакции в виде гиперемии и легкого отека в месте инъекции отмечаются и у здоровых детей, вакцинированных 13-валентной ПКВ; обострения основного заболевания и его распространения в течение 6 мес после иммунизации не зарегистрировано. Высокая безопасность вакцинации нашей пациентки отражает результаты многолетних исследований, в которых показано, что вакцинация против пневмококка является эффективной и безопасной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что вакцинация против пневмококковой инфекции 13-валентной ПКВ пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом в дебюте заболевания не вызвала ухудшения общего состояния ребенка, не отмечалось новых жалоб и симптомов заболевания, лабораторные показатели активности заболевания не выросли. Вакцинация против пневмококковой инфекции обеспечила снижение частоты острых респираторных заболеваний с 4 эпизодов до 1 и, как следствие, частоты применения антибактериальных средств (случай инфекционного заболевания протекал без осложнений, хотя в анамнезе отмечались частые бронхиты).

Путем вакцинации против пневмококковой инфекции детей с системным ЮИА, получающих биологические препараты, планируется снизить частоту острых респираторных заболеваний и их бактериальных осложнений, частоту применения антибактериальных препаратов и, соответственно, частоту временной отмены терапии основного заболевания и его обострений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От отца пациентки получено письменное добровольное информированное согласие (от 03.05.2018 г.) на публикацию результатов ее обследования и лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

Н. А. Маянский — чтение лекций для компаний Pfizer и GlaxoSmithKline.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alekseeva — receiving research funding from pharmaceutical companies Roche, Abbott, Pfizer, Novartis.

Tatiana M. Dvoriakovskaia — receiving research funding from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

Ksenia B. Isaeva — receiving research funding from pharmaceutical companies Roche, Novartis.

Nikolay A. Mayanskiy — receiving research funding and fees for being a speaker from pharmaceutical companies Pfizer and GlaxoSmithKline.

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

ORCID

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. / Под общей ред. Баранова А.А. — М.: ВЕДИ; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenilnyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1 — С. 78–94. [Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current pediatrics*. 2015;14(1):78–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
3. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
4. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A review of recent advances using tocilizumab in the treatment of rheumatic diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):21–42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x.
5. 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.
6. Rakoczi E, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
7. who.int [интернет]. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция. [Immunization, Vaccines and Biologicals. Pneumococcal disease. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/>. Ссылка активна на 21.06.2018.
8. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol*. 2001;28(12):2737–2743.
9. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849–1857. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::aid-anr22>3.0.co;2-f.
10. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В., и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей

- с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6 — С. 493–501. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Denisova RV, et al. Immunization with a pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a prospective study. *Current pediatrics*. 2017;16(6):493–501. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
11. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1 — С. 37–56. [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Current pediatrics*. 2013;12(1):37–56. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i1.557.
12. Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2 — С. 44–47. [Tatochenko VK, Namazova-Baranova LS. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Current pediatrics*. 2012;11(2):44–47. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i2.209.
13. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):485–489. doi: 10.1097/01.inf.0000129685.04847.94.
14. chemeurope.com [Internet]. Pneumococcal conjugate vaccine [cited 2017 Jul 29]. Available from: http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Pneumococcal_conjugate_vaccine.html.
15. Bingham CO, 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
16. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1341–1348. doi: 10.1056/NEJMoa035060.
17. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabollevaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
18. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):100–121. doi: 10.1086/313608.

Р.В. Денисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, М.А. Солошенко¹, А.В. Мамутова¹,
К.Б. Исаева¹, А.Н. Фетисова¹

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

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

Переключение на второй ингибитор TNF α у пациента с тяжелым течением юношеского полиартрита: клинический случай

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент 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: 15.08.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Обоснование. Недостаточная эффективность или непереносимость первого ингибитора фактора некроза опухоли α (TNF α) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) является показанием для назначения второго ингибитора. Голимумаб — новый блокатор TNF α , зарегистрированный для лечения ЮИА по детским показаниям.

Описание клинического случая. В раннем возрасте у пациента дебютировал полиартикулярный вариант ЮИА. В связи с агрессивным и быстро прогрессирующим течением, неэффективностью терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом и глюкокортикостероидами для внутрисуставного введения пациенту был назначен инфликсимаб с положительным эффектом. В последующем у пациента развилась вторичная резистентность к инфликсимабу, рецидивировали воспалительные изменения в суставах, ввиду чего был назначен второй ингибитор TNF α — голимумаб. На фоне терапии у пациента купировались боль и признаки артрита, увеличился объем движений в пораженных суставах. Через год терапии была констатирована ремиссия ЮИА. При этом ребенку не потребовалось назначения глюкокортикостероидов для перорального приема. Длительность ремиссии суставного синдрома составила 5 лет. Нежелательные явления были несерьезными и не являлись основанием для отмены препарата. **Заключение.** Переключение на второй ингибитор TNF α голимумаб было эффективным у пациента с вторичной резистентностью к первому ингибитору TNF α .

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, голимумаб, инфликсимаб.

(Для цитирования: Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Солошенко М.А., Мамутова А.В., Исаева К.Б., Фетисова А.Н. Переключение на второй ингибитор TNF α у пациента с тяжелым течением юношеского полиартрита: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 328–332. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1927)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) входит в группу заболеваний, характеризующую хроническим иммуноагрессивным поражением суставов неизвестной этиологии у детей в возрасте до 16 лет [1]. Препаратами первой линии для лечения полиартикулярного варианта ЮИА являются нестероидные противовоспалительные средства в сочетании с метотрексатом, при недостаточной эффективности или непереносимости которого показано назначение генно-инженерных биологических препаратов [2, 3]. Полиартикулярный ЮИА является одним из самых тяжелых вариантов болезни, который характеризуется агрессивным, быстро прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации больных без адекватной иммуноподавляющей терапии [4]. Генно-инженерными биологическими препаратами первого выбора для лечения полиартикулярного ЮИА являются ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α этанерцепт и адалимумаб, а также ингибитор интерлейкина 6 тоцилизумаб и блокатор костимуляции Т лимфоцитов абатацепт. В Российской

Федерации для лечения полиартрита у детей в сентябре 2017 г. был зарегистрирован новый ингибитор TNF α — голимумаб.

Голимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к TNF α для подкожного или внутривенного введения. Эффективность и безопасность терапии голимумабом была доказана в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом [5], у взрослых пациентов с псориатическим артритом [5], анкилозирующим спондилитом [5] и язвенным колитом [6]. Среди больных полиартикулярным ЮИА с недостаточным эффектом от терапии метотрексатом проводилось международное клиническое исследование эффективности и безопасности голимумаба при подкожном введении с изучением фармакокинетических свойств препарата [7, 8].

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность переключения на второй блокатор TNF α — голимумаб — у пациента с агрессивным течением полиартрита и развитием вторичной резистентности к первому ингибитору TNF α .

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент И., возраст 16 лет 7 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва; далее НМИЦ здоровья детей) с января 2008 г. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3510 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 8/8 баллов. Из родильного дома мальчик был выписан на 4-е сут жизни. До возраста 7 мес ребенок находился на грудном, далее — на смешанном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по Национальному календарю до 2 лет жизни включительно. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Наследственный анамнез по ревматическим заболеваниям не отягощен.

Мальчик заболел в сентябре 2007 г. в возрасте 6,5 лет, когда после перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и припухлость в области коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; ребенок отказывался ходить. По месту жительства пациент был проконсультирован ревматологом и госпитализирован в стационар с диагнозом «Юношеский полиартрит». В клиническом анализе крови выявлены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч (норма до 20), гипохромная анемия (Hb 95 г/л при норме > 110), лейкоцитоз (число лейкоцитов $14,5 \times 10^9/\text{л}$ при норме $5,2\text{--}10,8$). В стационаре мальчик получал нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия, антибиотик цефтриаксон, компрессы с диметилсульфоксидом на пораженные суставы. Эффекта от терапии не было. Ребенку подтвержден диагноз ювенильного полиартрита, назначена терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед внутримышечно ($15 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела) и проведены пункции коленных суставов с введением бетаметазона. На фоне лечения уменьшились воспалительные изменения, восстановился объем движений в коленных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности.

Однако улучшение было кратковременным. Уже в декабре 2007 г. у мальчика вновь появились островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных и мелких суставах кистей и стоп, утренняя скованность длительностью более 3 ч. В связи с отсутствием эффекта от терапии пациент был направлен в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Впервые в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей мальчик поступил в январе 2008 г. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет генерализованного суставного синдрома. При физикальном обследовании выявлены экссудативные изменения, боль и ограничение движений в коленных, голеностопных, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей и стоп; болезненность и нарушение функции в локтевых, плечевых и тазобедренных суставах. Мальчик практически не ходил, не мог сесть на корточки, собрать пальцы в кулак; в коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Ребенок самостоятельно себя не обслуживал; длительность утренней скованности составляла более 180 мин.

В клиническом анализе крови выявлены гипохромная анемия (Hb 98 г/л), умеренный лейкоцитоз (число лейкоцитов $14,8 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитоз (число тромбоцитов $549 \times 10^9/\text{л}$ при норме 170–380), повышение СОЭ до 65 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 48 мг/л (норма — до 5 мг/л). Ревматоидный и антинуклеарный фактор — отрицательные. Мальчик был в срочном порядке проконсультирован офтальмологом: признаков течения ревматоидного увеита не выявлено. При рентгенологическом исследовании суставов обнаружены сужение суставных щелей, единичные эрозии и околосуставной остеопороз. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования был установлен диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору (МКБ-10: M08.3)», по классификации ILAR: «Ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный» [1].

У пациента имелись показания для назначения генно-инженерных биологических препаратов, поскольку была зарегистрирована резистентность к повторно назначенным

Rina V. Denisova¹, Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Margarita A. Soloshenko¹, Anna V. Mamutova¹, Kseniya B. Isayeva¹, Anna N. Fetisova¹

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

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

Switching to a Second TNF- α Inhibitor in a Patient with Severe Juvenile Polyarthritis: A Clinical Case

Background. Insufficient efficacy or intolerance of the first TNF- α inhibitor in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an indication for the appointment of a second inhibitor. Golimumab is a new TNF- α inhibitor registered for treating JIA under pediatric indications.

Clinical Case Description. At an early age, the patient had an onset of polyarticular JIA. Due to the aggressive and rapidly progressive course, failure of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate and glucocorticosteroids for intra-articular administration, infliximab was prescribed to the patient, with a positive effect. Subsequently, the patient developed a secondary resistance to infliximab, inflammatory changes in the joints relapsed; thus, a second TNF- α inhibitor (golimumab) was prescribed. In the course of therapy, pain and signs of arthritis in the patient were reversed, and the range of motion in the affected joints increased. After one year of therapy, JIA remission was ascertained. At the same time, the child was not administered oral glucocorticosteroids. The duration of remission of the joint syndrome was 5 years. Adverse events were not serious and did not constitute a basis for drug discontinuation. **Conclusion.** Switching to a second TNF- α inhibitor (golimumab) was effective in a patient with a secondary resistance to the first TNF- α inhibitor.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological preparations, golimumab, infliximab.

(For citation: Denisova Rina V., Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Soloshenko Margarita A., Mamutova Anna V., Isayeva Kseniya B., Fetisova Anna N. Switching to a Second TNF- α Inhibitor in a Patient with Severe Juvenile Polyarthritis: A Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 328–332. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1927)

глюкокортикостероидам и метотрексату, что привело к быстрому прогрессированию суставного синдрома, развитию костно-хрящевой деструкции и выраженной функциональной недостаточности. Выбор был сделан в пользу инфликсимаба, т.к. другие ингибиторы TNF α в России зарегистрированы не были. Учитывая риск развития туберкулезной инфекции, были проведены компьютерная томография органов грудной полости и кожные туберкулиновые тесты. Признаков туберкулезного процесса не обнаружено.

Было получено информированное согласие родителей пациента и одобрение Локального независимого этического комитета на назначение данного препарата. Инфликсимаб вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг на введение по схеме 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. Аллергической реакции на препарат не зарегистрировано. Мальчик продолжал получать метотрексат в дозе 15 мг/м² в неделю. Уже после первого введения значительно уменьшились выраженность болевого синдрома и утренней скованности; воспалительные изменения купировались в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах, уменьшились — в межфаланговых суставах кистей и стоп. По данным лабораторных исследований, показатель СОЭ снизился до 22 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до 5,8 мг/л. Мальчик вновь начал ходить. После третьей инфузии инфликсимаба ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства под контролем педиатра, ревматолога и офтальмолога. По данным медицинской документации, через 6 мес от начала лечения инфликсимабом была достигнута стадия неактивной болезни. Ремиссия болезни сохранялась до весны 2012 г.

В июне 2012 г., несмотря на регулярную терапию инфликсимабом и метотрексатом, у пациента вновь появились воспалительные изменения и ограничение движений в суставах; длительность утренней скованности увеличилась до 4 ч. В июле 2012 г. мальчик в срочном порядке был госпитализирован в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей. У пациента при осмотре выявлен генерализованный суставной синдром с поражением крупных и мелких суставов, выраженным болевым синдромом и ограничением движений в них (рис. 1, А–В). Из-за воспалительных изменений в суставах и длительной утренней скованности у пациента отмечалось ограничение способности к самообслуживанию.

В клиническом анализе крови при поступлении: концентрация гемоглобина 113 г/л, число лейкоцитов $9,2 \times 10^9$ /л, число тромбоцитов 324×10^9 /л; отмечалось повышение СОЭ до 65 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточного уровня СРБ до 37,5 мг/л; тесты на ревматоидный и антинуклеарный фактор — отрицательные (табл.). Наличие у пациента

обострения заболевания (воспалительные изменения в суставах, длительная утренняя скованность, выраженный болевой синдром, нарушение функции суставов и высокие лабораторные показатели активности) свидетельствовало о развитии вторичной резистентности к терапии инфликсимабом и метотрексатом. Пациенту была показана коррекция терапии, а именно переключение на второй ингибитор TNF α .

На этот момент в отделении проводился набор в клиническое исследование эффективности и безопасности голимумаба у детей с полиартикулярным ЮИА. Родителями и пациентом было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Первые 16 нед все пациенты получали терапию голимумабом в дозе 30 мг/м² подкожно 1 раз в 4 нед. На 16-й нед проводилась оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [9]. Пациентов, у которых было достигнуто как минимум 30% улучшение, рандомизировали в двойную слепую плацебоконтролируемую фазу исследования. После первой инъекции препарата у пациента значительно уменьшились выраженность болевого синдрома и воспалительные изменения в суставах. На 16-й нед терапии было достигнуто 90% улучшение по критериям АКР_{педи}, и пациент был рандомизирован во II фазу исследования, где был рандомизирован в основную группу и продолжил терапию голимумабом в прежней дозе (информация получена после завершения клинического исследования). Нежелательные явления после введения голимумаба на протяжении всего периода терапии не зарегистрированы. В течение года пациент продолжал терапию голимумабом и метотрексатом. Обострений заболевания во время участия в исследовании не зарегистрировано. К 48-й нед терапии у пациента сохранялась ремиссия болезни и 100% улучшение по критериям АКР_{педи} (см. табл. и рис. 2, А–В). После окончания исследования, в июле 2013 г., пациент продолжил терапию метотрексатом. До настоящего времени мальчик ежегодного госпитализируется в НМИЦ здоровья детей для обследования и контроля эффективности и безопасности терапии. Во время последней госпитализации весной 2018 г. при осмотре у пациента отсутствовали воспалительные изменения в суставах, утренняя скованность, болевой синдром и ограничение движений в суставах.

Таким образом, через 6 мес терапии голимумабом у пациента была зарегистрирована стадия неактивной болезни [8]. Лекарственная ремиссия болезни у нашего пациента сохраняется уже в течение 5 лет, о чем свидетельствуют отсутствие увеита, утренней скованности, суставов с активным артритом, а также нормальные лабораторные показатели активности болезни (см. табл.)

Рис. 1. Воспалительные изменения в коленных суставах (А), межфаланговых суставах кистей (Б), голеностопных суставах (В)
Fig. 1. Inflammatory changes in the knee joints (А), interphalangeal joints of the hands (Б), ankle joints (В)



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациента с полиартикулярным ЮИА на фоне терапии голимумабом

Table. Dynamics of clinical and laboratory indicators of the disease activity in a patient with polyarticular JIA in the course of golimumab therapy

Показатель	До введения голимумаба	На фоне терапии голимумабом, нед								
		16	20	24	28	32	36	40	44	48
Длительность утренней скованности, мин	120	20	0	0	0	0	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч	65	12	10	8	15	10	8	6	2	5
СРБ, мг/л (0–5)	37,5	4	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5	4,1	4,3	4,5	4,7	5,1	4,9	5,3	5,5	4,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	324	286	276	321	274	225	301	297	326	259
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,2	7,4	5,9	7,5	6,9	7,8	8,6	9,2	5,6	7,3
Гемоглобин, г/л	113	122	134	128	131	128	134	126	127	132
Индекс ФН, CHAQ (0–3 балла)	0,875	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оценка активности болезни врачом (по ВАШ, 0–100 баллов)	57	14	2	4	3	2	0	0	0	0
Оценка активности болезни родителем (по ВАШ, 0–100 баллов)	50	24	9	8	13	10	8	3	5	1
АКР _{педи} (0–100%)	-	90	100	100	100	100	100	100	100	100
Стадия неактивной болезни	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФН — функциональная недостаточность, CHAQ (от Childhood health assessment questionnaire) — опросник для оценки состояния здоровья детей, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

Note. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ФН — functional deficiency, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire, ВАШ — visual analogue scale, АКР_{педи} — pediatric criteria of the American College of Rheumatology.

Рис. 2. Отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах (А), межфаланговых суставах кистей (Б), голеностопных суставах (В)

Fig. 2. Absence of inflammatory changes in the knee joints (A), interphalangeal joints of the hands (Б), ankle joints (B)



[8]. С момента назначения голимумаба частота острых респираторных инфекций у пациента не превышала 2 раз в год. Местных аллергических реакций на введение препарата родители ребенка не отмечали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования голимумаба для подкожного введения в дозе 30 мг/м² каждые 4 нед у детей с полиартикулярным ЮИА во время I открытой фазы исследования продемонстрировали высокую эффективность в достижении быстрого клинически значимого эффекта. Согласно результатам исследования,

после трех инъекций препарата стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 59/173 (34,1%) пациентов [7]. Важно отметить, что в этом исследовании не удалось обнаружить разницу в числе обострений между группами, получающими плацебо или голимумаб (первичная конечная точка исследования) во время второй слепой фазы исследования. Это было связано с тем, что достигнутый во время первой фазы исследования эффект терапии сохранился и после рандомизации в двойной слепой фазе исследования. Таким образом, при планировании дизайна не был учтен длительный (12 сут) период полувыведения голимумаба. Другой причиной

может быть эффект терапии метотрексатом, хотя в других подобных исследованиях различия по числу обострений болезни в слепой фазе исследований были [10–13].

В исследовании с голимумабом был проведен анализ зависимости числа обострений заболевания в различных группах от исходного уровня СРБ. Показано, что после рандомизации в группе голимумаба в отличие от группы плацебо прогностическая значимость СРБ в отношении риска обострения заболевания не была подтверждена. Обострение заболевания в группе голимумаба наблюдалось у значительно меньшей доли пациентов с повышенным уровнем СРБ (около 40%) в сравнении с группой плацебо (около 80%) [7].

Отдельно необходимо отметить, что, по данным исследования Н. Brunner и соавт. [7], фармакокинетика и иммуногенность голимумаба соответствуют таковым у взрослых пациентов. Кроме того, профиль безопасности голимумаба соответствует профилю безопасности у взрослых пациентов и профилю безопасности ингибиторов TNF α в целом [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует эффективность и безопасность назначения второго ингибитора TNF α — голимумаба — пациенту с полиартикулярным ЮИА. Результаты проведенного клинического исследования, несмотря на отсутствие достижения конечных точек, после дополнительного анализа позволили зарегистрировать препарат по детским показаниям у детей с массой тела более 40 кг. В мире в настоящее время проводится клиническое исследование голимумаба для внутривенного введения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

- Родителями пациента и самим пациентом было подписано информированное согласие на участие в кли-

ническом исследовании и публикацию его результатов в июне 2012 г.

- От пациента и его родителей получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию, в июне 2012 г.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Merck.

FINANCING SOURCE

The article has been sponsored by Merck.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

К. Б. Исаева — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Novartis.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Rina V. Denisova — obtaining research funding from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Kseniya B. Isayeva — obtaining research funding from Roche, Novartis.

Anna V. Mamutova, Anna N. Fetisova, Margarita A. Soloshenko confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>
М. А. Солошенко <http://orcid.org/0000-0002-6150-0880>
Р. В. Денисова <https://orcid.org/0000-0002-1317-991>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
- 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.
- Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):290–300. doi: 10.1038/nrrheum.2014.212.
- Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ювенильный артрит. / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 120 с. [Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Detskaya revmatologiya. Yuvenil'nyi artrit. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Peditr; 2013. 120 p. (In Russ).]
- Frampton JE. Golimumab: a review in inflammatory arthritis. *BioDrugs*. 2017;31(3):263–274. doi: 10.1007/s40259-017-0217-6.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96–109. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.
- Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):21–29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.

- Кучинская Е.М., Костик М.М., Снегирева Л.С., и др. Эффективность применения препарата голимумаб у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита // *Педиатр*. — 2014. — Т. 5. — № 4 — С. 48–52. [Kuchinskaya EM, Kostik MM, Snegireva LS, et al. Efficacy of golimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr*. 2014;5(4):48–52. (In Russ).]
- 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.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–391. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8.

С.А. Хмилевская¹, Г.Н. Маслякова¹, Н.И. Зрячкин¹, О.А. Макарова¹, М.М. Базалицкий², Т.В. Елизарова¹

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

² Энгельсская детская клиническая больница, Энгельс, Российская Федерация

Ангиодисплазия в сочетании с аплазией тимуса у ребенка первого года жизни: редкий клинический случай

Контактная информация:

Хмилевская Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Института дополнительного профессионального образования Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, e-mail: hmils@mail.ru

Статья поступила: 13.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Обоснование. Распространенность врожденных пороков развития сосудов, или ангиодисплазий, колеблется от 1:50 000 до 1:5 000 000. Врожденные ангиодисплазии являются следствием нарушения образования и развития сосудистой системы в эмбриогенезе. Этиология ангиодисплазий остается малоизученной, а диагностика в ряде случаев сопряжена со значительными трудностями. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение редкого случая сочетанного порока развития сосудов и аплазии вилочковой железы у ребенка женского пола первого года жизни. Ангиодисплазия включала синдром врожденной генерализованной флебэктазии (синоним: врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа) в сочетании со множественными сосудистыми мальформациями с преимущественным поражением сосудов головного мозга, легких, сердца, почек и брыжейки. Клинически заболевание характеризовалось генерализованным изменением кожного покрова в виде сетчатого ливедо, сопровождалось тяжелой пневмонией, стойким мочевым синдромом, неврологической симптоматикой (судорожные приступы, двигательные нарушения), а также прогрессирующей сердечной недостаточностью. Диагноз подтвержден в ходе патологоанатомического исследования. **Заключение.** Представленный случай позволяет расширить представления о многообразии клинических проявлений врожденных ангиодисплазий, а также возможных их сочетаниях с другими пороками развития.

Ключевые слова: ангиодисплазия, врожденная генерализованная флебэктазия, аплазия вилочковой железы, клинический случай.

(Для цитирования: Хмилевская С.А., Маслякова Г.Н., Зрячкин Н.И., Макарова О.А., Базалицкий М.М., Елизарова Т.В. Ангиодисплазия в сочетании с аплазией тимуса у ребенка первого года жизни: редкий клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 333–340. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1928)

Svetlana A. Hmilevskaya¹, Galina N. Masljakowa¹, Nikolai I. Zryachkin¹, Olga A. Makarowa¹, Mikhail M. Bazalitsky², Tatiana V. Elizarova¹

¹ Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

² Engels Children's Clinical Hospital, Engels, Saratov Region, Russian Federation

Angiodysplasia Combined with Thymic Aplasia in an Infant: A Rare Clinical Case

Background. The prevalence of congenital malformations of the vessels or angiodysplasia ranges from 1:50,000 to 1:5,000,000. Congenital angiodysplasia is a consequence of impaired formation and development of the vascular system in embryogenesis. The aetiology of angiodysplasia remains poorly studied, and the diagnosis involves significant difficulties in some cases. **Clinical Case Description.** The observation of a rare case of a combined malformation of vessels and thymic aplasia in a female infant is presented. Angiodysplasia included the syndrome of congenital generalised phlebectasia (synonym: congenital telangiectatic marbled skin) combined with multiple vascular malformations with predominant vascular lesions of the brain, lungs, heart, kidneys, and mesentery. Clinically, the disease was characterised by a generalised change in the skin in the form of livedo reticularis accompanied by the development of severe pneumonia, persistent urinary syndrome, neurological symptoms (convulsive seizures, motor disorders), and progressive heart failure. The diagnosis was confirmed in the course of a pathological study. **Conclusion.** The presented case allows expanding the notion of the variety of clinical manifestations of congenital angiodysplasia, as well as its possible combinations with other malformations.

Key words: angiodysplasia, congenital generalised phlebectasia, thymic aplasia, clinical case.

(For citation: Hmilevskaya Svetlana A., Masljakowa Galina N., Zryachkin Nikolai I., Makarowa Olga A., Bazalitsky Mikhail M., Elizarova Tatiana V. Angiodysplasia Combined with Thymic Aplasia in an Infant: A Rare Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (4): 333–340. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1928)

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные пороки развития сосудов, или ангиодисплазии (сосудистые мальформации), являются следствием нарушения образования и развития сосудистой системы в эмбриогенезе [1–3]. Распространенность данных пороков колеблется от 1:50 000 до 1:5 000 000 случаев [4, 5]. Этиология ангиодисплазий остается невыясненной и малоизученной [1]. Предполагается, что тератогенные факторы воздействуют на формирование сосудов именно на ранних этапах эмбриогенеза. К ним можно отнести не только вирусные инфекции у беременной, но и воздействие токсических веществ в начальном периоде беременности [5]. Для ряда ангиодисплазий характерно наличие мутаций в генах *RASA 1*, *PTEN*, а также в генах, кодирующих активин-рецепторную киназу-1 (*ACVRL1*), эндоглин (*ENG*), трансформирующий фактор роста (*TGF*) [6].

Врожденные ангиодисплазии могут доминировать в какой-то одной сосудистой системе (например, венозная мальформация) или затрагивать до трех сосудистых систем одновременно (гемолимфатическая мальформация с вовлечением артериальной, венозной и лимфатической систем) [7]. Образующиеся при этом различные сосудистые аномалии могут вызывать нарушения местной и/или общей гемодинамики [6].

С целью ознакомления с редкой сосудистой патологией представляем клинический случай ангиодисплазии у ребенка первого года жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка К., возраст 2 мес 26 сут, доставлена в приемное отделение детской клинической больницы на вторые сутки заболевания бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на заложенность носа, кашель, одышку, повышение температуры тела до 38,5°C, снижение аппетита.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности диамниотической монохориальной двойней, протекавшей на фоне трихомонадного кольпита на 22-й нед, угрозы прерывания на 33–34-й нед гестации и глюкозурии беременной. Матери 22 года. Первая беременность у женщины закончилась выкидышем в 9 нед гестации (причина неизвестна). Роды первые, преждевременные, самопроизвольные, при сроке гестации 36 нед. Девочка родилась первой из двойни, в состоянии интранатальной асфиксии легкой степени, с оценкой по шкале Апгар 7 баллов на 1-й и 5-й мин. Масса при рождении 2000 г, длина тела 45 см, окружность головы 33 см, окружность груди 31 см. После рождения ребенок в течение 1 мес находился на лечении в перинатальном центре в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных. Тяжесть состояния определялась преимущественно неврологической симптоматикой. По данным *нейросонографии* — перивентрикулярная ишемия, внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени справа; *доплероэхокардиографии* — открытое овальное окно (0,5 см, лево-правый шунт гемодинамически незначимый). Была диагностирована врожденная пневмония.

Проводилась интенсивная терапия (подробная информация, в том числе о характере и сроках респираторной поддержки, в медицинской документации ребенка отсутствует). В дальнейшем девочка получала лечение в условиях отделения патологии новорожденных детской клинической больницы и в возрасте 1,5 мес была выписана домой под наблюдение педиатра с диагнозом «Гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, постгеморрагическая вентрикуломегалия. Анемия недоношенных».

Рис. 1. Больная К. в возрасте 2 мес (справа) с сестрой (слева)
Fig. 1. Patient K. at the age of 2 months (right) with her sister (left)



С рождения обращала на себя внимание выраженная мраморность всего кожного покрова кожи, усиливающаяся при беспокойстве, которая в динамике не уменьшалась. На амбулаторном этапе девочка состояла на учете у невролога с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия», получила курс реабилитационного лечения. Других отклонений в состоянии здоровья ребенка (в том числе дизурии, уменьшения числа мочеиспусканий, отеков) ни врач, ни родители не отмечали. Прибавка массы тела с рождения и до госпитализации в детскую клиническую больницу в возрасте 2 мес 26 сут составила 1600 г. Второй ребенок из двойни относительно здоров (рис. 1).

Физикальная диагностика

При поступлении в инфекционное отделение состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое, обусловленное проявлениями острой респираторной инфекции (лихорадка, заложенность носа, гиперемия ротоглотки), осложненной бронхообструктивным синдромом. В приемном отделении отмечены бледность и выраженный сосудистый рисунок кожи. При физикальном обследовании размеры печени и селезенки не увеличены, границы сердца в пределах возрастной нормы. Частота сердечных сокращений 142/мин. В легких перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации умеренное количество сухих свистящих хрипов. При беспокойстве одышка экспираторного характера до 48–55 дыхательных движений в минуту с незначительным втяжением уступчивых мест грудной клетки, периферическая кислородная сатурация (SpO_2) 94–95%. Стул кашицеобразный 2 раза за предшествующие сутки без патологических примесей. Дизурии нет.

Предварительный диагноз

Учитывая данные анамнеза и физикального обследования, был установлен следующий диагноз.

Основное заболевание: «Острый ринофарингит. Обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 1-й степени».

Фоновое состояние: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующие заболевания: «Энцефалопатия перинатальная: синдром двигательных нарушений. Анемия недоношенных».

Динамика и исходы

При поступлении в инфекционное отделение в общем анализе крови незначительный лейкоцитоз ($16,1 \times 10^9$ /л; норма 5–15) при общем количестве нейтрофильных гранулоцитов $8,5 \times 10^9$ /л (норма от 1,0 до 8,5), палочкоядерных гранулоцитов 2% (норма 1–5), сегментоядерных — 51% (норма 32–35); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 12 мм/ч (норма до 10). Выявлены признаки анемии легкой степени: эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л (норма

> 3,8), гемоглобин — 107 г/л (норма > 110). Уровень С-реактивного белка повышен до 56 мг/л (норма 0–5). В день поступления выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Признаков очаговой и инфильтративной патологии легких не выявлено. В первые сутки проведен иммунохроматографический экспресс-тест на вирусы гриппа А и В — результат отрицательный, антитела к респираторно-синцитиальному вирусу не обнаружены.

При исследовании мочи (на 2-е сут) выявлена протеинурия 7,125 г/л (норма до 0,033), эритроцитурия 50–60 в поле зрения (норма 1–3), скопления до 100 в виде свежих и выщелоченных эритроцитов. Видимые отеки, нарушения диуреза и изменения уровней мочевины и креатинина крови отсутствовали. При ультразвуковом исследовании почек на вторые сутки видимой патологии не выявлено. Рассматривали возможность инфантильного нефротического синдрома.

Ребенок с первых суток пребывания в инфекционном отделении получал антибактериальную (цефотаксим по 100 мг/кг парентерально), противовирусную (интерферон $\alpha 2b$ ректально), бронхолитическую (ипратропия бромид + фенотерол ингаляционно; теofilлин внутривенно), гормональную (преднизолон внутривенно по 2 мг/кг в сутки), а также симптоматическую терапию. Была назначена оксигенотерапия через маску под контролем уровня сатурации. Осуществлялся динамический контроль показателей кислотно-основного состояния с соответствующей их коррекцией.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, отмечалось нарастание признаков дыхательной недостаточности, расстройств микроциркуляции, изменений показателей периферической крови (лейкоцитоз до $21,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилез до $9,5 \times 10^9$ /л, СОЭ до 36 мм/ч). Через 48 ч после госпитализации в инфекционное отделение больная была переведена в ОРИТ. При повторном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (на 3-и сут) отмечены усиление и деформация легочного рисунка в базальных и прикорневых отделах с обеих сторон. Очаговые и инфильтративные изменения в легких отсутствовали. Тень средостения не расширена. Кардиоторакальный индекс 0,55 (норма 0,55–0,58).

Состояние ребенка было расценено как очень тяжелое за счет неврологической симптоматики и дыхательной недостаточности. Сохранялись бледность и мраморность кожного покрова по типу сетчатого ливеда, гипертермия до 38,4°C, тахикардия до 200 уд./мин (норма 120–140). На фоне сохраненного сознания наблюдались выраженная вялость, серийные повторяющиеся фокальные тонические приступы в верхних конечностях, оральные автоматизмы, которые расценивались как проявления судорожного синдрома. Учитывая выраженность дыхательных расстройств, ребенку была начата искусственная вентиляция легких (режим SIMV). Был произведен переход на комбинацию цефтриаксона (в дозе 75 мг/кг в сутки внутривенно) и амикацина (по 15 мг/кг в сутки); назначен антимикотик (флуконазол по 3,5 мг/кг в сутки энтерально); продолжена противовирусная и гормональная терапия (дексаметазон с третьих суток внутривенно струйно в течение 5 сут в дозе 2–3 мг/кг в сутки по преднизолону); осуществлялась коррекция метаболического ацидоза; проводилось симптоматическое лечение. На фоне метаболических нарушений у больной зафиксировано обильное желудочное кровотечение, быстро купировавшееся на фоне антигеморрагической терапии.

При проведении короткого курса гормональной терапии, начатого в инфекционном отделении с противо-

воспалительной целью при бронхообструктивном синдроме, при отсутствии улучшения состояния на ингаляции Беродуалом результаты анализов мочи улучшились (снизилась протеинурия до 0,932 г/л, эритроцитурия — до 6–7 свежих эритроцитов в поле зрения). При этом гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия отсутствовали. Совокупность данных изменений расценивали как проявление инфекционно-токсического поражения почек на фоне тяжелой респираторной инфекции и ассоциированных с ней метаболических нарушений, а однократно зафиксированное повышение уровня мочевины до 15,8 ммоль/л (на третьи сутки госпитализации) — как следствие транзиторного нарушения функции почек.

Помимо этого, у ребенка были зафиксированы изменения со стороны сердца. По данным эхокардиографии (на 4-е сут госпитализации) выявлены изменения диастолической функции по релаксационному типу и небольшое снижение глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса 62% при норме ≥ 65), а также функционирующее овальное окно 0,5 см с лево-правым шунтом. При повторных исследованиях в динамике диастолическая и сократительная функции левого желудочка нормализовались, фракция выброса — 70%. Однократно выявлялась диастолическая сепарация листков перикарда за задней стенкой левого желудочка 0,3 см (норма $\leq 0,3$). При проведении последующей эхокардиографии (через 3 и 7 сут) — перикард без особенностей. Уровень сердечной фракции креатинфосфокиназы не изменялся — 24 Ед/л (норма < 25) на шестые сутки госпитализации.

В течение 10 сут состояние девочки оставалось очень тяжелым. У ребенка по данным рентгенографии была диагностирована внутрибольничная двусторонняя пневмония. В посевах содержимого трахеобронхиального дерева (на 10-е сут) выделены синегнойная палочка и эпидермальный стафилококк в количестве 10^5 и 10^4 соответственно. Уровень гамма-глобулинов в сыворотке крови при проведении протеинограммы на восьмые сутки составил 5,5 г/л (9,4%) (норма 5–9 г/л; 5–11,5%) при нормальном содержании общего белка и альбуминов.

Сохранялся мочевого синдром, выраженность которого вновь выросла после попытки отмены гормональной терапии преимущественно за счет протеинурии (на 10-е сут уровень белка в общем анализе мочи 3,8 г/л, эритроциты — 7–8 измененных в поле зрения). При ультразвуковом исследовании почек обнаружены диффузные изменения паренхимы. Вновь назначена гормональная терапия (преднизолон внутривенно: стартовая доза 5 мг/кг в сутки).

Отмечалась неврологическая симптоматика в виде синдрома двигательных нарушений (снижение двигательной активности, мышечная гипотония). В ходе обследования выявлены признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома (при осмотре глазного дна — признаки внутричерепной гипертензии; на нейросонограмме — дилатация передних рогов боковых желудочков). Данные изменения, возможно, являлись следствием неорганического поражения, связанного со снижением сосудистого тонуса, в частности венозного, что могло приводить к затруднению оттока избыточной жидкости и переполнению желудочков мозга.

Ведение ребенка в ОРИТ на данном этапе осуществлялось со следующим диагнозом.

Основное заболевание: «Внутрибольничная двусторонняя очагово-сливная пневмония в верхних долях обоих легких, в нижней доле левого легкого, тяжелое течение».

Сочетанное заболевание: «Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Неполный нефротический синдром».

Осложнение: «Инфекционно-токсическая кардиопатия».

Фоновое состояние: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующие заболевания: «Энцефалопатия перинатальная: синдром двигательных нарушений. Анемия недоношенных».

На десятые сутки госпитализации на фоне проводимой в ОРИТ терапии выраженность явлений дыхательной недостаточности уменьшилась, девочка стала активнее, судороги не повторялись, и ребенок после 7 сут искусственной вентиляции легких был переведен на респираторную поддержку в режиме СИПАП (от англ. constant positive airway pressure, CPAP; режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением). Катаральные проявления со стороны рото- и носоглотки были купированы. Однако у больной сохранялись субфебрильная температура с периодическими подъемами до фебрильных значений (максимум до 38,4°C) и мочевого синдром в виде протеинурии и эритроцитурии на фоне нормальных показателей альбумина и холестерина в крови; усилились признаки анемии: гемоглобин снизился до 77,5 г/л, эритроциты — до $2,98 \times 10^{12}/л$ при содержании гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 28,2 пг при норме > 26 . При ультразвуковом исследовании почек сохранялись диффузные изменения паренхимы. Уровень гамма-глобулинов в крови соответствовал нижней границе нормы для детей данного возраста — 5,2 г/л (9,2%).

Учитывая сохраняющиеся признаки пневмонии (клинические, рентгенологические), была продолжена антибактериальная терапия (цефтриаксон до 10 сут и амикацин до 5 сут) с дальнейшей последовательной сменой антимикробных препаратов, в том числе их комбинаций, на фоне отсутствия положительной динамики и последующего ухудшении состояния на двадцатые сутки в виде нарастания токсикоза, дыхательных нарушений рентгенологических признаков инфильтративных изменений в легких (ванкомицин 12 сут и меропенем 8 сут, метронидазол 14 сут и цефепим 14 сут, максисеф 10 сут). При смене антибиотиков учитывалась чувствительность выделенной из содержимого трахеи микрофлоры. Комплексная терапия включала также респираторную поддержку (увлажненный кислород в режиме CPAP), противовирусную (препараты α -интерферона ректально 3 курса по 5 сут с интервалом 5 сут), иммунозаместительную (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения по 12,5 мл № 4 ежедневно на 20–23-и сут), гормональную (преднизолон в стартовой дозе 5 мг/кг с последующим снижением и переходом на пероральный прием), эритропоэзстимулирующую (Эральфон, затем Эпокрин по 200 мг/кг в сутки подкожно через сутки), а также симптоматическую терапию с учетом тяжести и клинических проявлений заболевания. Проведение иммунозаместительной терапии было обусловлено тяжестью и длительностью заболевания, ухудшением состояния, а также снижением уровня гамма-глобулинов до 3,1 г/л (5,4%) при нормальном уровне общего белка и альбуминов.

В динамике наблюдения обращали на себя внимание устойчивые изменения периферической крови в виде выраженного лейкоцитоза преимущественно нейтрофильного характера (с колебаниями от 22,4 до $45,7 \times 10^9/л$) с периодическим появлением юных форм вплоть до промиелоцитов, моноцитоза (от 11 до 24%; норма 4,5–8,2 $\times 10^9/л$) с периодической аэозинофилией, анемией (эритроциты от 3,6 до $2,9 \times 10^{12}/л$; гемоглобин от 83 до 97 г/л; MCH от 25,8 до 28,2 пг), изменениями

СОЭ (от единичных нормальных значений до 45 мм/ч). Рассматривали вопрос о течении септического процесса. Последний был исключен на основании сведений о сохранении изменений крови при положительной динамике пневмонии, отсутствии симптомов других бактериальных очагов, неоднократно установленных нормальных значений С-реактивного белка и прокальцитонина, а также отрицательных результатов исследования гемокультур. Ребенок был обследован на маркеры цитомегаловирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции: ДНК цитомегаловируса в крови не обнаружена.

На фоне комплексной терапии наблюдалась постепенная положительная динамика состояния ребенка. На 31-е сут госпитализации девочка переведена на спонтанное дыхание с подачей увлажненного кислорода через маску. Несмотря на улучшение общего состояния, сохранялись генерализованная мраморность кожного покрова и изменения со стороны мочевыделительной системы в виде протеинурии (от 0,825 до 8 г/л) и гематурии (от 6–10 до 100 в п.зр.). При этом отсутствовали отеки, сохранялась умеренная гипопроотеинемия без гипоальбуминемии и гиперхолестеринемии. Сонографически продолжали регистрироваться диффузные изменения паренхимы почек.

С 37-х сут госпитализации у девочки фиксировали стабильно нормальную температуру тела. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки (на 43-и сут) пневмония разрешилась, ребенок начал прибавлять в массе тела, и антибактериальная терапия была отменена.

На пятые сутки после отмены антибиотиков (48-е сут госпитализации) состояние пациентки вновь ухудшилось: температура тела повысилась до 39,3°C, появилась сухой навязчивый кашель, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, ослабление дыхания и обилие рассеянных сухих хрипов при аускультации. В общем анализе крови отмечались воспалительные изменения (лейкоцитоз $25,2 \times 10^9/л$, нейтрофилез $14,6 \times 10^9/л$). По данным рентгенографии была диагностирована правосторонняя очаговая пневмония. На этом фоне протеинурия увеличилась до 10,8 г/л, появилась выраженная эритроцитурия (свежие и выщелоченные эритроциты сплошь). При этом изменения белкового спектра крови отсутствовали, уровень холестерина повысился незначительно (до 7,39 ммоль/л).

Ребенку снова была назначена антибактериальная терапия двумя препаратами широкого спектра действия из группы резерва (меропенем, ванкомицин), начата оксигенотерапия, увеличена доза преднизолона до 5 мг/кг в сутки внутривенно (рис. 2). На 54-е сут госпитализации на фоне субфебрильной температуры развился фокальный судорожный припадок в виде закатывания глазных яблок вверх, тонического напряжения верхних конечностей, который был купирован внутривенным введением диазепама.

Коллегиальный (с участием педиатра, пульмонолога, нефролога, кардиолога, невролога, инфекциониста) анализ динамики течения заболевания на данном этапе позволил связать сочетанную неврологическую, респираторную, почечную симптоматику и стойкие кожные изменения в виде генерализованного сетчатого ливедо с наличием у ребенка врожденной системной патологии сосудов (генерализованной флешэктазией?), обуславливающей нарушения местной и, в конечном итоге, системной гемодинамики. Прижизненная диагностика, позволяющая уточнить характер сосудистой патологии в сложившейся ситуации, была затруднена.

Рис. 2. Больная К. в возрасте 4 мес 18 сут
Fig. 2. Patient K. at the age of 4 months 18 days



Примечание. Изменения кожи по типу сетчатого ливедо: А — изображение ребенка в полный рост; Б — левая нижняя конечность.
Note. Livedo reticularis skin changes (A — full-length picture of the child, Б — the left lower limb).

В последующие дни имело место нарастание степени тяжести состояния за счет симптомов сердечно-легочной недостаточности. Ребенок вновь был переведен на искусственную вентиляцию легких в режиме SIMV. Проводилась коррекция метаболических нарушений, использовались кардиотоники. Несмотря на осуществляемые лечебные мероприятия, состояние девочки продолжало прогрессивно ухудшаться. На 59-е сут с момента госпитализации произошла остановка сердечной деятельности, наступила смерть ребенка (в возрасте 4 мес 23 сут).

Учитывая данные анамнеза, совокупность клинических симптомов и лабораторно-инструментальных данных, а также их динамику и торпидность к используемым методам терапии, был установлен окончательный диагноз.

Основное заболевание: «Врожденная аномалия системы периферических сосудов. Врожденная генерализованная флебэктазия».

Осложнения: «Внутрибольничная пневмония, тяжелая форма. Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Инфекционно-токсическая кардиопатия. Острая сердечно-легочная недостаточность III степени».

Фоновое состояние: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующие заболевания: «Энцефалопатия перинатальная: синдром двигательных нарушений. Анемия недоношенных».

Патологоанатомическое исследование

В ходе патологоанатомического исследования диагноз врожденной аномалии системы периферических сосудов был подтвержден. Были выявлены признаки генерализованной ангиодисплазии с преимущественным поражением сосудов головного мозга, легких, сердца, почек, брыжейки и кожи. Макроскопически отмечены расширение, извитость и истончение стенки сосудов мягкой мозговой оболочки, брыжейки, под висцеральной плеврой, под эндокардом.

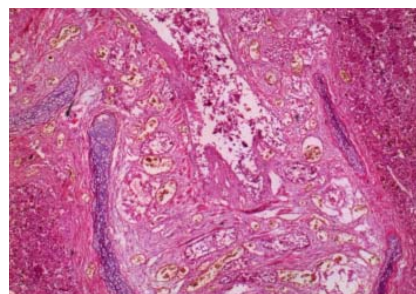
При гистологическом исследовании в легких на фоне сливной фибринозно-гнойной пневмонии, ателектазов, очаговых интраальвеолярных кровоизлияний и формирующихся инфарктов обращали на себя внимание резко расширенные сосуды (как артерии, так и вены). Стенки их были неравномерно истончены. В просвете сосудов располагались фибриновые и эритроцитарные тромбы (рис. 3). В утолщенных стенках бронхов был выражен ангиоматоз. Полнокровные сосуды капиллярного типа разного диаметра располагались близко друг к другу (рис. 4). В печени отмечалось выраженное венозное полнокровие. Сосуды в области порталных трактов имели стенку различной толщины, просвет их был резко расширен (рис. 5). В головном мозге был обнаружен выраженный перичеллюлярный и периваскулярный отек. Очаговые скопления расширенных и полнокровных сосудов встречались только в некоторых полях зрения

Рис. 3. Гистологическое исследование ткани легких
Fig. 3. Histological examination of the lung tissue



Примечание. Обнаружены расширенные с различной толщиной стенки сосуды легкого (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, ×227.
Note. The enlarged lung vessels with different thickness of the wall have been found. Staining: haematoxylin and eosin (magn. ×227).

Рис. 4. Ангиоматоз стенки бронха
Fig. 4. Angiomatosis of the bronchial wall

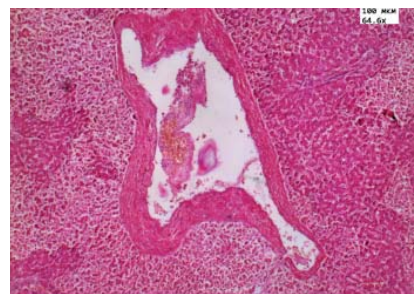


Объект: порок сосудов бронх
Файл: 449.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 3 Разрешение: 0 Объектив: 5x Масштаб: x1
Насыщенность: 0 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 64$.

Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 64$.

Рис. 5. Артерия с неравномерным утолщением стенки в печени
Fig. 5. The artery with uneven wall thickening in the liver

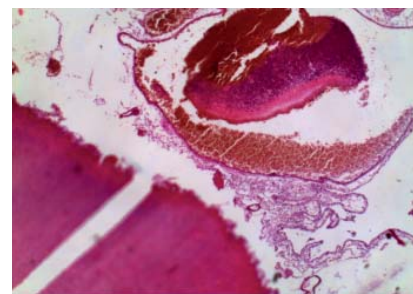


Объект: порок сосудов печени
Файл: 439.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 3 Разрешение: 0 Объектив: 5x Масштаб: x1
Насыщенность: 0 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 64$.

Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 64$.

Рис. 6. Резко расширенные тонкостенные сосуды мягкой мозговой оболочки
Fig. 6. Sharply enlarged thin-walled vessels of the pia mater



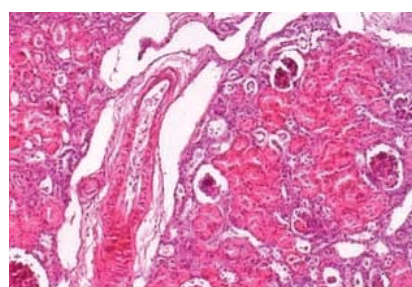
Объект: мягкая мозговая оболочка
Файл: 549.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 3 Разрешение: 0 Объектив: 5x Масштаб: x1
Насыщенность: 0 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 64$.

Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 64$.

Рис. 7. Артерия и варикозно расширенные вены на границе коркового и мозгового вещества в почке
Fig. 7. The artery and varicose veins at the border of the cortical and medullary substance in the kidney

Объект: почка
Файл: 579.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 1 Разрешение: 0 Объектив: 20x Масштаб: x2
Насыщенность: 2 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0



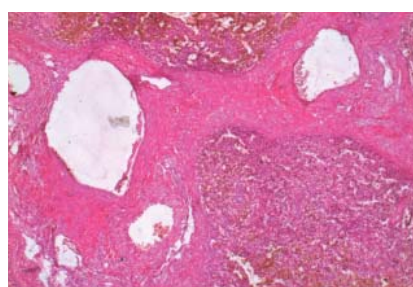
Объект: почка
Файл: 579.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 1 Разрешение: 0 Объектив: 20x Масштаб: x2
Насыщенность: 2 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 227$.

Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 227$.

Рис. 8. Расширенные сосуды среди разрастаний соединительной ткани в селезенке
Fig. 8. Enlarged vessels in connective tissue overgrowths in the spleen

Объект: селезенка
Файл: 599.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 1 Разрешение: 0 Объектив: 20x Масштаб: x1
Насыщенность: 2 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0



Объект: селезенка
Файл: 599.bpr
Номер: XT0059
Комментарий:
Яркость: 79.8 Контрастность: 1 Разрешение: 0 Объектив: 20x Масштаб: x1
Насыщенность: 2 Фон: 0 Интенсивность: 1.00 Оттенки: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 227$.

Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 227$.

вещества головного мозга. Наряду с этим наблюдались выраженный ангиоматоз и расширение просвета сосудов мягкой мозговой оболочки. В просвете сосудов располагались фибриновые и эритроцитарные тромбы (рис. 6). Структура почек была сохранена. Клубочки имели обычный вид. На границе коркового и мозгового вещества располагались несколько артерий большого диаметра с утолщенной стенкой и варикозно расширенными венами (рис. 7). В селезенке структура органа была нарушена, лимфоидные фолликулы мелкие, без центров размножения. Увеличенные в диаметре с резко утолщенной стенкой артерии располагались в прослойках соединительной ткани. В отдельных полях зрения сосуды формировали клубки, состоящие из 3–4 сосудов (рис. 8). Признаки генерализованной сосудистой аномалии сопровождались дистрофическими и некротическими изменениями кардиомиоцитов, гепатоцитов, эпителиоцитов канальцев почек, дистрофическими и некротическими изменениями слизистой оболочки кишечника.

На вскрытии ребенка была установлена аплазия тимуса. Непосредственной причиной смерти явилось развитие легочно-сердечной недостаточности III степени.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: «Множественные врожденные пороки развития: 1. Врожденная генерализованная флебэктазия. Ангиоматоз сосудов мягкой мозговой оболочки, вещества головного мозга, легких, стенок бронхов, почек, печени, селезенки. 2. Аплазия тимуса.

Осложнения основного заболевания: «Двусторонняя тотальная серозно-гнойная пневмония. Реанимационные мероприятия, искусственная вентиляция легких (по данным истории болезни). Периваскулярный отек и набухание головного мозга, дистрофические изменения нейроцитов коры и подкорковых ядер. Белковая дистрофия кардиомиоцитов, гепатоцитов, эпителиоцитов канальцев почек. Дистрофические и некротические изменения слизистой оболочки кишечника».

Фоновое заболевание: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующее заболевание: «Анемия недоношенных (по данным истории болезни)».

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная генерализованная флебэктазия, или врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа (ВТМК),

является пороком развития сосудов. Данный синдром впервые был описан в 1922 г. Van Lohuizen [8]. ВТМК является редким заболеванием: опубликовано описание немногим более 300 случаев [9, 10]. Предполагается возможность аутосомно-доминантного наследования с низкой пенетрантностью [9].

Имеются сообщения, что у лиц женского пола ВТМК развивается несколько чаще и у них имеется тенденция к генерализованным формам заболевания, однако число описанных случаев невелико, и различия не являются статистически значимыми [10]. При данном синдроме отмечается мезодермальный дефект в виде эктазии капилляров и вен, чем может объясняться сочетанием врожденной телеангиэктатической мраморной кожи с другими мезодермальными врожденными заболеваниями [11].

Основным клиническим проявлением ВТМК является наличие у ребенка с рождения сетчатого рисунка от красного до синего цвета, напоминающего транзитное изменение у новорожденных — «мраморную кожу», но отличающегося большей выраженностью и постоянством. Иногда симптоматика развивается позже — от 3 мес до 2 лет. Изменения могут затрагивать только кожу конечности, части туловища (локализованный синдром ВТМК) или распространяться на большую поверхность (генерализованная ВТМК) [12–14]. При физической нагрузке, крике, плаче цвет усиливается, не исчезает при трении и согревании [15–18]. В биоптате кожи во всех слоях дермы и в подкожной клетчатке обнаруживаются дилатированные капилляры и венулы. Гистологические изменения могут быть неяркими и не иметь диагностической ценности [11].

Для постановки диагноза в настоящее время предлагается использовать большие и малые клинические критерии. Большие критерии: врожденная мраморная эритема, не исчезающая при нагревании, отсутствие венозных эктазий. Малые критерии: постепенное уменьшение эритемы в течение 2 лет; наличие на непораженном участке пламенеющего невуса или монгольского пятна, телеангиэктазии; изъязвления и атрофия в пределах очагов мраморной эритемы [14].

Как правило, серьезных осложнений при синдроме ВТМК не отмечено. У большинства пациентов сосудистый рисунок с возрастом постепенно бледнеет. Наиболее заметное изменение происходит в течение первого года жизни. Могут развиваться участки атрофии, изъязвления и рубцовые изменения [19–21]. При локализованной форме может быть уменьшен диаметр конечности. При генерализованных формах ВТМК в 50–80% случаев наблюдаются сочетанные неврологические, сосудистые, офтальмологические и скелетные аномалии, которые могут оказывать влияние на прогноз [22–24].

Представленный клинический случай вызывает несомненный интерес в связи с редкостью не только синдрома ВТМК, но и описываемой сочетанной патологии. У ребенка с клинической симптоматикой генерализованной формы ВТМК отмечалось нетипично тяжелое для данного заболевания течение, что существенно осложнило постановку диагноза и было связано с наличием множественных пороков развития.

Трудность диагностики синдрома генерализованной ВТМК в данном возрасте обусловлена наличием ряда состояний и заболеваний, сопровождающихся изменениями кожи в виде ее мраморности. К ним относятся физиологическое *livedo reticularis* новорожденных; мраморный рисунок кожи, возникающий при различных патологических состояниях, сопровождаемых изменением тонуса кровеносных сосудов, при лихорадочных заболеваниях, некоторых пороках сердца, при различных системных заболеваниях и т.д. [11].

У наблюдаемого нами ребенка помимо кожных проявлений на фоне тяжелой формы респираторной инфекции в течение всего времени пребывания в стационаре сохранялись торпидные к терапии мочевого синдром, неврологическая симптоматика и изменения со стороны сердца, трактуемые как «инфекционно-токсическая кардиопатия», с развитием и нарастанием признаков сердечной недостаточности.

Изложенное выше позволило предположить, что нефротический синдром наряду с неврологической, респираторной, кардиальной симптоматикой и изменениями кожи в виде стойкой мраморности были проявлением системного поражения сосудов, что и предопределяло торпидность течения и резистентность к терапии. В данном случае протеинурия и гематурия были обусловлены поражением в числе остальных сосудов и сосудистой системы почек с преходящим пропотеванием белка и эритроцитов в канальцы почек.

Это предположение было подтверждено в ходе патологоанатомического исследования. У ребенка выявлены сочетанные сосудистые мальформации с преимущественным поражением сосудов головного мозга, легких, сердца, почек и брыжейки. Порок развития характеризовался вовлечением в процесс не только венозного и капиллярного русла, но и артерий, и сопровождался нарушением местной и системной гемодинамики и нарастающими дистрофическими и некротическими изменениями тканей соответствующих органов с нарушением их функций. Отмечен выраженный ангиоматоз сосудов мягкой мозговой оболочки, стенки бронхов и селезенки. Кроме того, в описываемом случае обращали на себя внимание тяжесть инфекционного процесса со стороны дыхательной системы, его рецидивирующее течение и устойчивость к проводимой терапии, включавшей последовательную смену комбинаций антибактериальных препаратов широкого спектра действия, неоднократную парентеральную инфузию иммуноглобулинов. На наш взгляд, с одной стороны, наличие сосудистого порока, сопровождаемого определенным нарушением гемодинамики тканей бронхолегочной системы, предрасполагало к развитию инфекционных осложнений, с другой — упорное течение было обусловлено иммунодефицитом вследствие аплазии тимуса. При жизни больной данный диагноз не рассматривался, так как инфекционные поражения касались только дыхательной системы при отсутствии других очагов, отсутствовал анамнез рецидивирующих инфекций, кандидозного поражения, лимфопении, что, учитывая также возраст пациентки (первые месяцы жизни), и затруднило диагностику первичного иммунодефицита.

В доступной литературе подобное сочетание пороков развития сосудов и аплазии тимуса нами не найдено. Из системных аномалий у детей с ВТМК описываются гемангиома [20], врожденный пигментированный невус, пятна «кофе с молоком», аплазия кожи, кардиальные мальформации, гипоспадия и поликистоз почек [25–27], гипотиреоз, эластоз [22], пигментные сосудистые фактоматозы [26], синдактилия, стенозирующий тендинит, дисплазия тазобедренного сустава, косолапость, расщелина неба, микрогнатия, сколиоз, гипоплазия подвздошных и бедренных вен, атрезия ануса [20, 23, 28], лимфогистиоцитоз [29], стеноз подвздошной артерии [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай позволяет расширить наши представления о многообразии клинических проявлений врожденных ангиодисплазий, а также возможных их сочетаний с другими пороками развития, что в конечном итоге будет способствовать улучшению качества диаг-

ности этой патологии и совершенствованию тактики ведения подобных пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 05.06.2018 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дан В.Н., Сапелкин С.В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). / Под ред. Дана В.Н. — М.: Издательство «Вердана»; 2008. — 199 с. [Dan VN, Sapelkin SV. *Angiodisplazii (vrozhdenные poroki razvitiya sosudov)*. Ed by Dan V.N. Moscow: Verdana; 2008. 199 p. (In Russ).]
2. Покровский А.В., Москаленко Ю.Д., Голосовская М.А. К патогенезу и классификации врожденных пороков кровеносных сосудов // *Вестник хирургии*. — 1971. — № 2 — С. 59–64. [Pokrovskii AV, Moskalenko YuD, Golosovskaya MA. K patogenezu i klassifikatsii vrozhdennykh porokov krovenosnykh sosudov. *Vestnik khirurgii*. 1971;(2):59–64. (In Russ).]
3. Malan E, editor. *Vascular malformations (angiodysplasias)*. Milan, Italy: Carlo Erba Foundation; 1974. 213 p.
4. Попель Г.А. Диагностика и хирургическое лечение ангиодисплазий наружной локализации // *Новости хирургии*. — 2014. — Т. 22. — № 5 — С. 601–610. [Popel' GA. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie angiodisplazii naruzhnoi lokalizatsii. *Novosti khirurgii*. 2014;22(5):601–610. (In Russ).]
5. *Детская хирургия: национальное руководство*. / Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 1168 с. [Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by Isakov Yu.F., Dronov A.F. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1168 p. (In Russ).]
6. Бокерия Л.А. Современные концепции лечения артериовенозных ангиодисплазий (мальформаций). *Согласительный документ. Ангиология и сосудистая хирургия*. — М.: АНГИОЛОГИЯ ИНФО; 2015. [Bokeriya LA. Sovremennyye kontseptsii lecheniya arteriovenoznykh angiodisplazii (mal'formatsii). *Soglasitel'nyi dokument. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. Moscow: ANGIOLOGIYA INFO; 2015. (In Russ).]
7. *Клиническая флебология*. / Под ред. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. — М.: ДПК Пресс; 2016. — 256 с. [Klinicheskaya flebologiya. Ed by Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M. Moscow: DPK Press; 2016. 256 p. (In Russ).]
8. van Lohuizen CH. [Über eine seltene angeborene Hautanomalie (Cutis marmorata telangiectatica congenita). (In German).] *Acta Derm Venereol*. 1922;(3):202–211.
9. Kurczynski TW. Hereditary cutis marmorata telangiectatica congenita. *Pediatrics*. 1982;70(1):52–53.
10. medscape.com [Internet]. Schwartz RA, Zalewska A, Onder M, et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita [cited 2018 Jun 30]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1086221>.
11. Хегер П.Г. *Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков*. / Пер. с нем. под ред. Кубановой А.А., Львова А.Н. — М.: Бином, Лаборатория знаний; 2013. — 648 с. [Hoger PH. [Kinderdermatologie.] *Detskaya dermatologiya. Differentsial'naya diagnostika i lechenie u detei i podrostkov*. Translated from German. Ed by Kubanova A.A., L'vov A.N. Moscow: Binom, Laboratoriya znaniy; 2013. 648 p. (In Russ).]
12. Акимов В.Г., Каламкарян А.А., Розенбул Л. Врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 1981. — Т. 57. — № 2 — С. 12–16. [Akimov VG, Kalamkaryan AA, Rozenbul L. Vrozhden'naya teleangiektaticheskaya mramornaya kozha. *Vestn Dermatol Venerol*. 1981;57(2):12–16. (In Russ).]
13. Ritzmann ST, Levin E, Ivers IB, Koch IL. Cryoproteinemia. Primary cryofibrinogenemia — its association with cryopathy and telangiectasis. *Texas Rep Bio Med*. 1963;21(4):567–569.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.А. Хмилевская <https://orcid.org/0000-0002-8925-7093>

Г.Н. Маслякова <https://orcid.org/0000-0001-8834-1536>

Н.И. Зрячкин <https://orcid.org/0000-0003-1953-0389>

О.А. Макарова <https://orcid.org/0000-0003-3745-7787>

Т.В. Елизарова <https://orcid.org/0000-0002-5014-8914>

14. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):319–323. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03074.x.
15. del Boz Gonzalez J, Serrano Martin MM, Vera Casano A. [Cutis marmorata telangiectatica congenita. Review of 33 cases. (In Spanish).] *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(6):557–564. doi: 10.1016/s1695-4033(08)75239-1.
16. Chatterjee R, Dey S. Cutis marmorata telangiectatica congenital with skin ulcerations in a new born. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):375–377. doi: 10.4103/0019-5154.57618.
17. South DA, Jacobs AH. Cutis marmorata telangiectatica congenita (congenital generalized phlebectasia). *J Pediatr*. 1978;93(6):944–999. doi: 10.1016/S0022-3476(78)81216-5.
18. Soo MT, Lo KK, Leung Lettie CK. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Hong Kong Med J*. 2007;13(6):491–492.
19. Chatterjee R, Dey S. Cutis marmorata telangiectatica congenital with skin ulcerations in a new born. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):375–377. doi: 10.4103/0019-5154.57618.
20. Garzon MC, Schweiger E. Cutis marmorata telangiectatica congenital. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(2):99–106. doi: 10.1016/j.sder.2004.01.003.
21. Levy R, Lam JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ*. 2011;183(4):E249–251. doi: 10.1503/cmaj.091749.
22. Hinek A, Jain S, Taylor G, et al. High copper levels and increased elastolysis in a patient with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(19):2520–2527. doi: 10.1002/ajmg.a.32474.
23. Vogel AM, Paltiel HJ, Kozakewich HP, et al. Iliac artery stenosis in a child with cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Pediatr Surg*. 2005;40(7):e9–12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.068.
24. Mazereeuw-Hautier J, Carel-Caneppele S, Bonafe JL. Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of two persistent cases. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(6):506–509. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00220.x.
25. Amitai DB, Merlob P, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenital and hypospadias: report of 4 cases. *J Am Acad Derm*. 2001;45(1):131–132. doi: 10.1067/mjd.2001.112383..
26. Torrelo A, Zambrano A, Happle R. Large aberrant Mongolian spots coexisting with cutis marmorata telangiectatica congenita (phacomatosis pigmentovascularis type V or phacomatosis cesiomarmorata). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20(3):308–310. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01395.x.
27. Krause MH, Bonnekoh B, Weisshaar E, Gollnick H. Coincidence of multiple, disseminated, tardive-eruptive blue nevi with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Dermatology*. 2000;200(2):134–138. doi: 10.1159/000018347.
28. Morgan JM, Naisby GP, Carmichael AJ. Cutis marmorata telangiectatica congenita with hypoplasia of the right iliac and femoral veins. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):119–122. doi: 10.1046/j.1365-2133.1997.17801867.x.
29. Elahi B, Ramyar A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Saudi Med J*. 2006;27(11):1751–1753.

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Э.Т. Амбарчян¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Д.В. Фёдоров¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

Современные представления о структурно-функциональных особенностях кожи, правилах ухода и профилактике дерматологической патологии у детей первого года жизни

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 30.07.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

341

В статье представлены современные данные о структурных и функциональных особенностях кожного покрова у детей. Содержатся сведения об этиопатогенезе дебюта atopического дерматита. Представлены результаты собственных наблюдений с анализом клинической эффективности и безопасности косметических средств на основе высокоочищенного ланолина и экстракта хлопка у детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, пеленочный дерматит, эмолиенты, эпидермальный барьер, микробиом, экстракт хлопка.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Фёдоров Д.В. Современные представления о структурно-функциональных особенностях кожи, правилах ухода и профилактике дерматологической патологии у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 341–345. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1929)

ВВЕДЕНИЕ

С момента рождения кожа ребенка начинает испытывать на себе воздействие факторов окружающей среды. При этом в наибольшей степени агрессии подвергается роговой слой эпидермиса: именно его структурам отводится одна из главных ролей в приспособлении кожного барьера к окружающей среде [1, 2]. Как правило, роговой слой состоит из 20 рядов корне-

оцитов, обогащенных межклеточными липидами. Они объединяются с корнеодесмосомами, которые состоят из десмоглеина и десмоколина. Во время образования корнеоцитов клетки гранулированного слоя высвобождают их содержимое во внеклеточное пространство и, как результат, создают липидную поверхность, которая предотвращает трансэпидермальную потерю воды. Липидный массив состоит из керамидов,

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Eduard T. Ambarchian¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Dmitriy V. Fedorov¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Contemporary View of the Structural and Functional Peculiarities of the Skin, Items of Care and Prevention of Dermatological Pathology in Infants

The article presents the modern knowledge of the structural and functional peculiarities of the skin in children. Information on the etiopathogenesis of a debut atopical dermatitis has been also given. The results of our own observations with an analysis of the clinical efficacy and safety of cosmetics based on highly purified lanolin and cotton extract in infants have been presented.

Key words: children, atopical dermatitis, diaper dermatitis, emollients, epidermal barrier, microbiome, cotton extract.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Fedorov Dmitriy V. Contemporary View of the Structural and Functional Peculiarities of the Skin, Items of Care and Prevention of Dermatological Pathology in Infants. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 341–345. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1929)

холестерина и его сложных эфиров, а также из жирных кислот.

Кожный барьер детей раннего возраста имеет ряд особенностей. Так, описано несколько структурных различий между эпидермисом новорожденных и взрослых: роговой слой в младенческом возрасте на 30% тоньше; бóрозды на поверхности кожи расположены плотнее; у новорожденных отмечается бóльшая толщина корнеоцитов [3]. Также выявлена разница в организации и более глубоких структур кожи: плотность и распределение сосочков дермы базального слоя более высокая по сравнению с таковой у взрослых [4]. Последние исследования указывают на более высокий уровень пролиферации клеток в эпидермисе детей [5]. Установлена структурная взаимосвязь между формой сосочков дермы и микрорельефом поверхности кожи у детей младшего возраста, которая исчезает позднее. Вследствие этих структурных особенностей кожа новорожденного ребенка подвержена повышенной проницаемости и усиленной трансэпидермальной потере воды [5]. Эпидермис новорожденных отличается меньшей устойчивостью к действию экзогенных факторов (аллергены, раздражители, климатические условия и др.), а также восприимчивостью к бактериальной и грибковой инфекции [6]. Стоит отметить, что в первые месяцы жизни происходит постнатальная адаптация к «сухой» внематочной среде, которая обусловлена повышением pH и восполнением дефицита воды в роговом слое [2]. В возрасте 1–2 лет, напротив, отмечаются самый низкий уровень pH и максимальный уровень трансэпидермальной потери воды [1]. При анализе барьерной дисфункции у недоношенных младенцев выявлены дополнительные негативные факторы, повышающие риск возникновения дерматозов. Так, у недоношенных детей отмечаются еще менее тонкий роговой слой, относительно меньшее количество фибриллов эпидермиса и ослабление дермо-эпидермального соединения. За счет истончения кожного покрова у недоношенных детей более выражена теплоотдача, нарушена терморегуляция, повышен уровень трансэпидермальной потери воды [7].

Как упоминалось выше, роговой слой, состоящий из кератиноцитов, является первой и основной защитой организма от вредных воздействий окружающей среды. Дисфункция эпидермального барьера при atopическом дерматите тесно связана с аномальным синтезом структурных белков, повышенной экспрессией сериновых протеаз и низкой активностью их ингибиторов.

Филаггрин — основной белок, входящий в состав кератиноцитов, имеет ключевое значение в барьерной функции кожи при atopическом дерматите [8]. Он синтезируется из профилаггрина, ген которого расположен в хромосоме 1q21 [9]. На заключительной фазе дифференцировки кератиноцитов образуются филаггрин-мономеры, деградация которых приводит к образованию осмотического барьера, способствующего удержанию воды. Продукты распада филаггрина в комплексе с другими компонентами межклеточного эпидермального матрикса (аминокислоты, фосфаты, хлориды, лактат, пирролидонкарбоновая кислота, мочевины, натрий, кальций, калий, мочевины, глюкозамин и креатинин) формируют совокупность, известную как естественный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF) [10]. Мутации в гене филаггрина приводят к дисфункции эпидермального барьера, увеличению трансэпидермальной потери воды и, как следствие, развитию синдрома сухой кожи [11]. Наиболее распространенными мутациями гена филаггрина являются R501X и 2282del4 [12].

Однако частота мутаций в гене филаггрина, по результатам последних исследований, обнаруживается примерно у 30–50% пациентов, страдающих atopическим дерматитом [12]. Было обнаружено, что у этой категории пациентов симптомы заболевания имеют раннее начало, а поражение кожи имеет более высокую интенсивность и может сохраняться в старшем возрасте [13]. Во многом данный факт обусловлен низким уровнем синтеза NMF [13]. NMF играет ключевую роль в удержании воды в эпидермисе, что в значительной степени определяет его увлажнение. Пирролидонкарбоновая кислота и молочная кислота NMF способствуют укреплению целостности рогового слоя и делают его устойчивым к проникновению раздражителей и аллергенов [14]. Ранее было показано, что у новорожденных в коже присутствует наибольшее количество NMF, тогда как самое меньшее количество NMF было установлено у детей в возрасте 5–7 мес [1]. По другим данным, уменьшение количества NMF в сравнении с таковым у взрослых отмечается у детей в возрасте от 3 до 12 мес [10]. Кроме того, для кожи в младенческом периоде характерна незрелость абсорбционно-десорбционных свойств. Было показано, что детская кожа имеет меньшее содержание воды, чем у взрослых [1]. Эти изменения частично объясняют уязвимость детской кожи и повышенный риск развития дегидратации и различных дерматозов [1]. В возрасте старше 2 лет гидратация кожи увеличивается и достигает или даже превышает уровни, обнаруженные у взрослых [1], поэтому критический интервал для коррекции гидратации кожи включает первые недели после родов. Различия в способности удерживать воду в коже между роговым слоем у новорожденного и взрослого связаны с возрастной эволюцией функционирования и организации верхних слоев эпидермиса [2].

Другим важным элементом адаптации кожи новорожденных к новым условиям внешней среды является стадийность созревания кислотной мантии эпидермиса. Общеизвестно, что поверхностный pH кожи взрослого человека является кислым с колебаниями в диапазоне от 5 до 5,5. Поверхность же кожи новорожденных не полностью подкисляется и при измерении показывает повышенные значения pH (т.е. склонность к нормальным и щелочным показателям pH равным ~6) по сравнению со взрослыми, что может predisполагать к развитию воспалительных дерматозов в младенчестве, таких как atopический и пеленочный дерматит [15]. Известно, что кислотная среда поверхности эпидермиса формируется эндогенно путем выделения свободной жирной кислоты при гидролизе фосфолипидов, через механизмы протонной помпы натрия и водорода, а также путем выделения кислых метаболитов из продуктов обмена филаггрина (синтез цис-урокиановой кислоты из гистидина) [15], выработки молочной кислоты из мерокриновых желез и свободных жирных кислот из сально-волосяного фолликула [16]. Ни один из этих механизмов образования кислотного pH кожи не наблюдается у новорожденных детей [16, 17].

Липиды являются другими немаловажными молекулами, отвечающими за производство керамидов и участвующими в поддержании барьерной функции рогового слоя. Изменения в последовательности расположения керамидов в роговом слое младенцев во многом определяют нарушение функционирования кожного барьера у детей данных возрастных групп [18, 19].

Одним из важных аспектов патогенеза дерматозов у детей является изменение микробиоты кожи, связанное с нарушением баланса между количеством условно-патогенных и патогенных бактерий [20]. Кожа более

90% детей с атопическим дерматитом колонизирована *Staphylococcus aureus* [20]. Недостаток антимикробных пептидов кожи способствует колонизации *S. aureus* и развитию вторичного инфицирования кожного покрова и дополнительной стимуляции процессов воспаления [20]. Дефекты иммунной системы наряду с недостатком антибактериальных пептидов включают в себя также снижение рекрутирования нейтрофилов, врожденный дефект активации Toll-like рецепторов (TLR), что вместе с дефектом эпидермального барьера играет решающую роль в бактериальной колонизации и инфекционных осложнениях при атопическом дерматите. Антигены *S. aureus* (в основном энтеротоксины А и В) при проникновении через эпидермальный барьер могут вызывать дегрануляцию тучных клеток [21] и таким образом приводить к острому воспалению. Токсины *S. aureus* помимо прямого повреждающего действия на кожу могут выступать в роли суперантигенов, активируя Т-лимфоциты путем индукции провоспалительных цитокинов и хемокинов через TLR, а также путем индукции цитотоксичности α -токсина к кератиноцитам [21]. Кроме того, суперантигены снижают ответ на лечение глюкокортикостероидами. *S. aureus* способен индуцировать и высвобождение гистамина непосредственно из базофилов и тучных клеток, ингибировать синтез иммуноглобулинов [22]. *S. aureus* препятствует окончательной дифференциации кератиноцитов путем стимуляции секреции интерлейкина 6, что в свою очередь снижает экспрессию кератина-1 и кератина-10 [22]. Аномальная кератинизация может привести к уменьшению экспрессии гена филагрина [20, 23].

Патогенез пеленочного дерматита не менее сложен. Дерматит возникает под воздействием экзогенных и эндогенных раздражителей. Экзогенные раздражители включают в себя физические и химические факторы. Из физических факторов стоит выделить следующие: высокую температуру и влажность, физическое трение кожи, неадекватное по длительности пребывание в памперсе и пеленке. В группу химических факторов, вызывающих пеленочный дерматит, входят поражения кожи в результате контакта с мочой и каловыми массами, повышенного потоотделения, а также воздействия вторичного инфицирования бактериальной и грибковой флорой [24].

Таким образом, патофизиологические механизмы нарушения кожного барьера очень сложны и включают изменения структурного барьера, измененную иммунную регуляцию, влияние внешних факторов и изменения микробиоты кожи. По этой причине важен комплексный терапевтический подход, который должен быть направлен на восстановление структуры кожного барьера, снижение обезвоживания, поддержание кислотного pH, предотвращение инфекции и воздействия возможных экзогенных факторов. Главным вектором лечения топическими средствами воспалительных дерматозов в детском возрасте является купирование воспаления и зуда, а также восстановление функциональности эпидермального барьера и водно-липидного баланса. Адекватное лечение и уход возможны благодаря использованию очищающих и увлажняющих средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

На базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) проведено наблюдательное исследование по изучению эффективности, безопасности и гипоаллергенности косметических средств линейки LIBREDERM Baby

[крем-гель для мытья новорожденных, младенцев и детей с экстрактом хлопка; шампунь без слез для новорожденных, младенцев и детей с экстрактом хлопка; защитный детский крем (cold-cream) с ланолином и экстрактом хлопка; восстанавливающий детский крем с ланолином и экстрактом хлопка; крем под подгузник с ланолином и экстрактом хлопка]. В исследовании наблюдали 100 детей в возрасте от 0 до 12 мес жизни с отягощенным наследственным аллергологическим анамнезом и/или ранними аллергическими кожными проявлениями. Продолжительность периода наблюдения составила 4 мес. Исследование включало в себя ежедневный врачебный осмотр на протяжении 14 сут со дня начала применения косметических средств. Во время первого осмотра проводились сбор анамнеза и жалоб пациентов (законных представителей), визуальный осмотр, оценка дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) [25], а также оценка тяжести пеленочного дерматита (шкала выраженности кожных изменений). Оценка пеленочного дерматита проводилась на ежедневных осмотрах. На заключительном осмотре дополнительно оценивали развитие побочных эффектов. Кроме того, проводилась оценка эффективности лечения в соответствии с мнением законного представителя пациента и лечащего врача.

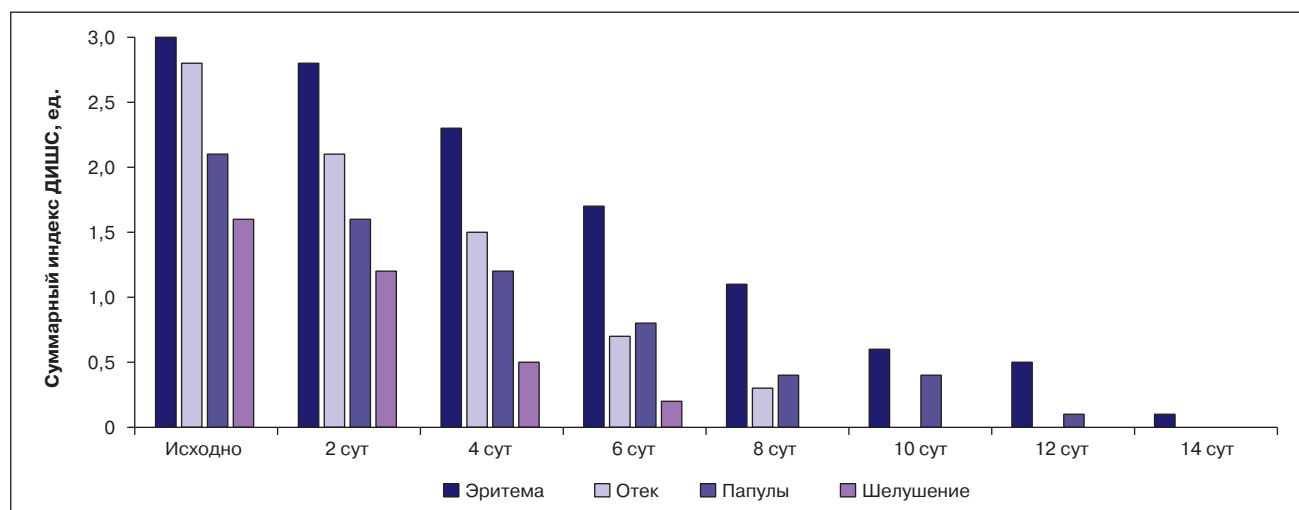
Исследуемые были разделены на 5 групп (все по 20 участников):

- 1-я группа (соотношение мальчики/девочки — 7/13; возраст — $6 \pm 1,4$ мес): применение крема-геля для мытья новорожденных, младенцев и детей с экстрактом хлопка;
- 2-я группа (мальчики/девочки — 11/9, возраст — $6 \pm 1,6$ мес): шампунь без слез для новорожденных, младенцев и детей с экстрактом хлопка;
- 3-я группа (мальчики/девочки — 8/12, возраст — 6 ± 2 мес): защитный детский крем (cold-cream) с ланолином и экстрактом хлопка;
- 4-я группа (мальчики/девочки — 11/9, возраст — 7 ± 1 мес): восстанавливающий детский крем с ланолином и экстрактом хлопка;
- 5-я группа (пациенты с проявлениями пеленочного дерматита (мальчики/девочки — 15/5, возраст 6 ± 3 мес): крем под подгузник с ланолином и экстрактом хлопка.

Средняя продолжительность дерматоза у детей 1-й группы составила $2,7 \pm 0,5$ нед (средняя/легкая степень тяжести у 5/15), у детей 2-й группы — соответственно $2,1 \pm 0,6$ (3/17), у детей 3-й группы — $2,4 \pm 0,5$ (2/18), у детей 4-й группы — $2,3 \pm 0,7$ (4/16), у детей 5-й группы — $2,3 \pm 0,4$ (3/17).

На момент включения индекс ДИШС в 1-й группе составил $16,3 \pm 1,5$ ед., во 2-й — $15,1 \pm 1,6$ ед., в 3-й — $15,8 \pm 0,9$ ед., в 4-й — $15,5 \pm 1,1$ ед., в 5-й — $15,9 \pm 1,2$ ед. Через сутки от начала терапии оценка по шкале степени выраженности кожных изменений у пациентов 5-й группы составила $1,6 \pm 0,4$ балла, что было ниже на $0,5 \pm 0,1$ балла от исходного значения (рис.), при этом улучшение клинической картины отмечалось у всех пациентов этой группы. На заключительном осмотре (14-е сут от начала терапии) регресс симптомов отмечен у 63 (63%) детей: в 1-й и 2-й группах у одинакового числа участников — у 12, в 3-й группе — у 15, в 4-й группе — у 13, в 5-й группе — у 11 пациентов. Суммарный индекс ДИШС через 14 сут лечения снизился на 86,6% и составил в 1-й группе $2,0 \pm 0,3$ ед., во 2-й группе — $1,8 \pm 0,4$ ед., в 3-й группе — $2,4 \pm 0,2$ ед., в 4-й группе — $2,1 \pm 0,5$ ед., в 5-й группе — $2,6 \pm 0,5$ ед. У пациентов 3, 4 и 5-й групп папулы и отечность регрессировали на 9-е сут, а в 1-й и 2-й группах

Рис. Динамика отдельных симптомов дерматоза на фоне лечения
Fig. Dynamics of individual symptoms of dermatosis in the course of the treatment



Примечание. Оценка выраженности симптомов выполнена по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие проявления, от 1 до 4 баллов оценивается степень проявления каждого симптома. ДИШС — дерматологический индекс шкалы симптомов.

Note. Assessment of the severity of symptoms is performed according to a 4-point scale, where 0 corresponds to no manifestation, 1–4 points correspond to the degree of manifestation of each symptom. ДИШС — dermatological symptoms scale index.

в этот же период отмечался полный регресс симптомов шелушения и эритемы.

Оценка безопасности

Побочных эффектов на фоне применения косметических продуктов не наблюдали. Все пациенты (законные представители) дали высокую оценку органолептических свойств и отметили удобство тестируемых косметических средств, а именно легкость распределения на коже, хорошую впитываемость, практически полное отсутствие жирного блеска и липкости, значительный увлажняющий эффект. При применении шампуня отмечались адекватное вспенивание, хорошее очищение и отсутствие эффекта высушивания кожи волосистой части головы. Большинство законных представителей пациентов положительно оценили органолептические свойства, комфортность и удобство применения косметических средств у новорожденных и младенцев. Все изученные показатели биохимического анализа крови находились в пределах возрастной нормы.

Таким образом, в результате наблюдения была установлена клиническая эффективность наружных средств у новорожденных и младенцев с дерматозами. Эффективность была подтверждена врачом-исследователем и законными представителями пациентов на основании положительной динамики дерматологических индексов. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение протестированных косметических средств в значительной степени способствует купированию воспаления, сухости и чувства зуда у младенцев. Достигнуто это было благодаря наличию в них увлажняющих компонентов, входящих в число основных ингредиентов (высокоочищенный ланолин, экстракт хлопка, протеины пшеницы, масло оливы, масло виноградных косточек, масло ши и др.), компонентов с противовоспалительным действием (бисабол) и способствующих восстановлению поврежденной структуры поверхностных слоев кожи (пантенол).

Применение исследуемых средств для новорожденных, младенцев и детей является безопасным, так как в данных препаратах отсутствуют компоненты с сомнительным профилем безопасности, такие как анионные детергенты (лаурилсульфат натрия и др.), консерванты

(парабены и др.), красители (артифициальные) и ароматизаторы (фталаты). Подтверждается это отсутствием как отрицательной динамики со стороны кожного покрова в целом, так и побочных явлений, требующих отмены косметических средств или коррекции их использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильный уход и хорошая гигиена кожи у новорожденных и детей раннего возраста необходимы для поддержания барьерной функции органа и улучшения общего состояния ребенка, что достигается за счет оптимизации целостности эпидермального барьера, включающего применение специализированных наружных средств для купания и использование эмоленов для защиты кожного покрова, своевременное предотвращение различных инфекций и повреждений кожи, уменьшение трансэпидермальной потери воды и теплоотдачи, снижение чрескожной абсорбции токсинов.

Результаты собственных наблюдений показали, что восстанавливающий детский крем с ланолином и экстрактом хлопка, защитный детский крем (cold-cream) с ланолином и экстрактом хлопка, крем под подгузник с ланолином и экстрактом хлопка, крем-гель для мытья новорожденных, младенцев и детей, масло для новорожденных, младенцев и детей, шампунь без слез для новорожденных, младенцев и детей являются эффективными и безопасными топическими средствами для детей в возрасте от 0 до 12 мес, в связи с чем их можно рекомендовать к широкому использованию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Зелдис-Фарма».

FINANCING SOURCE

The article has been sponsored by Zeldis-Pharma LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от

компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, ООО «Зелдис-Фарма».

А. И. Материкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, ООО «Зелдис-Фарма».

Э. Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, ООО «Зелдис-Фарма».

Р. В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, ООО «Зелдис-Фарма».

Д. В. Фёдоров — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — obtaining research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving

fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Zeldis-Pharma LLC.

Alexander I. Materikin — obtaining research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Bioderma, Zeldis-Pharma LLC.

Eduard T. Ambarchian — obtaining research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Jansen, Zeldis-Pharma LLC.

Roman V. Epishev — obtaining research funding from pharmaceutical company Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Jansen, Zeldis-Pharma LLC.

Dmitriy V. Fedorov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. В. Епишев <http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

Э. Т. Амбарчян <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А. И. Материкин <http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol.* 2012;166(3): 483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
2. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al. Functional skin adaptation in infancy — almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol.* 2010;19(6):483–492. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01023.x.
3. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol.* 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
4. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(2):125–131. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x.
5. Fluhr JW, Lachmann N, Baudouin C, et al. Development and organization of human stratum corneum after birth: electron microscopy isotropy score and immunocytochemical corneocyte labeling as epidermal maturation's markers in infancy. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):978–986. doi: 10.1111/bjd.12880.
6. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(2):151–161. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
7. Lund C. Issues in newborn skin care. *Adv Neonatal Care.* 2016;16(5):S1–S2. doi: 10.1097/Anc.0000000000000346.
8. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):233–246. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x.
9. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.
10. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14): 1483–1494. doi: 10.1056/NEJMr074081.
11. Ring J, Darsow U, Burgdorf WH, et al, editors. *Braun-Falco Dermatologia*. Lublin: Czelej; 2010. pp. 425–441.
12. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):566–574. doi: 10.1111/cea.12495.
13. Pelc J, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis — treatment options. Part one. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(1):1–5. doi: 10.5114/ada.2018.73159.
14. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8): 1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133.

15. Fluhr JW, Behne MJ, Brown BE, et al. Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):320–329. doi: 10.1046/j.0022-202X.2003.00204.x.
16. Ament W, Huizenga JR, Mook GA, et al. Lactate and ammonia concentration in blood and sweat during incremental cycle ergometer exercise. *Int J Sports Med.* 1997;18(1):35–39. doi: 10.1055/s-2007-972592.
17. Thuesen DO, Chan EK, Oechsli LM, Hahn GS. The roles of pH and concentration in lactic acid-induced stimulation of epidermal turnover. *Dermatol Surg.* 1998;24(6):641–645. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04221.x.
18. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, et al. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(3 Suppl):S3–5. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.002.
19. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4): 472–478. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
20. Pelc J, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. The structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis — treatment options. Part two. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(2):123–127. doi: 10.5114/ada.2018.75234.
21. Trzeciak M, Glen J, Rebala K, et al. Coexistence of 2282del4 FLG gene mutation and IL-18 -137G/C gene polymorphism enhances the risk of atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(1): 57–62. doi: 10.5114/pdia.2015.48050.
22. Filipowska-Gronska A, Werynska-Kalemba M, Bozek A, et al. The frequency of polymorphic variants of filaggrin gene and clinical atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(1):37–41. doi: 10.5114/pdia.2015.48036.
23. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6): 1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015.
24. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):477–487. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.003.
25. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А., и др. Оценка клинической эффективности топической комбинированной терапии больных экземой, осложненной бактериальной инфекцией // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2014. — № 3 — С. 121–127. [Okhlopov VA, Zubareva EYu, Novikov YuA, et al. Estimation of clinical efficiency of topical combination therapy patients with pyoderma complicated eczema. *Vestn Dermatol Venerol.* 2014;(3):121–127. (In Russ).]

Н.Н. Кораблёва¹, А.Н. Плаксина², В.Р. Амирова³, О.П. Ковтун², С.Е. Украинцев⁴¹ Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация⁴ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация

Использование детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях

Контактная информация:

Кораблева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»

Адрес: 167001, Северо-Западный федеральный округ, Республика Коми, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55, тел.: +7 (8212) 390-309, e-mail: kemcard@yandex.ru

Статья поступила: 23.07.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

346

Представлены результаты анкетирования матерей о применении детских молочных смесей в родильном доме. Обсуждаются возможные пути по улучшению ситуации с применением детских молочных смесей у доношенных новорожденных на этапе родильного дома. Выявлена высокая частота применения смесей у здоровых новорожденных на этапе родильного дома, а также практика выдачи смесей в качестве подарка при выписке из родильного дома. Приводятся данные литературы о негативном влиянии как необоснованного применения смесей, так и выдачи смесей в качестве подарка при выписке на сохранение грудного вскармливания. Ожидается, что ограничение распределения молочных смесей без надлежащих показаний должно привести к увеличению распространенности грудного вскармливания.

Ключевые слова: новорожденные, родильный дом, детские молочные смеси, грудное вскармливание.

(Для цитирования: Кораблёва Н.Н., Плаксина А.Н., Амирова В.Р., Ковтун О.П., Украинцев С.Е. Использование детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 346–349. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1930)

ВВЕДЕНИЕ

Повышение распространенности грудного вскармливания является целевым индикатором показателей здоровья населения. Так, в основах государственной политики Российской Федерации в области здорового питания на период до 2020 г. отмечено, что количество детей в возрасте до 3 мес жизни, находящихся на исклю-

чительно грудном вскармливании, должно достигать 40–50% [1].

Вскармливание материнским молоком является не только оптимальным видом обеспечения ребенка необходимым набором нутриентов. С точки зрения современной науки, грудное вскармливание является самым важным постнатальным фактором долгосрочного

Natalia N. Korableva¹, Anna A. Plaksina², Victoria R. Amirova³, Olga P. Kovtun², Sergey E. Ukraintsev⁴¹ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russian Federation² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation⁴ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation

Use of Infant Formulas in Obstetric Hospitals

The results of a questionnaire survey of mothers on the use of infant formulas at the obstetric hospital have been presented. Possible ways to improve the situation with the use of infant formulas in term infants at the obstetric hospital have been discussed. A high frequency of the use of formulas in healthy newborns at the obstetric hospital as well as the practice of issuing formulas as a gift on discharge from the obstetric hospital have been revealed. The literature data has been given on the negative effect of both unreasonable use of formulas and the issuance of formulas as a gift on discharge on the preservation of breastfeeding. It is expected that restricting the distribution of milk formulas without proper indications will lead to an increase in the prevalence of breastfeeding.

Key words: newborns, obstetric hospital, infant formulas, breastfeeding.

(For citation: Korableva Natalia N., Plaksina Anna A., Amirova Victoria R., Kovtun Olga P., Ukraintsev Sergey E. Use of Infant Formulas in Obstetric Hospitals. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (4): 346–349. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1930)

метаболического и иммунологического программирования здоровья детей [2, 3]. Однако в последние годы появились данные о широком и не всегда обоснованном назначении заменителей грудного молока в родовспомогательных учреждениях. Так, по данным зарубежных исследований, около половины новорожденных доношенных детей получали докорм в раннем послеродовом периоде, при этом более чем в половине случаев объективные медицинские показания для назначения докорма отсутствовали [4]. Эти данные должны настораживать и привлекать внимание администрации родовспомогательных учреждений, поскольку известно, что назначение докорма в первые 48 ч, вне зависимости от объема смеси, резко снижают приверженность к грудному вскармливанию в последующем [4]. Помимо этого, распространенной практикой является выдача смесей в качестве подарка при выписке вне зависимости от того, вскармливается ребенок на момент выписки грудным молоком или нет [5]. Сложно представить худший «подарок» маме, которая кормила ребенка грудью в родильном доме (особенно если он носит звание «доброжелательного к ребенку») и намеревалась продолжать грудное вскармливание дома. Давно доказано, что такие «подарки» приводят к снижению шансов на успешное продолжение грудного вскармливания [6–8]. Такая раздача смесей при выписке не может осуществляться без ведома администрации родильного дома, поэтому прекращение подобной практики также может и должно осуществляться руководством родовспомогательного учреждения. Эффективность такого решения в отношении сохранения грудного вскармливания продемонстрирована в клинических исследованиях [9].

Бесконтрольное назначение смесей не только снижает частоту грудного вскармливания в популяции, но также может быть причиной развития заболеваний. Именно характер вскармливания ребенка в первые дни и месяцы жизни может во многом быть связан с ростом распространенности аллергических заболеваний. В частности, назначение в родильном доме докорма, включающего смеси на основе цельных белков коровьего молока, увеличивает риск развития аллергии к таким белкам в 7 (!) раз [10]. Эти данные требуют внедрения эффективных стратегий поддержки грудного вскармливания, а в случае наличия объективных причин для докорма ребенка — обоснованного и дифференцированного применения детских молочных смесей. Для достижения целевых индикаторов необходимо проанализировать частоту и обоснованность использования детских молочных смесей с этапа родильного дома, причины и уровень принятия решения (врач, средний медицинский персонал) об их назначении, степень информированности матерей и принять меры по урегулированию данного вопроса.

О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

Нами проведено одномоментное исследование распространенности использования детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях медицинских

организаций. С этой целью выполнено выборочное очное анкетирование матерей ($n = 1395$) детей первого года жизни в шести населенных пунктах четырех федеральных округов (Центральный, Северо-Западный, Приволжский и Уральский), имеющих родовспомогательные учреждения третьего уровня. Анкетирование проведено на разных этапах: от родовспомогательных учреждений ($n = 712$) до медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях ($n = 378$) и детских поликлиниках ($n = 305$). Респондентам задавали 11 вопросов из анкеты, разработанной авторами для данного исследования.

Результаты анкетирования матерей анализировали в группах условно здоровых детей ($n = 1017$), в отношении которых (согласно результатам опроса матерей) на этапе родильного дома не проводились мероприятия интенсивной и медикаментозной терапии, без длительного (не более 4 сут) пребывания, перинатальной патологии, потребовавшей реабилитационных мероприятий, и детей с перинатальной патологией ($n = 378$), в отношении которых проводились реабилитационные мероприятия в условиях специализированной медицинской организации, из них 73 (19,3%) недоношенных младенца. Опрос показал частое (у 890; 63,8%) в целом по выборке детей использование заменителей грудного молока в родовспомогательных учреждениях (табл.).

Значимо чаще смеси использовали у детей с различными формами перинатальной патологии (отношение шансов 2,4; 95% доверительный интервал 1,3–4,4), что, вероятно, объясняется особыми потребностями по медицинским показаниям. Однако процент использования смесей на этапе родовспомогательного учреждения у условно здоровых детей заставляет задуматься о причинах и диктует необходимость проведения анализа и формирования обоснованных подходов к профилактике раннего введения в рацион доношенных детей детских молочных смесей.

На этапе родовспомогательного учреждения в первые сутки жизни докорм был назначен каждому третьему условно здоровому ребенку и более чем половине детей из группы с неонатальной патологией. При этом с каждой четвертой женщиной первой группы и каждой третьей — второй группы не был согласован факт применения детских молочных смесей. Опрашиваемые женщины проинформировали, что назначение смесей продолжалось и после выписки из родильного отделения (после 4-х сут). При этом самостоятельно применили докорм лишь 11,4 и 7,2% матерей в описываемых группах соответственно. Обращает на себя внимание роль медицинской сестры в процессе организации кормления новорожденных. Самостоятельное принятие ими решения о применении смеси, по-видимому, не может считаться обоснованным, поскольку оно не согласуется с трудовыми функциями профессионального стандарта специалиста в области сестринского дела и должно быть согласовано с врачом.

Детские молочные смеси часто назначались детям по два и более раз в сутки, при этом лишь в каждом втором случае врач объяснял причину рекомендации докорма. Необходимо отметить, что, по данным научных

Таблица. Использование заменителей грудного молока на этапе родовспомогательных учреждений
Table. Use of breast milk substitutes at the obstetric institutions

Вопросы анкеты	Условно здоровые дети, абс. (%), n = 1017	Дети с перинатальной патологией, абс. (%), n = 378
Получал ли ваш ребенок детскую молочную смесь в роддоме? (ответ «да»)	598 (58,8)	292 (77,2)
Согласовывали ли с Вами первый докорм смесью? (ответ «да»)	438 (73,2)	204 (69,9)
На какой день после рождения ребенок начинал получать смесь? • 1-е сут • 2–3-и сут • ≥ 4 сут	225 (37,6) 109 (18,2) 264 (44,2)	187 (64,0) 76 (26) 29 (9,9)
Сколько кормлений смесью получал ребенок каждый день на этапе родильного дома? • 1–2 • ≥ 2 • затруднились ответить	136 (22,7) 371 (62,1) 91 (15,2)	35 (11,9) 257 (88,1) 0
Кто принимал решение о назначении смеси? • врач • медицинская сестра • самостоятельно • не ответили	451 (75,4) 41 (6,9) 68 (11,4) 38 (6,3)	216 (74,0) 55 (18,8) 21 (7,2) 0
Объяснял ли врач необходимость назначения смеси? • да • нет • не ответили	412 (68,9) 169 (28,3) 17 (2,8)	196 (67,1) 96 (32,9) 0
Планируете ли продолжать докармливать этой смесью после выписки? • да • нет • затруднились ответить	151 (25,3) 303 (50,7) 144 (24,0)	116 (39,7) 84 (28,8) 92 (31,5)
Согласитесь ли сменить смесь по рекомендации участкового педиатра? • да • нет • затруднились ответить	139 (23,2) 125 (20,9) 334 (55,9)	99 (33,9) 86 (29,5) 107 (36,6)
Получали ли Вы смесь в качестве «подарка» при выписке? (ответ «да»)	286 (47,8)	97 (25,7)

исследований [11], даже однократное применение смеси независимо от объема приводит к увеличению риска развития аллергии и снижает вероятность грудного вскармливания в дальнейшем.

К сожалению, лишь в небольшом количестве анкет респонденты указали непосредственное обоснование введения докорма (полученное от медицинского работника): гипогалактия — в 16 случаях, оперативное родоразрешение — в 13, значительная убыль массы тела ребенка — в 8, наличие стафилококка в родовых путях — в 1, гипербилирубинемия — в 1, проблемы с молочной железой (втянутые соски) — в 1. На вопрос о планировании продолжения докорма смесью после выписки половина матерей первой группы ответила отрицательно, однако приверженность к продолжению использования заменителей грудного молока продемонстрирован большим процентом респондентов обеих групп. Следует отметить, что мнению участкового педиатра безоговорочно доверяют менее 40% респондентов.

Нашла свое подтверждение и обсуждаемая выше практика выдачи смесей в качестве подарка при выписке: по данным проведенного анкетирования, при выписке из родильного дома 383 (27,4%) матери получили смесь в количестве от 1 до 22 (!) банок различных наименований. Этот факт, потенциально опасный для продолжительной лактации, прослеживается именно в группе

условно здоровых новорожденных, где обсуждаемый «подарок» при выписке получила каждая вторая мать.

Еще одной существующей практикой являются так называемые бесплатные поставки детских молочных смесей в родильные дома — вне зависимости от количества детей, объективно нуждающихся в докорме, и особенностей состава самих смесей. Это может в теории экономить бюджет учреждения в части закупок смесей, однако подобная практика стимулирует необоснованное назначение смесей, что отчасти подтверждается данными проведенного нами исследования. Следует особо отметить, что исследования последних лет четко демонстрируют, что практика целевых закупок детских молочных смесей родильным домом значительно увеличивает процент первого прикладывания новорожденных к груди в родильном зале и частоту сохранения исключительно грудного вскармливания на протяжении всего пребывания ребенка в родильном доме [12].

Профессиональное педиатрическое сообщество должно иметь четкую, аргументированную, научно обоснованную позицию неприятия бесплатных поставок молочных смесей в родильные дома. Данная позиция должна не только являться руководством к действию, но и, возможно, ее следовало бы закрепить в подзаконных нормативно-правовых актах, которые регулируют общественные отношения в сфере здравоохранения. Назрела

необходимость принятия профессиональной педиатрической организацией меморандума о практике неприятия заменителей грудного молока в качестве подарка при выписке. К введению докорма в первые сутки жизни нужно относиться как к лечебному питанию, ввести правоприменительные нормы при оформлении медицинской документации в случае назначения смеси врачом с обоснованием данного действия и подбором необходимого продукта лечебного питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России распространилась практика назначения даже здоровым новорожденным заменителей грудного молока уже на этапе родильного дома. Такая практика раннего введения докорма зачастую основана на «показаниях», не являющихся объективными. Действия среднего медицинского персонала в плане принятия решения о назначении смеси новорожденному должны быть проанализированы на уровне каждого родовспомогательного учреждения. Политика неприятия бесплатных поставок смесей в родильных домах, так же как и отказ от практики выдачи смесей в качестве подарка при выписке из родильного дома, должны стать руководством к действию всех организаторов здравоохранения и медицинских работников. Применение заменителей грудного молока в родовспомогательном учреждении необходимо рассматривать как компонент лечебных мероприятий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Распоряжение правительства Российской Федерации от 25.10.2010 г. № 1873-р «Об основах государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации на период до 2020 года». [Order of the Government of the Russian Federation № 1873-r «Ob osnovakh gosudarstvennoi politiki v oblasti zdorovogo pitaniya naseleniya Rossiiskoi Federatsii na period do 2020 goda» dated 25.10.2010. (In Russ).]
2. Гмошинская М.В. Разработка и оценка эффективности системы поддержки грудного вскармливания детей первого года жизни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. — 50 с. [Gmoshinskaya MV. Razrabotka i otsenka effektivnosti sistemy podderzhki grudnogo vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 50 p. (In Russ).]
3. Плаксина А.Н., Коток Е.А., Пономарева О.Ю. Оценка питания недоношенных детей по данным анкетирования родителей // Системная интеграция в здравоохранении. — 2015. — № 2 — С. 43–52. [Plaxina AN, Kotok EA, Ponomareva OYu. Nutritional assessment of premature infants according to the survey of parents. System Integration in Health Care: Electronic Scientific Journal. 2015;(2):43–52. (In Russ).]
4. Chantray CJ, Dewey KG, Peerson JM, et al. In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. *J Pediatr*. 2014;164(6): 1339–1345 e1335. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.035.
5. Sadacharan R, Grossman X, Sanchez E, Merewood A. Trends in US hospital distribution of industry-sponsored infant formula sample packs. *Pediatrics*. 2011;128(4):702–705. doi: 10.1542/peds.2011-0983.

с обоснованием необходимости, безопасности, эффективности и положительного влияния на показатели здоровья ребенка на последующих этапах жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

CONFLICT OF INTERESTS

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

ORCID

- Н.Н. Кораблёва** <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>
А.Н. Плаксина <https://orcid.org/0000-0002-3119-478X>
В.Р. Амирова <https://orcid.org/0000-0001-8693-9526>
О.П. Ковтун <https://orcid.org/0000-0002-4462-4179>
С.Е. Украинцев <https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

6. Dungy CI, Christensen-Szalanski J, Losch M, Russell D. Effect of discharge samples on duration of breast-feeding. *Pediatrics*. 1992; 90(2 Pt 1):233–237.
7. Rosenberg KD, Eastham CA, Kasehagen LJ, Sandoval AP. Marketing infant formula through hospitals: the impact of commercial hospital discharge packs on breastfeeding. *Am J Public Health*. 2008;98(2):290–295. doi: 10.2105/AJPH.2006.103218.
8. Perez-Escamilla R, Pollitt E, Lonnerdal B, Dewey KG. Infant feeding policies in maternity wards and their effect on breast-feeding success: an analytical overview. *Am J Public Health*. 1994;84(1): 89–97. doi: 10.2105/ajph.84.1.89.
9. Feldman-Winter L, Grossman X, Palaniappan A, et al. Removal of industry-sponsored formula sample packs from the hospital: does it make a difference? *J Hum Lact*. 2012;28(3):380–388. doi: 10.1177/0890334412444350.
10. Galvin GD, Kelly E, Galvin AD, et al. Formula supplementation of breast-fed infants increases the incidence of cow's milk protein allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(Suppl 3):P88. doi: 10.1186/2045-7022-5-s3-p88.
11. Martorell A, Plaza AM, Bone J, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(2):46–53. doi: 10.1157/13086746.
12. Tarrant M, Lok KY, Fong DY, et al. Effect of a hospital policy of not accepting free infant formula on in-hospital formula supplementation rates and breast-feeding duration. *Public Health Nutr*. 2015;18(14): 2689–2699. doi: 10.1017/S1368980015000117.

О.А. Михайлова, В.Н. Дроздов, Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших

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

Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы

Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 09.07.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Проблема дозирования лекарственных препаратов в детском возрасте обусловлена спецификой метаболизма лекарственных средств (ЛС) в организме ребенка. Клинических исследований по изучению физиологических особенностей в различные периоды детства и систематизированных данных на сегодняшний день недостаточно. По-прежнему актуально понимание характерных отличий, влияющих на биодоступность, распределение и экскрецию ЛС, особенно у детей старше 1 мес жизни. Результаты таких исследований необходимы для формирования рекомендаций по применению ЛС у детей с учетом их возраста и компенсации отсутствия данных прямых клинических исследований в педиатрии. Обсуждается возможность использования метода расчета дозы относительно содержания жировой ткани в организме в разные периоды детства и химических свойств вещества.

Ключевые слова: дети, клиническая фармакология, лекарственные средства, дозирование.

(Для цитирования: Михайлова О.А., Дроздов В.Н., Лазарева Н.Б., Ших Е.В. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешенные вопросы. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 350–355. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1931)

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день благодаря оригинальным клиническим исследованиям для каждого лекарственного препарата (лекарственное средство* в виде лекарственной формы [1]; ЛП), разрешенного к медицинскому применению, нам известны его фармакокинетические и фармакодинамические параметры, эффективность,

профиль безопасности и оптимальные режимы дозирования. Все это справедливо, когда мы говорим об использовании ЛП во взрослой популяции. Применение этих же лекарственных средств (ЛС) в педиатрической практике может быть ограничено отсутствием информации об их эффективности и безопасности в детской популяции, а также отсутствием лекарственных форм,

* Лекарственное средство — вещество или комбинации веществ, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, а также для сохранения, предотвращения или прерывания беременности, и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий [1].

Olga A. Mikhailova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva, Evgeniya V. Shikh

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

Dosage Problems in Children: Well-Known Facts and Unresolved Issues

The problem of dosing drugs at an early age is conditioned by specific metabolism of medicinal products (MP) in the child's body. Currently, there are a few clinical trials on the study of physiological characteristics in different periods of childhood and systematised data. It is still relevant to understand the characteristic differences that affect the bioavailability, distribution and excretion of MP, especially in children over one month of life. The results of such studies are necessary in order to formulate the recommendations for use of MP in children taking into account their age and compensate for the lack of data from direct clinical trials in pediatrics. The possibility of using a dose calculation method regarding the fat content of the body in different periods of childhood and the chemical properties of the substance has been discussed.

Key words: children, clinical pharmacology, medicinal products, dosage.

(For citation: Mikhailova Olga A., Drozdov Vladimir N., Lazareva Natalia B., Shikh Evgeniya V. Dosage Problems in Children: Well-Known Facts and Unresolved Issues. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (4): 350–355. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1931)

подходящих для применения у детей. Одна из основных причин кроется в том, что большинство ЛП (более 80%) изучались в клинических исследованиях только с участием взрослых [2]. При экстраполяции подобных результатов показано, что до 80% ЛС также эффективны и у детей с аналогичной патологией [3]. Это указывает на возможность применения таких ЛС в педиатрической популяции при условии изучения их безопасности и фармакокинетических характеристик. Однако в настоящее время на фармацевтическом рынке все еще недостаточно ЛС, разрешенных (на территории Российской Федерации — Министерством здравоохранения) к применению у детей. Отчасти это происходит в связи с отсутствием объективных данных об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики, режимах дозирования и профиле безопасности ЛС в различные периоды детского возраста.

Отсутствие результатов клинических испытаний и прямых указаний в инструкции к применению ЛП у детей часто приводит к использованию препарата в режиме *off label*, т. е. с нарушением утвержденных инструкций по его медицинскому применению. Так, по данным F. Saullo и соавт., до 40% педиатров одного из административных округов Италии имели опыт назначений ЛП с нарушением инструкции [4], в Российской Федерации в некоторых округах такой опыт имели 67% педиатров [5]. В исследовании M. Smith и соавт. было показано, что 34% ЛП, использованных при анестезии у детей, не были разрешены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA; США) для применения в этой возрастной группе, 28% были показаны только в определенных возрастных группах [6].

Отдельную проблему составляют случаи, когда информация о дозировании того или иного потенциально эффективного ЛС в детском возрасте попросту отсутствует в стандартах оказания специализированной медицинской помощи или в клинических рекомендациях. Так, например, в российских клинических рекомендациях по ведению детей с хронической сердечной недостаточностью из числа ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рекомендованы каптоприл и эналаприл, при этом дозы эналаприла представлены только для детей старше 14 лет. В рекомендациях обозначена возможность применения атенолола и метопролола при гипертрофической кардиомиопатии, но без указания режима дозирования ЛС, информацию о котором можно узнать из немногочисленных опубликованных результатов клинических исследований [7]. Таким образом, при необходимости назначения упомянутых ЛП врач оказывается в затруднительной ситуации, даже при том, что решение об их применении принимается врачебной комиссией.

Следует отметить, что с назначением ЛП в режиме *off label* в педиатрической практике ассоциирован высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций, и чаще всего это наблюдается при применении антибактериальных препаратов [8]. Знание физиологических особенностей организма ребенка, влияющих на фармакокинетику ЛП, может существенно облегчить задачу по подбору дозы того или иного ЛП в различных клинических ситуациях.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Применительно к детям чаще используется два принципиально важных для расчета доз ЛС показателя — масса тела и площадь поверхности тела. Однако эти параметры не универсальны для всех периодов детства

и разных ЛС. Так, например, коррекция дозирования теофиллина напрямую зависит от возрастных особенностей функциональных систем организма: у недоношенных новорожденных суммарный клиренс теофиллина снижен и составляет 20 мл/мин, у взрослых он достигает в среднем 70 мл/мин, у детей старше года — 100 мл/мин на килограмм массы тела [9]. Именно поэтому еще одним из важнейших показателей при расчете доз ЛС у детей является возраст. В одном из исследований проводили оценку расчета дозирования по массе тела, в результате чего авторы пришли к следующему выводу: для некоторых лекарств, таких как преднизолон, зидовудин, а также для гормона роста действительно более точным будет (для поддержания концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне) расчет дозы по массе тела, а не по площади его поверхности. Вместе с тем в некоторых случаях дозирование ЛС с учетом возраста оказывается эффективнее дозирования, основанного на показателях площади поверхности или массы тела (например, для далтепарина натрия) [10]. Отсутствием унифицированного подхода к выбору дозы ЛС во всех периодах детства продиктована необходимость более внимательного отношения к параметрам расчета доз.

Ввиду установленного влияния физиологических особенностей детей разного возраста на метаболизм лекарственных средств FDA предложило деление по пяти возрастным группам [11]:

- недоношенные новорожденные (< 37 полных недель гестационного возраста);
- доношенные новорожденные (0–27 сут);
- грудные дети и дети младшего возраста (toddlers, 28 сут–23 мес);
- дети старшего возраста (children, 2–11 лет);
- подростки (от 12 до 16–18 лет в зависимости от региона).

В каждый возрастной период биодоступность, метаболизм и экскреция ЛС могут значительно отличаться друг от друга [12]. Это обусловлено множеством факторов, которые определяются ростом и физиологическими особенностями организма в разные периоды созревания. И если анатомо-функциональные особенности детей и процессы формирования здорового организма не обделены вниманием ученых, то данных о специфике метаболизма ЛС у детей в каждый возрастной период на сегодняшний день недостаточно. В табл. 1 выделены наиболее значимые анатомо-физиологические особенности, которые могут влиять на фармакокинетику (всасывание, распределение, биотрансформацию и экскрецию) и косвенно на фармакодинамику (механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов) ЛС [12].

Период новорожденности

Особенности метаболизма ЛС в организме ребенка в период новорожденности определяют уязвимость пациентов этой возрастной группы: первые 28 сут жизни являются своеобразной адаптацией к жизни во внеутробной среде, что определяет выраженные перемены в работе функциональных систем организма [13]. С другой стороны, с увеличением информации о фармакотерапии и с улучшением оказания медицинской помощи новорожденным появляются новые актуальные вопросы ведения новорожденных детей с различной патологией. Так, остается открытым вопрос о применении и дозировании антибактериальных препаратов, активных в отношении грамотрицательных возбудителей [14].

В табл. 2 приводятся основные анатомо-физиологические особенности организма ребенка, которые влияют

Таблица 1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детского возраста [12]
Table 1. Features of pharmacokinetics of medicinal products in different periods of childhood [12]

Возрастная группа	Биодоступность	Распределение	Метаболизм*	Экскреция
Доношенные новорожденные	Определяется химическим строением ЛС и может значительно отличаться от таковой у взрослых	Повышен объем распределения ЛС во внеклеточном пространстве. Повышена концентрация ЛС в плазме в сравнении со взрослыми	Снижен печеночный метаболизм большинства ЛС с участием системы цитохрома P450	Снижена почечная экскреция ЛС
Грудные дети и дети младшего возраста	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Повышена интенсивность печеночного метаболизма	Недостаточно данных**
Дети старшего возраста	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Повышена для большинства ЛС
Подростки	Недостаточно данных**	Недостаточно данных**	Снижение и последующее нарастание интенсивности метаболизма	Недостаточно данных**

Примечание. * — метаболизм включает все химические изменения, происходящие с ЛС в организме, в результате которых уменьшается липофильность, повышается гидрофильность, а также изменяется фармакологическая активность; ** — недостаточно данных, касающихся исследований биодоступности в данной возрастной группе. ЛС — лекарственное средство.
Note. * — metabolism includes all chemical changes that occur with ЛС in the body, as a result of which lipophilicity decreases, hydrophilicity increases, and pharmacological activity also changes; ** — there is insufficient data on bioavailability studies in this age group. ЛС — medicinal product.

Таблица 2. Анатомо-физиологические особенности детского организма в период новорожденности, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств [13]
Table 2. Anatomico-physiological features of the child's body in the neonatal period that affect the pharmacokinetics of medicinal products [13]

Фармакокинетические параметры	Анатомо-физиологические особенности детского организма	Эффекты
Биодоступность	Низкий pH в желудке (3–6)	Увеличение биодоступности кислотонеустойчивых ЛС
	Ускоренный в сравнении со взрослыми пассаж пищи в ЖКТ	Возможно снижение всасывания ЛС
Распределение	Низкий уровень белков в плазме крови	Повышение концентрации ЛС
	Повышенная проницаемость гистогематических барьеров	Проникновение ЛС в ЦНС и другие органы и ткани, не являющиеся мишенями; увеличение риска развития нежелательных лекарственных реакций
	Высокое содержание воды во внеклеточном пространстве	Повышение концентрации гидрофильных ЛС
Метаболизм	Снижена интенсивность процессов глюкуронирования и повышена интенсивность сульфирования ксенобиотиков	Для большинства ЛС значимых изменений концентрации не определяется
	Незрелость большинства изоферментов цитохрома P450, в частности CYP3A4	Изменение концентрации ЛС, метаболизм которых проходит с участием данных изоферментов: в большинстве случаев — повышение концентрации ЛС
Экскреция	Низкая в сравнении со взрослыми скорость клубочковой фильтрации и сниженная тубулярная экскреция	Повышение концентрации ЛС. Снижение токсичности некоторых веществ, повреждающих канальцевую систему почек (например, ванкомицина)

Примечание. ЛС — лекарственное средство, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЦНС — центральная нервная система.
Note. ЛС — medicinal product, ЖКТ — gastrointestinal tract, ЦНС — central nervous system.

на параметры фармакокинетики и, соответственно, фармакодинамики ЛП. Так, например, значение pH в желудке у новорожденного близко к нейтральному, что определяет более высокую биодоступность кислотонеустойчивых ЛС, чем у взрослых [15]. К таким ЛС можно отнести антибактериальные препараты пенициллинового ряда. Высокое содержание воды в организме новорожденного и преобладание ее во внеклеточном пространстве, по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми (~ 80% против 60), влияет на распределение ЛП, а именно увеличивает концентрацию водорастворимых лекарствен-

ных веществ (например, аминогликозидов) [16]. Для новорожденных детей характерна сниженная функция гистогематических барьеров. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера делает для ребенка опасным применение местных анестетиков и опиоидов [17]. Высокая проницаемость и васкуляризация кожных покровов определяет возможность назначения некоторых ЛП трансдермально с большей эффективностью, чем у взрослых. Однако даже в группе доношенных новорожденных для принятия решения необходимо наличие доказательной базы, построенной на большом количестве

клинических исследований, проведенных в соответствии с требованиями международных стандартов.

Метаболизм большинства ЛС происходит в печени [18]. Особого внимания заслуживает печеночный метаболизм ЛС у новорожденных детей. Скорость созревания различных ферментных семейств обуславливает особый подход при назначении разных групп ЛС. Так, процессы глюкуронирования у новорожденных имеют значительно меньшую интенсивность в сравнении со взрослыми, и достигают их уровня лишь к трем годам. В то же время сульфонирование ксенобиотиков к рождению развито достаточно хорошо, чтобы компенсировать недостаточность процессов глюкуронирования [19, 20]. Большинство ферментов имеют низкую активность к моменту рождения и разную скорость созревания. Например, CYP3A4, отвечающий за метаболизм значительного числа применяемых лекарственных веществ, приобретает адекватную активность к 1 мес жизни, а CYP3A7, наоборот, обладает функциональной зрелостью уже к моменту рождения, и максимальный пик его активности приходится на возраст ~ 2 нед [21].

Почки новорожденного к моменту рождения анатомически и функционально незрелы, что необходимо учитывать при назначении ЛС с выраженным почечным клиренсом. Низкие показатели скорости клубочковой фильтрации у новорожденных (10–15 мл/мин/м²) обуславливают снижение почечной экскреции многих лекарственных средств, а это, в свою очередь, требует уменьшения суточной дозы для большинства ЛС [22]. Следует иметь в виду, что скорость клубочковой фильтрации достигает уровня взрослых лишь к одному году жизни. Для новорожденных детей характерна незрелость тубулярного аппарата почек. Тубулярная секреция достигает уровня взрослых также примерно к году. Данная особенность имеет и положительные стороны: считается, что почки новорожденных менее чувствительны к токсическому воздействию ванкомицина. Объясняется это тем, что незрелые клетки проксимальных канальцев в меньшей степени осуществляют захват данного ЛП, один из механизмов нефротоксичности которого заключается в повреждении клеток проксимальных канальцев после реабсорбции [23].

Грудной и младший детский возраст

Организм детей грудного и младшего возраста (28 сут — 23 мес), как известно, отличается высокой скоростью роста и высокой интенсивностью обменных процессов. В этом возрастном периоде активно меняется состав тела с тенденцией к снижению общего количества воды в организме. У детей грудного возраста отмечается преобладание жировой ткани над мышечной. Данная особенность требует пристального внимания к подбору дозы жирорастворимых ЛС. Отмечается активный рост внутренних органов и их функциональное созревание, вследствие чего в период от 1 года до 2 лет имеют место наиболее интенсивный метаболизм и экскреция ЛС. Например, период полувыведения диазепама у грудных детей превышает таковой у пожилых и новорожденных в 3 раза [24]. Зачастую детям данной возрастной группы требуются большие дозы ЛС для достижения терапевтического эффекта.

Особого внимания заслуживает назначение ингаляционных бета-адреномиметиков. Инфекционные бронхиты часто встречаются у грудных детей [25]. При назначении бета-агонистов у детей данной возрастной группы отмечается слабовыраженный терапевтический эффект или полное его отсутствие, что можно объяснить относительно небольшими размерами дыхательных путей и сниженной экспрессией бета-адренорецепторов [26].

Дети старшего возраста и подростки

У детей старшего возраста (от 2 до 11 лет) активно происходит формирование и рост мышц и скелета. Метаболизм ЛС у детей этой возрастной группы сопоставим или даже интенсивней, чем у взрослых. В частности, клиренс некоторых ЛС в этом возрасте увеличивается, что требует в ряде случаев коррекции суточной дозы в сторону повышения, как, например, при назначении соталола [27].

Свой вклад в изменение метаболизма ЛС у подростков (возраст от 12 до 16–18 лет) вносит половое созревание. Этот крайне значимый для организма период сопровождается рядом изменений, и в первую очередь уровня половых гормонов в организме, выброс которых имеет скачкообразный характер [28]. С изменением гормонального статуса зачастую происходят перестройки в эмоциональной и поведенческой сфере [28], что, на наш взгляд, может отрицательно сказаться на комплаентности при назначении той или иной терапии. Что касается метаболизма ЛС, у подростков вместе с повышением уровня гормона роста и половых гормонов снижается интенсивность процессов метаболизма, которая со временем достигает уровня взрослых [29]. Ярким примером может служить постепенное снижение клиренса метотрексата в подростковом периоде до характерного уровня у взрослых. Учитывая токсичность данного ЛС, необходимы тщательный подбор дозы и по возможности терапевтический мониторинг с целью предотвращения дозозависимых побочных эффектов [30].

КРИТЕРИИ РАСЧЕТА ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Вышеперечисленные особенности фармакокинетики ЛС определяют необходимость рационального подхода к режимам дозирования в разные возрастные периоды у детей с учетом фармакокинетических параметров ЛС. Камнем преткновения в данной ситуации является как раз изучение фармакокинетики различных ЛС у детей разного возраста, что неудивительно, учитывая малое количество самих исследований и небольшие выборки пациентов. Эти данные получить можно, но для этого необходимо проведение крупных исследований фармакокинетики того или иного средства в каждой возрастной группе, где оно потенциально может применяться.

Данные о некоторых фармакокинетических параметрах можно получить при помощи аллометрической модели, так называемого аллометрического скейлинга. Такой метод позволяет экстраполировать данные со взрослого организма на детский с помощью математических расчетов и использования специальных коэффициентов, учитывающих нелинейное развитие организма. Чаще всего путем аллометрической модели определяются такие фармакокинетические параметры, как общий клиренс и объем распределения. Существуют разные вариации данного метода. Одним из самых первых, примененных в педиатрии, стал аллометрический скейлинг с фиксированным коэффициентом [31]. Позже была показана [31] недостаточная эффективность метода вследствие выраженных изменений в метаболических процессах у детей в различные возрастные периоды, особенно в период новорожденности и грудном возрасте. В последующем метод аллометрического скейлинга был усовершенствован за счет увеличения разнообразия коэффициентов, в частности были предложены сегментированная и возрастаториентированная модели. В настоящее время аллометрический скейлинг предлагается использовать при планировании клинических исследований с участием детей, но не для дозирования ЛП в повседневной кли-

Таблица 3. Параметры расчета доз лекарственных средств у детей в разных возрастных периодах
Table 3. Parameters for calculating doses of medicinal products in children in different age periods

Возраст	Гидрофильные ЛС	Липофильные ЛС
0–27 сут	Ферменты, отвечающие за биотрансформацию ЛС, созревают с разной скоростью, что делает невозможным адекватный расчет дозы только по массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела
28 сут–12 мес	Расчет дозы по безжировой массе тела	Расчет дозы по безжировой массе тела
13–23 мес	Расчет дозы по безжировой массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела
2–11 лет	Расчет дозы по фактической массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела
≥ 12 лет	Расчет дозы по безжировой массе тела	Расчет дозы по фактической массе тела

Примечание. ЛС — лекарственное средство.
 Note. ЛС — medicinal product.

нической практике [31, 32]. В работе A. Edginton и соавт. показана эффективность аллометрического скейлинга в отношении определения клиренса для детей старше 6 лет с использованием 39 оригинальных ЛП [33]. Однако авторы исследования приходят к выводу, что аллометрический скейлинг на сегодняшний день не может заменить полноценных клинических исследований ввиду выраженных погрешностей в расчетах относительно новорожденных, грудных детей, в связи с чем этот метод не рекомендуется к использованию в указанных возрастных группах.

По нашему мнению, перспективным представляется способ расчета дозы ЛС, который базируется на следующих параметрах: химическое свойство ЛС (липофильность/гидрофильность) и содержание жировой ткани, обуславливающей вклад в распределение различных ЛС в организме ребенка в разные периоды детства. Мы обратили внимание на возможность использования данных параметров ввиду активного изучения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у детей с ожирением [34]. Липофильные ЛС способны накапливаться в жировой ткани, что может привести как к неэффективности применения ЛС, так и к дозозависимым нежелательным явлениям. Большая же часть гидрофильных ЛС метаболизируется в печени, поэтому определяющим фактором при подборе дозы будет именно интенсивность данных метаболических процессов. Также гидрофильные вещества почти не проникают в жировую ткань [34]. Опираясь на химические свойства ЛС, мы предполагаем, что расчет дозы гидрофильных ЛС может производиться с учетом возрастных особенностей содержания жировой ткани в организме или путем ее непосредственного измерения, например, при биоимпедансометрии [35].

Таким образом, самым доступным способом может стать коррекция режима дозирования по фактической или безжировой массе тела. На основании имеющихся литературных данных о влиянии отдельных анатомо-физиологических особенностей на метаболизм ЛС нами предложена гипотеза расчета доз ЛС у детей различного возраста (табл. 3) [31, 34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей в каждом возрастном периоде имеется ряд функциональных отличительных свойств, оказывающих влияние на фармакокинетику ЛС, что определяет режим их дозирования. Однако знания только этих особенностей недостаточно для выбора режима дозирования ЛС. Ни один из предлагаемых методов экстраполяции доз со взрослых пациентов не доказал своей абсолютной эффективности. В этой связи проведение клинических исследований, направленных на определение эффективных и безопасных режимов дозирования у детей,

остается «золотым стандартом» в области разработки ЛС для педиатрии, зачастую не реализуемым в реальной клинической практике по ряду причин.

Одним из возможных подходов к оптимизации режима дозирования является оценка зависимости фармакодинамических эффектов от химических свойств ЛС и анатомо-физиологических особенностей организма ребенка. Необходимо проводить изучение биодоступности, распределения и экскреции различных ЛС у детей. Малое количество ЛП, разрешенных к медицинскому применению у детей, диктует острую необходимость активнее исследовать их в педиатрии, чтобы снизить количество назначений *off label*. Назначение ЛС вслепую, без анализа опыта применения, отраженного в доказательной базе на основе клинических исследований у детей, может быть опасно для здоровья ребенка.

Важным направлением научных исследований должно стать изучение физиологических особенностей, влияющих именно на биодоступность, распределение и экскрецию ЛС, что особенно актуально для детей старше 1 мес жизни. Результаты таких исследований позволят формулировать конкретные рекомендации по применению ЛС у детей различного возраста и частично заменить отсутствие данных прямых клинических исследований ЛС в педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. В. Ших — получение гонорара за чтение лекций для компании «Пфайзер-Инновации».

О. А. Михайлова, В. Н. Дроздов, Н. Б. Лазарева подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Evgeniya V. Shikh — receiving fees for lecturing for Pfizer Innovations.

Olga A. Mikhailova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О. А. Михайлова <http://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

В. Н. Дроздов <http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Н. Б. Лазарева <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон Российской Федерации № ФЗ-61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» dated 2010 April 12. (In Russ).] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>. Ссылка активна на 12.07.2018.
2. Joseph DP, Caldwell PH, Craig JC. Registered pediatric clinical trials: a global context. Poster presentation at the International Congress of Pediatrics 2013 (ICP), the 27th Congress of International Pediatric Association; 2013 August 24–29; Melbourne, Australia.
3. Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy D, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1242–e1249. doi: 10.1542/peds.2010-3487.
4. Saullo F, Saullo E, Caloiero M, et al. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S51–54. doi: 10.4103/0976-500X.120960.
5. Мардганиева Э.А., Рябченко В.А., Малышева Е.В., и др. Оценка состояния проблемы нерегламентированных назначений в педиатрии: результаты опроса педиатров и родителей // *Качественная клиническая практика*. — 2016. — № 4 — С. 63–69. [Mardganieva EA, Ryabchenko VA, Malysheva EV, et al. The problem of off label drug use in pediatrics: pediatricians and parents survey results. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;(4):63–69. (In Russ).]
6. Smith MC, Williamson J, Yaster M, et al. Off-label use of medications in children undergoing sedation and anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;115(5):1148–1154. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182501b04.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. *Хроническая сердечная недостаточность у детей*. Клинические рекомендации. — М.: ПедиатрЪ; 2016. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detei*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Peditr'; 2016. (In Russ).]
8. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 3 — С. 43–52. [Titova AR, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in children by analyzing the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(3):43–52. (In Russ).]
9. Ueno K, Tanaka K, Shiokawa M, Horiuchi Y. Age-dependent changes of renal excretion of theophylline in asthmatic children. *Ann Pharmacother*. 2016;28(2):281–282. doi: 10.1177/106002809402800225.
10. Zhou Q, Pan S-d, Zhu L-l, et al. Weight-based dosing in medication use: what should we know? *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:549–560. doi: 10.2147/PPA.S103156.
11. Food and Drug Administration, HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population; availability. Notice. *Fed Regist*. 2000;65(242):78493–78494.
12. Matalova P, Urbanek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metab Rev*. 2016;48(1):70–79. doi: 10.3109/03602532.2015.1135941.
13. Smits A, Annaert P, Allegaert K. Drug disposition and clinical practice in neonates: cross talk between developmental physiology and pharmacology. *Int J Pharm*. 2013;452(1–2):8–13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.03.035.
14. Shafiq N, Malhotra S, Gautam V, et al. Evaluation of evidence for pharmacokinetics-pharmacodynamics-based dose optimization of antimicrobials for treating Gram-negative infections in neonates. *Indian J Med Res*. 2017;145(3):299–316. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_723_15.
15. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):680–690. doi: 10.1592/phco.29.6.680.
16. Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):419–427. doi: 10.1007/s00228-008-0599-y.
17. Latausch L, Freye E. [Pain and opioids in preterm and newborns. (In German).] *Anaesthesist*. 2002;51(4):272–284.
18. *Клиническая фармакология. Учебник* / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 1024 с. [*Klinicheskaya farmakologiya. Uchebnik*. Ed by Kukes V.G., Sychev D.A. 5th ed. revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ).]
19. Reed MD, Besunder JB. Developmental pharmacology: ontogenic basis of drug disposition. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(5):1053–1074. doi: 10.1016/S0031-3955(16)36757-8.
20. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(6):439–452. doi: 10.2165/00003088-199936060-00005.
21. Oesterheld JR. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998;8(3):161–174. doi: 10.1089/cap.1998.8.161.
22. Аткинсон А.Д., Абернети Д.Р., Дэниэлс Ч.И., и др. *Принципы клинической фармакологии*. Пер. с англ. / Под общ. ред. Г.Т. Сухих. — М.: Практическая медицина; 2013. — 530 с. [Atkinson AD, Abernethy DR, Daniels Ch, et al, editors. *Principles of clinical pharmacology*. Translated from English. Ed by G.T. Sukhikh. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013. 530 p. (In Russ).]
23. Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных // *Педиатрическая фармакология*. — 2003. — Т. 1. — № 4 — С. 33–41. [Lukyanova EM. Antibiotic nephrotoxicity in neonates. *Pediatric pharmacology*. 2013;1(4):33–41. (In Russ).]
24. Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3(1):72–91. doi: 10.2165/00003088-197803010-00005.
25. Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine*. 1st ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2013. 719 p.
26. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta2-agonists for recurrent wheeze in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002873. doi: 10.1002/14651858.CD002873.
27. Laer S, Elshoff J-P, Meibohm B, et al. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1322–1330. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.061.
28. Cameron JL. Interrelationships between hormones, behavior, and affect during adolescence: understanding hormonal, physical, and brain changes occurring in association with pubertal activation of the reproductive axis. Introduction to part III. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1021(1):110–123. doi: 10.1196/annals.1308.012.
29. Kennedy MJ. Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(6):662–673. doi: 10.1038/clpt.2008.202.
30. Donelli MG, Zucchetti M, Robatto A, et al. Pharmacokinetics of HD-MTX in infants, children, and adolescents with non-B acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(3):154–159. doi: 10.1002/mpo.2950240303.
31. Mahmood I. Dosing in children: a critical review of the pharmacokinetic allometric scaling and modelling approaches in paediatric drug development and clinical settings. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(4):327–346. doi: 10.1007/s40262-014-0134-5.
32. Mahmood I. Prediction of drug clearance in children: a review of different methodologies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):573–587. doi: 10.1517/17425255.2015.1019463.
33. Edginton AN, Shah B, Sevestre M, Momper JD. The integration of allometry and virtual populations to predict clearance and clearance variability in pediatric populations over the age of 6 years. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(8):693–703. doi: 10.1007/s40262-013-0065-6.
34. Xiong Y, Fukuda T, Knibbe CA, Vinks AA. Drug dosing in obese children: challenges and evidence-based strategies. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1417–1438. doi: 10.1016/j.pcl.2017.08.011.
35. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1(3):447–471. doi: 10.1517/17425255.1.3.447.
36. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, et al. Drug dosing and pharmacokinetics in children with obesity: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):678–685. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.132.

Красавина Наталия Александровна

28.05.1958–22.07.2018



356

22 июля 2018 г. скоропостижно ушла из жизни профессор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, замечательный педиатр и организатор здравоохранения Наталия Александровна Красавина.

Н. А. Красавина родилась 28 мая 1958 г., окончила педиатрический факультет Челябинского медицинского института и, проработав 3 года участковым педиатром в Челябинске, переехала в Пермь. Здесь она прошла путь от клинического ординатора до профессора кафедры педиатрии. Основными направлениями ее научно-практической деятельности стали педиатрическая диетология, профилактическая педиатрия, формирование здорового образа жизни, а именно разделы, способствующие воспитанию здорового подрастающего поколения. Наталия Александровна опубликовала 135 научных работ, 11 учебно-методических пособий для врачей, была соавтором национальной программы оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской

Федерации, участником российских многоцентровых исследований по вскармливанию.

Более 30 лет посвятила Наталия Александровна заботе о маленьких пациентах и медицинскому образованию. Неутомимая энергия врача и педагога позволяла ей обучать повышающих квалификацию детских врачей разных специальностей, проводить научно-практические семинары и конференции в Пермском крае и за его пределами, всегда быть на связи с лучшими представителями профессии, эффективно сотрудничать с лидерами мнений по наиболее острым вопросам педиатрии. Наталия Александровна использовала любую возможность, чтобы пропагандировать медицинские знания на консультациях в поликлиниках города и края, в средствах массовой информации, по телевидению и радио. Она организовывала лектории и школы для родителей под девизом «Здоровье вашего ребенка — в ваших руках»; занималась с педагогами по продвижению здорового образа жизни. Откликалась на любую просьбу выступить с лекцией, с одинаковым энтузиазмом бралась за подготовку очередной конференции или семинара независимо от места проведения мероприятия — будь то где-нибудь за границей либо на окраине Пермского края, считая это самым главным делом в своей жизни.

Н. А. Красавина была внештатным экспертом Министерства здравоохранения Пермского края по профилактической работе, федеральным экспертом по педиатрии краевого фонда обязательного медицинского страхования, членом Всероссийской ассоциации диетологов и нутрициологов, активным участником всероссийских и международных конгрессов.

За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд Наталия Александровна была отмечена почетными грамотами Минздрава Пермского края (2011) и Минздрава России (2015); общественным признанием ее заслуг стал диплом фестиваля «Женщины Перми» в номинации «Золотое сердце» (2011).

Коллектив ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, коллеги и друзья выражают свои искренние соболезнования родным и близким Наталии Александровны.

Добрая память о профессоре Н. А. Красавиной навсегда останется в сердцах всех, кто ее знал.

*Исполком Союза педиатров России,
редакция журнала «Вопросы современной педиатрии»,
коллеги, ученики, друзья*