

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;

Сайгигов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Выпускающий редактор

Сухачёва Е.Л.

Отдел рекламы

Крупенченко Е.В., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-96

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1

Телефон (916) 650-07-42

e-mail: redactorspr@spr-journal.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.

Ключкова 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.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (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.

417

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 6

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1

Телефон: (916) 650-07-42



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 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- А.А. Баранов, Р.Н. Терлецкая
426 О ПЕРСПЕКТИВАХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ

- Д.С. Крючко, И.И. Рюмина, В.В. Чельшева, Е.В. Соколова, Е.Н. Байбарина
434 МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ВНЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ПУТИ ЕЕ СНИЖЕНИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- П.О. Богомолов, К.Ю. Кокина, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина
442 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
- Н.В. Чичасова
449 ГОЛИМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- М.М. Костик, О.Л. Копчак, А.И. Ташилкин, В.И. Зорин, А.С. Малетин, А.Ю. Мушкин
458 КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ НЕБАКТЕРИАЛЬНОГО И ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» С ПРОСПЕКТИВНОЙ ВЕРИФИКАЦИЕЙ ИСХОДОВ
- Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов, Е.Д. Теплякова, С.А. Разумов
465 РЕГИСТРАЦИЯ ВИТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И РИСК ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРЫ 1-ГО И 2-ГО УРОВНЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- Н.В. Бучинская, М.М. Костик, О.Л. Колобова, Л.Н. Мельникова
473 КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ МЯГКИЕ ФОРМЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова, В.Е. Попов, А.Н. Кисляков, Т.В. Басалай, С.В. Горбатов, Д.А. Скобеев, Н.И. Зелинская
480 ЭКСТРАНЕВРАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЭПЕНДИМОМЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- М.С. Шамсутдинова, Ю.А. Алымова, А.Ю. Вашура
490 НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА РЕБЕНКА С ЮВЕНИЛЬНЫМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

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

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



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



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

* Гипоаллергенность клинически доказана: в НЦЗД в 2011, 2013 и 2016 гг. прошли исследования 18 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, сок прямого отжима из яблок, сок прямого отжима из яблок и груш, сок прямого отжима из яблок и слив, сок прямого отжима из яблок и черной смородины, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кабачков, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

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

Sukhacheva E.L.

Advertising department

Krupenchenko E.V., rek@spr-journal.ru

Phone: (916) 650-03-96

Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC

81 Vavilova Street, block 1,

117335, Moscow, Russian Federation

tel.: (916) 650-07-42

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.

Gasparian 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.

Klochko 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

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

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

Novik G.A. (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

81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation

tel.: (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.

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

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

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

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

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

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

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2018 / V. 17 / № 6

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

Alexander A. Baranov, Rimma N. Terleckaya

- 426 ON THE PROSPECTS FOR CHILD DISABILITY PREVENTION RESEARCH**

Daria S. Kryuchko, Irina I. Ryumina, Vera V. Chelysheva, Ekaterina V. Sokolova, Elena N. Baibarina

- 434 INFANT OUT-OF-HOSPITAL MORTALITY AND WAYS TO REDUCE IT**

LITERATURE REVIEW

Pavel O. Bogomolov, Kseniya Yu. Kokina, Aleksander Yu. Mayorov, Ekaterina E. Mishina

- 442 GENETIC ASPECTS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Natal'ya V. Chichasova

- 449 GOLIMUMAB FOR TREATING CHRONIC INFLAMMATORY JOINT DISEASES IN THE ADULT POPULATION: CLINICAL EFFICACY AND TOLERABILITY**

ORIGINAL ARTICLES

Mikhail M. Kostik, Olga L. Kopchak, Alexey I. Taschilkin, Vyacheslav I. Zorin, Alexey S. Maletin, Alexander Yu. Mushkin

- 458 CRITERIA FOR DIFFERENTIATION OF NON-BACTERIAL AND HAEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS: A CASE-CONTROL STUDY WITH PROSPECTIVE VERIFICATION OF THE OUTCOMES**

Dmitry V. Prometnoy, Yuriy S. Aleksandrovich, Konstantin V. Pshenisnov, Helen D. Teplyakova, Sergey A. Razumov

- 465 RECORDING VITAL AND LABORATORY PARAMETERS AND THE RISK OF DEATH IN CHILDREN ADMITTED TO FIRST- AND SECOND-LEVEL HOSPITALS FOR EMERGENCY MEDICAL CARE: A CASE-CONTROL STUDY**

A DOCTOR'S AID

Natalia V. Buchinskaya, Mikhail M. Kostik, Oksana L. Kolobova, Larisa N. Melnikova

- 473 HOW NOT TO MISS THE MILD FORMS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I IN PATIENTS WITH ARTICULAR MANIFESTATIONS OF THE DISEASE?**

CLINICAL OBSERVATIONS

Liudmila V. Olkhova, Olga G. Zheludkova, Vladimir E. Popov, Alexey N. Kislyakov, Timur M. Basalay, Svetlana V. Gorbatyh, Dmitry A. Skobeev, Natalya I. Zelinskaya

- 480 EXTRANEURAL METASTASIS OF EPENDYMOMA IN CHILDREN: A CLINICAL CASE**

Mariam S. Shamsutdinova, Yulia A. Alymova, Andrey Yu. Vashura

- 490 NUTRITIONAL SUPPORT FOR A CHILD WITH JUVENILE MYELOMONOCYTIC LEUKAEMIA AT VARIOUS STAGES OF ANTINEOPLASTIC THERAPY: A CLINICAL CASE**

Современная возможность для лечения пЮИА*1

Ответ после
первой инъекции²

...Чтобы ребёнок
почувствовал
ДЕТСТВО!

Инструкция по медицинскому применению препарата СИМПОНИ® (голимумаб) ЛП 001686-160817

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу; препарат Симпони® содержит сорбитол, пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости фруктозы противопоказан прием Симпони®; активный туберкулез или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции; умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA); беременность, период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (препарат противопоказан для терапии пациентов с пЮИА с массой тела менее 40 кг. У пациентов с пЮИА в возрасте младше 2-х лет действие препарата не изучалось).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. Очень частые нежелательные реакции (>10%): инфекции верхних дыхательных путей. Частые нежелательные реакции (>1% – <10%): бактериальные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции, бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, абсцессы, анемия, аллергические реакции, положительная реакция на аутоантитела, депрессия, бессонница, головокружение, головная боль, парестезии, артериальная гипертензия, бронхиальная астма и сопутствующие симптомы, диспепсия, боль в области ЖКТ, тошнота, воспалительные заболевания ЖКТ (гастрит, колит), стоматит, повышение уровня АЛП и АСТ, алопеция, дерматит, зуд, сыпь, гипертермия, астения, реакции в месте введения, дискомфорт в области груди, переломы костей.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Не следует назначать пациентам с клинически значимыми активными инфекциями. До начала терапии Симпони® пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Все пациенты перед началом терапии должны быть обследованы для исключения гепатита В. С осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе злокачественные опухоли, или пациентам при продолжении терапии в случае развития злокачественной опухоли, пациентам с легкой сердечной недостаточностью. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями тщательно взвешивать пользу и риск лечения ингибиторами ФНО. При выполнении операций необходим тщательный мониторинг инфекций. В ходе постмаркетингового исследования имеются сообщения о панцитопении. В постмаркетинговом исследовании описаны серьезные реакции гиперчувствительности.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симпони (голимумаб) ЛП-001686-160817.

2. Brunner HJ, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210456.

* Полиарткулярный ювенильный идиопатический артрит.



Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс», 119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RHEU-1247205-0003_01.2019

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.

ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР.¹

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ И АКТИВНОГО
МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМ
РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ
И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ^{1,2}**

Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Z, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

ООО «Алексон Фарма»
143421 Московская обл,
Красногорский муниципальный район,
сельское поселение Ильинское,
26 км автодороги «Балтия»,
бизнес-центр «Рига Ленд»,
строение Б2
Блок Б, этаж 2. Тел. +7 (495) 280 17 01

RUJUNE-LJ18/0052.11.2018

ALEXION®

Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров

Под общей редакцией Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова и Р.М. Хаитова

4-е изд., испр. и доп.
М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. — 492 с.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов—детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей: педиатров, терапевтов, аллергологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов, а также научных сотрудников.



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.

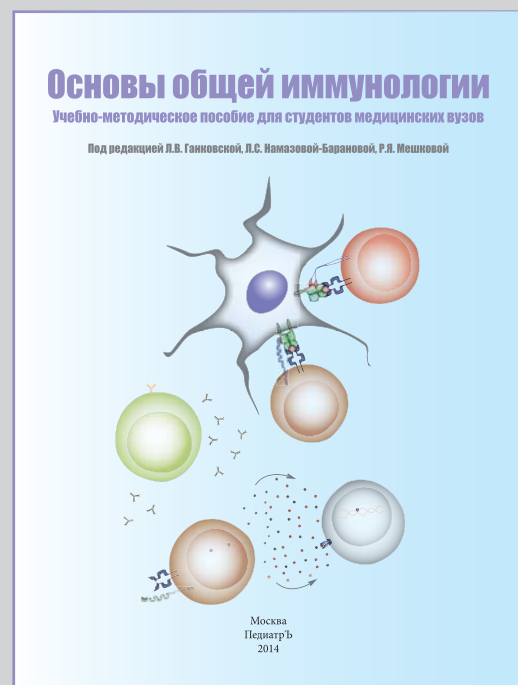
В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, 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»

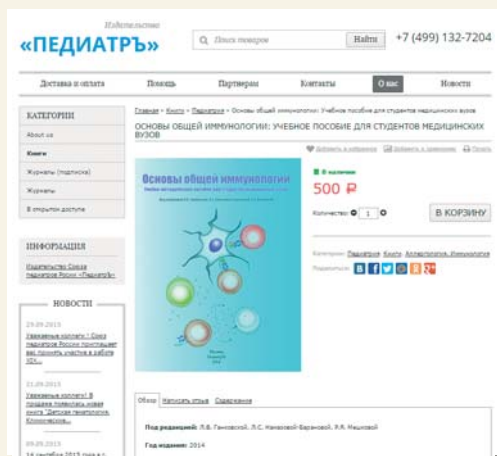
e-mail: sales@spr-journal.ru,

тел. +7 (916) 650-01-27.

Саакян Вильма



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



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

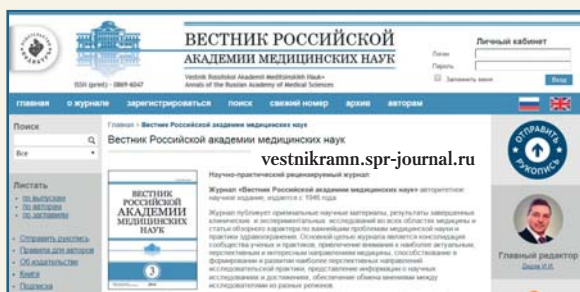
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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, Akademich 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 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru

А.А. Баранов, Р.Н. Терлецкая

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

О перспективах научных исследований в области профилактики детской инвалидности

Контактная информация:

Терлецкая Римма Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела организационно-аналитической работы НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (495) 967-15-71, e-mail: rterletsкая@nczd.ru

Статья поступила: 06.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Представленный обзор данных специальной литературы (по базам MEDLINE и eLIBRARY.RU) позволяет определить ряд актуальных вопросов профилактики детской инвалидности, а также направления научных исследований в этой области с учетом причин формирования инвалидности и ее структуры по обусловившему заболеванию. Установлено неослабевающее внимание к проблеме инвалидности, в том числе детской, со стороны Всемирной организации здравоохранения, которое выражается в постоянном совершенствовании методов оценки и классификации стойких нарушений жизнедеятельности человека. Показано, что профилактика инвалидности у детей и поддержка семей, воспитывающих детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями здоровья, входят в число основных приоритетов государственной социальной политики Российской Федерации. Приведены данные о современных технологиях снижения генетического груза в популяции с позиции профилактики наследственных и врожденных, в том числе орфанных болезней. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о возрастающей роли кишечной микробиоты в развитии и предупреждении ряда заболеваний, влияющих на формирование инвалидности у детей. С профилактических позиций рассматривается проблема борьбы с антибиотикорезистентностью. Ряд научных исследований посвящен неинфекционной патологии, которая приобретает все большее значение в формировании инвалидности у детей различных возрастных групп, начиная с периода новорожденности. Приведены актуальные данные о роли ожирения в формировании серьезных нарушений здоровья. Высказывается мнение о необходимости создания системы гигиенической и медико-психологической безопасности жизнедеятельности детей в условиях гиперинформатизации и современной экологической обстановки. Предполагается, что внедрение результатов предлагаемых научных исследований в практику здравоохранения позволит на более глубоком патогенетическом уровне осознать процессы, лежащие в основе наступившей инвалидности ребенка, а также совершенствовать организацию профилактической деятельности в данном направлении.

Ключевые слова: обзор, детская инвалидность, профилактика, перинатология, наследственные болезни, врожденные болезни, орфанные болезни, кишечная микробиота, антибиотикорезистентность, ожирение, гиперинформатизация, экология.

(Для цитирования): Баранов А.А., Терлецкая Р.Н. О перспективах научных исследований в области профилактики детской инвалидности: обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 426–433. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1972)

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире деятельность по улучшению положения инвалидов исходит из основных принципов Организации Объединенных Наций (ООН), основанных на правах человека, свободах и равенстве всех людей, согласно которым инвалиды равны в гражданских, политических, социальных и культурных правах со всеми остальными людьми. Это касается и детей, права которых выделены в самостоятельные документы ООН [1].

Системы определения и учета инвалидности, точная численность инвалидов всегда находились в центре внимания специалистов и организаций, занимающихся проблемами инвалидности [1], так как:

- инвалидность является важной характеристикой здоровья населения;
- это имеет значение для людей с теми или иными устойчивыми нарушениями, имеющих трудности при взаимодействии с различными барьерами;
- важно для формирования политики защиты и поддержки этих людей со стороны государства, развития услуг профилактики и реабилитации.

Официальные «инструменты» для сбора информации настолько важны, что Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была издана Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности (МКН), которая с 1996 г. легла в основу концепции государственной статистики детской инвалидности в Российской Федерации [2].

Следующим важным этапом явилась публикация ВОЗ в 2001 г. Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), охарактеризованной как «радикальный сдвиг» в методике оценки инвалидности [3].

С целью учета особенностей оценки функционирования в возрасте от рождения до 18 лет экспертами ВОЗ была разработана и принята в 2007 г. версия МКФ для детей и подростков (МКФ-ДП; International Classification of Functioning, Disability and Health, version for Children and Youth) [4]. МКФ-ДП «дает возможность точно описать состояние здоровья на различных возрастных этапах. Коды классификации представляют функции и структуры организма, характеристики активности и участия, а также факторы окружающей среды, оказывающие воздействие

на здоровье и жизнедеятельность детей и подростков. МКФ-ДП обеспечивает универсальный язык для описания здоровья, функционирования организма, их нарушений в разные возрастные периоды и поможет клиницистам, педагогам, исследователям, администраторам, политикам и родителям выявить потребности детей и подростков в области здравоохранения и образования». В терминах МКФ-ДП ребенок более не рассматривается лишь как носитель какого-либо диагноза, нарушения, дефекта, а принимается как субъект со всеми своими способностями и ограничениями, нуждающийся в адекватной поддержке для расширения возможностей его функционирования.

Как свидетельствуют данные литературы, внедрение данной классификации в нашей стране идет крайне медленно [5–8].

Создание системы ранней профилактики инвалидности у детей и поддержка семей, воспитывающих детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями здоровья, входят в число основных приоритетов государственной социальной политики Российской Федерации [9].

Национальной стратегией действий в интересах детей на 2012–2017 гг.¹ были определены основные направления и задачи государственной политики в интересах детей и ключевые механизмы ее реализации, базирующиеся на принципах и нормах международного права. По направлению «Равные возможности для детей, нуждающихся в особой заботе государства» были установлены следующие постулаты: «создание системы

ранней профилактики инвалидности у детей; всесторонняя поддержка семей, воспитывающих детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями здоровья; создание современной комплексной инфраструктуры реабилитационно-образовательной помощи детям-инвалидам и детям с ограниченными возможностями здоровья; внедрение таких детей в среду обычных сверстников, обеспечение их нормального жизнеустройства в будущей взрослой жизни».

По итогам заседания Координационного совета по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы, состоявшегося 15 ноября 2016 г., Президент утвердил Перечень поручений, одним из которых было «обеспечить включение в программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период осуществление научных исследований в области охраны здоровья детей, в том числе по вопросам профилактики инвалидности»².

Следующей ступенью развития государственной политики по защите детей, логичным продолжением Национальной стратегии 2012–2017 гг., является проект «Десятилетие детства». В план основных мероприятий до 2020 года, осуществляемых в рамках Десятилетия детства (раздел XII)^{3, 4}, включены социальная защита детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями здоровья и их интеграция в современное общество.

Однако следует отметить, что очень мало проводится научных исследований, направленных на профилактику

¹ Указ Президента РФ от 01.06.2012 № 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы». URL: <http://legalacts.ru/doc/ukaz-prezidenta-rf-ot-01062012-n-761/> (дата обращения 10.09.2018).

² Перечень поручений по итогам заседания Координационного совета по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей (Пр-285, п. 16). URL: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/53899> (дата обращения 10.09.2018).

³ Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/41954> (дата обращения 10.09.2018).

⁴ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 6 июля 2018 г. № 1375-р «Об утверждении плана основных мероприятий на 2018–2020 годы в рамках Десятилетия детства». URL: <http://government.ru/docs/33158/> (дата обращения 10.09.2018).

Alexander A. Baranov, Rimma N. Terleckaya

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

On the Prospects for Child Disability Prevention Research

The presented review of the special literature data (on MEDLINE and eLIBRARY.RU databases) makes it possible to determine a number of topical issues for preventing child disability as well as trends of scientific research in this area, taking into account the causes of disability and its structure by the underlying disease. The World Health Organization has established a relentless focus on the problem of disability, including that of children, which is reflected in the continuous improvement of methods for assessing and classifying persistent disabilities. It has been shown that the prevention of disability in children and the support of families raising handicapped children and children with disabilities are among the main priorities of the state social policy of the Russian Federation. The data on modern technologies for reducing the genetic burden in the population from the perspective of prevention of hereditary and congenital diseases, including orphan ones, has been presented. The results of studies indicating the increasing role of the intestinal microbiota in the development and prevention of a number of diseases affecting the formation of disability in children have been presented. The problem of combating antibiotic resistance is considered from a preventive perspective. A number of scientific studies is devoted to non-infectious pathology, which is becoming increasingly important in the formation of disability in children of different age groups, starting from the neonatal period. The actual data on the role of obesity in the formation of serious health disorders has been given. The opinion is expressed on the need to create a system of hygienic and medico-psychological safety of children's life in conditions of hyperinformatisation and the modern environmental situation. It is assumed that the implementation of the results of the proposed research into health care practice will make it possible to influence the processes of disability in a child on a deeper pathogenetic level as well as to improve the arrangement of preventive activities in this direction.

Key words: review, child disability, prevention, perinatology, hereditary diseases, congenital diseases, orphan diseases, intestinal microbiota, antibiotic resistance, obesity, hyperinformatisation, ecology.

(For citation: Baranov Alexander A., Terleckaya Rimma N. On the Prospects for Child Disability Prevention Research. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 426–433. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1972)

инвалидности детей. Практически нет грантов Министерства образования и науки, Российского фонда науки и других фондов. Представляется очевидной необходимость проведения комплексных научных исследований, результаты которых позволят сократить бремя детской инвалидности и обеспечить их финансированием.

Чрезвычайно важным при этом является решение следующих задач: определение региональных особенностей распространенности и структуры детской инвалидности в Российской Федерации; многофакторный анализ влияния социально-экономического положения населения в ее субъектах на формирование инвалидности у детей при различных хронических заболеваниях; изучение законодательных и социальных аспектов детской инвалидности, в том числе мнения законных представителей детей-инвалидов о качестве и доступности оказываемой им реабилитационной помощи, а также качества жизни при основных инвалидирующих состояниях.

В связи с этим с целью изучения актуальных вопросов профилактики детской инвалидности и использования современных знаний для разработки направлений научных исследований в данной области был проведен анализ информации в специальной литературе с использованием реферативных баз научных публикаций eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/defaultx.asp>) и MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) по ключевым словам «профилактика детской инвалидности»/«prevention of children's disability». В обзоре использованы источники, опубликованные за период с января 2000 по сентябрь 2018 г. Было обнаружено 127 источников в базах eLIBRARY.RU и 404 — в MEDLINE (всего 531), из которых в анализ включили только статьи, соответствующие цели исследования. Был произведен анализ выбранных источников, показавший, что практически все они освещают вопросы профилактики инвалидности только ограниченного числа состояний, прежде всего связанных с недоношенностью (профилактика ретинопатии, бронхолегочная дисплазия и т.д.).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Пенсионного фонда Российской Федерации, в Федеральном регистре лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, на 01.01.2018⁵ в России была зарегистрирована 651 тыс. детей-инвалидов в возрасте до 18 лет, что составило более 2% от численности всего детского населения. По расчетам экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ в странах Восточной Европы, к которым относится Россия, число детей-инвалидов должно быть на уровне не менее 3% всего детского населения. Кроме того, Европейская академия по изучению проблем детской инвалидности пришла к выводу, что еще 8% детского населения имеют ограниченные возможности, выражающиеся неспособностью к учебе и/или поведенческими расстройствами, которые в настоящее время тоже отнесены к медицинским проблемам [10]. Таким образом, общее число детей с ограниченными возможностями и непосредственно инвалидов среди детского населения любой страны составляет приблизительно

10%, т.е. в России это почти 3 млн человек. Именно поэтому профилактика инвалидности у детей является важнейшим аспектом работы по сохранению интеллектуального, трудового и репродуктивного потенциала страны.

Отечественные и зарубежные исследования показывают, что значительная часть заболеваний, ставших причинами возникновения у детей недостатков в умственном и физическом развитии, относится к врожденным аномалиям и хромосомным нарушениям. В связи с этим одним из основных направлений профилактики инвалидности у детей должно быть **снижение так называемого общего генетического груза в популяции**, который проявляется более чем у 5% населения [11, 12].

Немаловажной составной частью всех профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза в популяции, считается пренатальная и преимплантационная диагностика, позволяющая снизить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием. Недостаточная информированность врачей и населения страны, прежде всего женщин, о реальных возможностях пренатальной и преимплантационной диагностики не позволяет использовать эти профилактические возможности в полной мере [13–16].

Своевременное выявление этих тяжелых инвалидирующих состояний на доклинических стадиях в настоящее время может обеспечить неонатальный скрининг — самый действенный метод диагностики и профилактики наследственных заболеваний. Следующая за ним патогенетическая терапия способна остановить развитие изменений в различных органах и системах больного ребенка до того, как они станут необратимыми. Только за последние 5 лет в результате неонатального скрининга выявлено около 20 тыс. новорожденных с инвалидирующими болезнями, что позволило своевременно обеспечить их патогенетическим лечением и предупредить формирование инвалидности [17].

Как показывает отечественная и зарубежная практика, целесообразно проведение более широкого скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде, в частности на наиболее распространенные нозологические формы редких болезней, при которых применяется патогенетическая терапия, с помощью препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации. В настоящее время насчитывается уже около 30 таких болезней [18–21].

Данные отечественной и зарубежной литературы отражают единое мнение исследователей, что достижения перинатологии привели не только к увеличению выживаемости младенцев, но и к росту инвалидирующих расстройств у выживших детей. Частота инвалидности среди оживленных детей увеличивается по мере снижения массы тела. Среди новорожденных с массой тела 1000 г и ниже тяжелые инвалидирующие расстройства отмечаются в 28% случаев, а менее грубые — в 44% [22–26].

В связи с переходом на новые критерии регистрации рождения, рекомендованные ВОЗ, а также улучшением выхаживания недоношенных и маловесных новорожден-

⁵ Федеральная служба государственной статистики. Население. Положение инвалидов. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/# (дата обращения 10.09.2018).

ных, их число увеличивается. В Российской Федерации доля недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, среди детей, родившихся живыми, в настоящее время составляет 11,8%, то есть более 200 тыс. человек [23].

Анализ причин детской инвалидности показывает, что в ее структуре психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы и врожденные аномалии развития стабильно занимают более 60% среди болезней, обусловивших инвалидность детей всех возрастных групп. Существенный вклад в формирование инвалидности у детей в этой группе причин вносят наследственные болезни и детский церебральный паралич [1, 27–30].

В связи с этим актуальными считаются проведение геномных и прогеномных исследований для расширения молекулярных основ болезней детского возраста, а также разработка методов их лечения и профилактики. С этой целью ряд авторов предлагает **создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территориях Российской Федерации, и разработку алгоритма расчета частоты встречаемости наследственных болезней в ее субъектах** [31–33].

Перспективными представляются **выявление биохимических маркеров повреждения и репарации клеток мозга** при нарушениях мозгового кровообращения в результате перинатальных повреждений, генетически обусловленных поражений и черепно-мозговых травм у детей, разработка на основе результатов этих исследований рекомендаций для терапии и снижения случаев инвалидности [34].

В последнее время быстро нарастает интерес исследователей и клиницистов к роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека, а также в развитии и предупреждении ряда заболеваний. Установлено, что гомеостаз кишечной микробиоты способствует нормальному функционированию различных систем организма. Нарушение равновесия в кишечной экосистеме (дисбиоз) ассоциируется со многими инвалидизирующими патологическими процессами у детей, включая аутоиммунные, метаболические и злокачественные заболевания [35–37]. Дальнейшее представление о значении состава и динамики микробиоты, изучение взаимосвязи микробиоты и патогенеза данных заболеваний имеют большое значение для профилактики детской инвалидности.

Предлагается утверждение научно-исследовательской работы (НИР) **«Значение человеческого микробиома в поддержании здоровья и формировании хронических инвалидизирующих заболеваний у детей»**.

Одной из мер по профилактике детской инвалидности могут стать рационализация использования антибиотиков, разработка и внедрение мероприятий по борьбе с устойчивостью возбудителей госпитальных и внебольничных инфекций. Масштабы этой проблемы огромны. Значительно хуже обстоит дело в амбулаторной практике. За последние 15 лет нерациональное использование антибиотиков не только не остановилось, но даже возросло, в связи с чем с ноября 2015 г. стали проводиться так называемые всемирные недели правильного использования антибиотиков. Согласно Глобальному плану про-

филактики и борьбы с антибиотикорезистентностью [38], в 2016 г. меры в этом направлении должны приниматься на всех уровнях общества [39, 40].

В современной концепции программирования здоровья человека в течение первых 1000 дней жизни нет на сегодня более важной цели, чем создание максимально возможных комфортных условий развития ребенка в критически важные периоды детства — 270 дней внутриутробной и первых двух лет внеутробной жизни. Поэтому очевидны и цели для современной педиатрии: «задача-минимум — прожить эти 1000 дней без антибиотиков, задача-максимум — оставаться без них как можно дольше!» Принципиально важным представляется изучение потенциальной опасности нерационального применения антибиотиков в период внутриутробного развития ребенка и первые 2 года жизни [40].

Предлагается утверждение НИР: **«Изучить влияние раннего использования антибиотиков в программировании инвалидизирующих болезней у детей»**.

Избыточная масса тела, особенно в фазе ожирения — опасные инвалидизирующие и сокращающие продолжительность жизни состояния. Показано, что истоки ожирения лежат в раннем детстве и связаны со многими причинами, в том числе с искусственным вскармливанием в младенчестве с применением высокобелковых смесей, нерациональным вскармливанием на 2–3-м году жизни; также имеется прямая корреляция между массой тела младших школьников и применением антибиотиков в первые месяцы жизни [41, 42].

Проблема ожирения у детей имеет четыре аспекта [9]:

- формирование сахарного диабета (за рубежом даже появился новый термин «diabesity» — диабоожирение, подчеркивающий общность механизмов возникновения этих двух болезней);
- высокий риск развития не только артериальной гипертензии, но и онкологических болезней (частота некоторых видов раков желудочно-кишечного тракта имеет прямую корреляцию с индексом массы тела и возрастает в 2 и более раз у больных ожирением);
- рост расходов на лечение таких пациентов, потому что многие таргетные препараты при ожирении работают хуже;
- дети с избыточной массой тела имеют более медленную когнитивную деятельность и чаще других являются объектами насилия и агрессии со стороны сверстников.

Поэтому представляется целесообразным проведение НИР **«Научное обоснование мер индивидуальной и массовой профилактики ожирения для снижения инвалидизации у детей»**.

Не менее важной составляющей современной эпидемии неинфекционной заболеваемости населения являются болезни системы кровообращения. Изменения жесткости сосудистой стенки, определяющие возникновение ранних сосудистых катастроф (инфарктов и инсультов), все чаще наблюдаются не только у лиц молодого возраста, но уже у подростков и более младших детей, и стартуют очень рано (с 6–8 лет, когда дети впервые пробуют курить). Кроме того, в детском возрасте все чаще наблюдается увеличение бремени тромбофилии, прежде всего генетически обусловленной, а также генетически обусловленных инвалидизирующих и жизнеугрожающих кардиомиопатий и других

болезней сердца. Многими исследователями считается необходимым определение генетических, биохимических и инструментальных маркеров риска формирования инвалидизирующей и жизнеугрожающей патологии сердечно-сосудистой системы для ее ранней диагностики и профилактики [43–45].

Предлагается утверждение НИР: **«Определение генетических, биохимических и инструментальных маркеров риска формирования инвалидизирующей и жизнеугрожающей патологии сердечно-сосудистой системы для ее ранней диагностики и профилактики»**.

Не менее актуальной проблемой детской инвалидности является онкологическая заболеваемость [46, 47].

Возрастная структура детской инвалидности показывает, что наиболее уязвимы дети школьного возраста. Результаты исследований демонстрируют, что с первых дней пребывания в школе ребенка окружает цифровая среда, но ни педагоги, ни медики, ни родители не знают о реальном влиянии этого процесса на организм и здоровье детей. При этом интернет-зависимости уже описаны и рассматриваются как новые проявления девиантного поведения детей вплоть до наступления инвалидности. В связи с этим становится очевидной необходимость создания системы гигиенической и медико-психологической безопасности жизнедеятельности детей в цифровой среде [48].

В связи с этим необходимо провести научное исследование **«Научное обоснование системы гигиенической и медико-психологической безопасности жизнедеятельности детей в цифровой среде»**.

Наряду с этим большое значение придать ранней диагностике самой инвалидности, задержек развития у детей, особенно психомоторного. Указанную проблему связывают, с одной стороны, с квалификацией кадров педиатрической службы и службы медико-социальной экспертизы, с другой — с действующими критериями инвалидности детей [49–52].

Учитывая уникальный реабилитационный потенциал ребенка, особое место в профилактике детской инвалидности принадлежит восстановительному лечению. Важным также представляется расширение практики внедрения высокотехнологичной медицинской помощи [53, 54]. Это, как и программа строительства перинатальных центров, одно из самых удачных решений правительства и Министерства здравоохранения, направленных на профилактику инвалидности и повышение качества и доступности медицинской помощи детям.

Среди экологических факторов в Российской Федерации большое значение имеет природный дефицит йода, который охватывает около 50% территорий страны. В связи с прекращением йодной профилактики нарастает напряженность зобной эндемии, отрицательно сказывающейся на здоровье детей: это, прежде всего, задержка умственного, физического и полового развития. Сочетание йодного дефицита с антропогенными загрязнениями способно усиливать напряженность зобной эндемии, потенцировать развитие опухолевой патологии щитовидной железы. Профилактика йододефицитных состояний у беременных женщин на 20% снижает частоту перинатальных поражений центральной нервной системы среди новорожденных и на 30% — заболеваемость детей первого года жизни. Педиатры и эндокринологи страны много лет ставят вопрос о необ-

ходимости **закона по йодированию соли**, но по непонятным причинам такой закон не принимается. Целое поколение граждан России выросло в условиях дефицита йода [17]. В итоге, следует отметить, что в зарубежной литературе практически нет публикаций, посвященных непосредственно профилактике детской инвалидности. Все внимание обращено на возможность формирования инвалидности у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, с такими проблемами, как детский церебральный паралич, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существуют определенные резервы по снижению инвалидности детей. Прежде всего, это внедрение современных технологий снижения генетического груза в популяции, то есть профилактика наследственных и врожденных, в том числе орфанных болезней. Важными представляются создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территориях Российской Федерации, и разработка алгоритма расчета частоты встречаемости наследственных болезней в ее субъектах, а также выявление биохимических маркеров повреждения и репарации клеток мозга. Изучения требует возможность влияния человеческого микробиома на поддержание здоровья и формирование хронических инвалидизирующих заболеваний у детей. Необходимым является научное обоснование мер индивидуальной и массовой профилактики ожирения у детей. Актуальным в настоящее время считается определение генетических, биохимических и инструментальных маркеров риска формирования инвалидизирующей и жизнеугрожающей патологии сердечно-сосудистой системы для ее ранней диагностики и профилактики. Назрела необходимость научного обоснования системы гигиенической и медико-психологической безопасности жизнедеятельности детей в цифровой среде и в современной экологической обстановке.

Эффективность действий в этом направлении зависит от организаторской работы органов здравоохранения и финансовых возможностей. Реализация предлагаемых научных исследований, несомненно, окажет положительное влияние на предупреждение детской инвалидности.

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. А. Баранов

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

Р. Н. Терлецкая

<http://orcid.org/0000-0001-6313-3810>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., и др. *Инвалидность детского населения России*. — М.: Центр развития межсекторальных программ; 2008. — 240 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Zelinskaya DI, et al. *Invalidnost' detskogo nasele-niya Rossii*. Moscow: Tsentr razvitiya mezhsektoral'nykh programm; 2008. 240 p. (In Russ).]
2. *International classification of impairments, disabilities and handicaps (ICIDH). A manual of classification relating to the consequences of disease* [Internet]. Geneva: WHO; 1980. 207 p. [cited 2018 Sep 12]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41003/9241541261_eng.pdf.
3. *International classification of functioning, disability and health. ICF* [Internet]. Geneva: WHO; 2001. 303 p. [cited 2018 Sep 19] Available from: https://psychiatr.ru/download/1313?view=name=CF_18.pdf.
4. ВОЗ. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков* [интернет]. — М.: ВОЗ; 2016. — 241 с. [International classification of functioning, disability and health: children & youth version: ICF-CY [Internet]. Moscow: WHO; 2016. 241 p. (In Russ).] Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43737/9789244547328_rus.pdf?sequence=12. Ссылка активна на 10.09.2018.
5. Казьмин А.М., Перминова Г.А., Чугунова А.И. Прикладное значение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (краткий обзор литературы) // *Клиническая и специальная психология*. — 2014. — Т. 3. — № 2 — С. 103–118. [Kaz'min AM, Perminova GA, Chugunova AI. Prikladnoe znachenie Mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya detei i podrostkov (kratkii obzor literatury). *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya*. 2014;3(2):103–118. (In Russ).]
6. Романова З.А., Науменко Л.Л. Использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при экспертизе детей и подростков // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. — 2014. — № 1 — С. 51–56. [Romanova ZA, Naumenko LL The use of the International Classification of Functioning, Disability and Health for the examination of children and adolescents. *Medico-social expert evaluation and rehabilitation*. 2014;(1):51–56. (In Russ).]
7. Шошмин А.В., Бесстрашнова Я.К., Кожушко Л.А. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для организации медицинской и социальной помощи детям с последствиями ДЦП. В сб.: *VI Балтийский конгресс по детской неврологии*. — СПб.; 2016. — С. 400–402. [Shoshmin AV, Besstrashnova YaK, Kozhushko LA. Implementation of the International classification of functioning, disability and health to organize medical and social care for children with cerebral palsy. In: (Conference proceedings) VI Baltiiskii kongress po detskoj nevrologii. St. Petersburg; 2016. pp. 400–402. (In Russ).]
8. Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации и абилитации недоношенных детей // *Вестник Ивановской медицинской академии*. — 2016. — Т. 21. — № 1 — С. 40–44. [Nefedieva DL, Bodrova RA. The use of International classification of functioning, disability and health for the assessment of rehabilitation and abilitation in premature infants. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2016;21(1):40–44. (In Russ).]
9. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей современной России*. Серия «Социальная педиатрия». — Вып. № 20. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 120 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN. *Sostoyanie zdorov'ya detei sovremennoi Rossii*. Seriya «Sotsial'naya pediatriya». Issue 20. Moscow: Pediatr; 2018. 120 p. (In Russ).]
10. ЮНИСЕФ. *Проблемы детской инвалидности в переходный период в странах ЦВЕ/СНГ и Балтии: точка зрения «Инноченти»*. Florence: ЮНИСЕФ, Инноченти; 2005. — 70 с. [Problemy detskoj invalidnosti v perekhodnyi period v stranakh TsVE/SNG i Baltii: tochka zreniya «Innochenti». Florence: UNICEF, Innochenti; 2005. 70 p. (In Russ).]
11. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мutowin Г.Р., и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2007. — Т. 86. — № 3 — С. 8–14. [Andreeva LP, Kuleshov NP, Mutowin GR, et al. Nasledstvennye i vrozhdennye bolezni: vklad v detskuyu zaboлеваemost' i invalidnost', podkhody k profilaktike. *Pediatriya*. 2007;86(3):8–14. (In Russ).]
12. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005;115(4):997–1003. doi: 10.1542/peds.2004-0221.
13. Грабарь В.В., Феськов А.М., Жилкова Е.С., Блажко Е.В. Влияние преимплантационной генетической диагностики на течение, исход беременности и состояние здоровья детей первого года жизни // *Перинатология и педиатрия*. — 2010. — № 4 — С. 872. [Grabar' VV, Fes'kov AM, Zhilkova ES, Blazhko EV. Vliyanie preimplantatsionnoi geneticheskoi diagnostiki na techenie, iskhod beremennosti i sostoyanie zdorov'ya detei pervogo goda zhizni. *Perinatologiya i pediatriya*. 2010;(4):872. (In Russ).]
14. Проблемы и перспективы преимплантационной генетической диагностики хромосомных болезней. В сб.: *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике*. / Под ред.: Бравве Ю.И., Пузырев В.П., Баранов В.С., и др. — Вып. № 24. — Новосибирск: Академиздат; 2016. — С. 114–119. [Problemy i perspektivy preimplantatsionnoi geneticheskoi diagnostiki khromosomnykh boleznei. In: *Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike*. Ed by Bravve Yu.I., Puzyrev V.P., Baranov V.S., et al. Issue 24. Novosibirsk: Akademizdat; 2016. pp. 114–119. (In Russ).]
15. Шлепотина Н.М. Роль преимплантационной генетической диагностики при проведении экстракорпорального оплодотворения. В сб.: *Инновации в образовании и медицине: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. — Махачкала; 2016. — С. 254–256. [Shlepotina NM. Rol' preimplantatsionnoi geneticheskoi diagnostiki pri provedenii ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. In: (Conference proceedings) *Innovatsii v obrazovanii i meditsine: materialy III Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Makhachkala; 2016. pp. 254–256. (In Russ).]
16. Сыреева В.Д., Тютюнникова Е.Б. Преимплантационная диагностика как один из методов выявления наследственных болезней. В сб.: *Приоритетные направления развития образования и науки: сборник материалов III Международной научно-практической конференции*. — Чебоксары; 2017. — С. 33–35. [Syreeva VD, Tyutyunnikova EB. Preimplantatsionnaya diagnostika kak odin iz metodov vyavleniya nasledstvennykh boleznei. In: (Conference proceedings) *Priority directions of science and education development: sbornik materialov III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Cheboksary; 2017. pp. 33–35. (In Russ).]
17. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Проблемы детской инвалидности в современной России // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т. 72. — № 4 — С. 305–312. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terleckaya RN, Antonova EV. Problems of children's disability in modern Russia. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(4):305–312. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn823.
18. Новиков П.В. Актуальные проблемы фармакотерапии и применения специализированных диетических продуктов для лечения редких (орфанных) болезней в Российской Федерации. В сб.: *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике*. — Новосибирск: Академиздат; 2014. — С. 172–177. [Novikov PV. Aktual'nye problemy farmakoterapii i primeneniya spetsializirovannykh dieticheskikh produktov dlya lecheniya redkikh (orfannykh) boleznei v Rossiiskoi Federatsii. In: *Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike*. Novosibirsk: Akademizdat; 2014. pp. 172–177. (In Russ).]

19. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 5 — С. 539–547. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Neuropathic types of mucopolysaccharidoses: pathogenesis and emerging treatments. *Current pediatrics*. 2015;14(5):539–547. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436.
20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 244–250. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing children with gaucher disease: modern clinical recommendations. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(3):244–250. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1574.
21. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., и др. Орфанные препараты для лечения редких болезней // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2017. — Т. 37. — № 2 — С. 27–35. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, et al. Orphan medicines towards rare diseases treatment. *Siberian scientific medical journal*. 2017;37(2):27–35. (In Russ).]
22. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. Изд. 2-е, дополн. — М.: Триада-Х; 2011. — 672 с. [Barashnev Yul. *Perinatal'naya nevrologiya*. 2th ed., updated. Moscow: Triada-Kh; 2011. 672 p. (In Russ).]
23. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни // *Бюллетень Сибирской медицины*. — 2016. — Т. 15. — № 4 — С. 140–149. [Namazova-Baranova LS, Deyev IA, Kobyakova OS, et al. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian medicine*. 2016;15(4):140–149. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.
24. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, et al. Grades I–II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr*. 2006;149(2):169–173. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.002.
25. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, et al. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;118(6):1621–1626. doi: 10.1542/peds.2006-1522.
26. Borghesi A, Massa M, Campanelli R, et al. Circulating endothelial circulating endothelial progenitor cells in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):540–546. doi: 10.1164/rccm.200812-19490C.
27. Ткаченко Е.С., Голева О.П. Детский церебральный паралич — одна из ведущих причин детской инвалидности современности // *Евразийский союз ученых*. — 2015. — № 7–3 — С. 86–89. [Tkachenko ES, Goleva OP Detskii tserebral'nyi paralich — odna iz vedushchikh prichin detskoi invalidnosti sovremennosti. *Eurasian Union of Scientists*. 2015;(7–3):86–89. (In Russ).]
28. Angsupaisal M, Maathuis CG, Hadders-Algra M Adaptive seating systems in children with severe cerebral palsy across International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth version domains: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(10):919–930. doi: 10.1111/dmcn.12762.
29. Adair B, Ullenhag A, Rosenbaum P, et al. Measures used to quantify participation in childhood disability and their alignment with the family of participation-related constructs: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(11):1101–1116. doi: 10.1111/dmcn.13959.
30. Bartlett DJ, McCoy SW, Chiarello LA, et al. A collaborative approach to decision making through developmental monitoring to provide individualized services for children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2018;98(10):865–875. doi: 10.1093/ptj/pzy081.
31. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.В., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т. 72. — № 4 — С. 242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EV, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(4):242–53. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn872.
32. Савостьянов К.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., и др. Клиническое применение массивного параллельного секвенирования в молекулярной диагностике наследственных болезней накопления гликогена среди детского населения России // *Российский педиатрический журнал*. — 2017. — Т. 20. — № 3 — С. 132–139. [Savostyanov KV, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, et al. Clinical application of massive parallel sequencing in molecular diagnostics of hereditary diseases of glycogen accumulation in the children population of the Russian Federation. *Russian journal of pediatrics*. 2017;20(3):132–139. (In Russ).]
33. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., и др. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 1 — С. 24–32. [Pozharishchenskaya VK, Davydova IV, Savost'yanov KV, et al. Genetic determination of bronchopulmonary dysplasia formation: pros and cons. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(1):24–32. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i1.1698.
34. Каркашадзе Г.А., Аникин А.В., Зимина Е.П., и др. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 5 — С. 452–467. [Karkashadze GA, Anikin AV, Zimina EP, et al. Recent information on the pathogenesis and treatment of hypoxic-ischemic brain lesions in newborns. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):452–467. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1641.
35. Быков А.Т., Шапошников А.В., Мальяренко Т.Н. Микробиота кишечника: вклад в здоровье, развитие и профилактику заболеваний человека // *Медицинский журнал*. — 2016. — № 4 — С. 16–26. [Bykov AT, Shaposhnikov AV, Malyarenko TN. Gut microbiota: its implications in human health, development and prevention of specific diseases. *Meditinskii zhurnal*. 2016;(4):16–26. (In Russ).]
36. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы // *Микробиология*. — 2017. — Т. 86. — № 1 — С. 5–24. [Averina OV, Danilenko VN. Human intestinal microbiota: Role in development and functioning of the nervous system. *Microbiology*. 2017;86(1):5–24. (In Russ).] doi: 10.7868/S002635617010050.
37. Михайлова А.П., Ченченко Д.В., Штрахова А.В. Микробиотический фактор, здоровье и стресс-индуцированные психические расстройства // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. — 2018. — Т. 11. — № 1 — С. 75–87. [Mikhaylova AP, Chenchenko DV, Shtrakova AV. Microbiotic factor, health and stress-induced mental disorders. *Bulletin of the South Ural State University series "Psychology"*. 2018;11(1):75–87. (In Russ).] doi: 10.14529/psy180107.
38. *Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам* [интернет]. — ВОЗ; 2018. [Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. World Health Organization; 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/ru/>. Ссылка активна на 10.09.2018.
39. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 5 — С. 341–355. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Antibiotic resistance in modern world. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(5):341–355. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i5.1782.
40. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В., и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2016. — № 4 — С. 10–20. [Sidorenko SV, Yakovlev SV, Spichak TV, et al. Strategy and tactics of the rational use of anti-

microbial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2016;(4):10–20. (In Russ).]

41. Гинзбург В.В. Проблема ожирения в практике участкового педиатра // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. — 2017. — Т. 26. — № 2 — С. 68–73. [Ginzburg VV. The problem of obesity in the practice of pediatricians. *Vestnik meditsinskogo instituta Reaviz*. 2017;26(2):68–73. (In Russ).]

42. Евдокимова Е.Ю., Попова У.Ю. Ожирение у детей. Маркеры метаболического синдрома у детей // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. — 2017. — Т. 1. — № 2 — С. 16–19. [Evdokimova EYu, Popova UYu. Obesity in children. Metabolic syndrome markers. *Vestnik Soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;1(2):16–19. (In Russ).]

43. Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Басаргина Е.Н., и др. Заболевимость детей болезнями системы кровообращения в Российской Федерации // *Российский педиатрический журнал*. — 2015. — Т. 18. — № 5 — С. 60–65. [Vinyarskaya IV, Terleckaya RN, Basargina EN, et al. The morbidity rate of diseases of the circulatory system in children in the Russian Federation. *Russian journal of pediatrics*. 2015;18(5):60–65. (In Russ).]

44. Минин А.В., Пальчик А.Б., Плотникова С.Д. Факторы, влияющие на развитие и течение ишемических инсультов у детей // *Педиатр*. — 2016. — Т. 7. — № 4 — С. 102–108. [Minin AV, Pal'chik AB, Plotnikova SD. Factors affect on development and clinical course of ischemic stroke in children. *Pediatr*. 2016;7(4):102–108. (In Russ).]

45. Школьников М.А., Полякова Е.Б., Ильдарова Р.А., и др. Синкопальные состояния у детей и подростков // *Вестник аритмологии*. — 2017. — № 87 — С. 59–71. [Shkolnikova MA, Polyakova EB, Ildarova RA, et al. Syncope in children and adolescents. *Journal of arrhythmology*. 2017;(87):59–71. (In Russ).]

46. Баянова Н.А., Маколина И.М., Набиуллина В.В., Пантелеева Е.В. Злокачественные новообразования в формировании детской инвалидности в Оренбургской области // *Российский онкологический журнал*. — 2013. — № 6 — С. 33–35. [Bayanova NA, Makoldina IM, Nabiullina VV, Panteleeva EV. Malignant neoplasms in the formation of childhood disability in the Orenburg region. *Russian journal of oncology*. 2013;(6):33–35. (In Russ).]

47. Мирзаян Э.И. Особенности общей инвалидности детского населения вследствие злокачественных новообразований в федеральных округах и субъектах Российской Федерации по обращаемости в учреждения медико-социальной экспертизы в 2007–2011 гг. // *Медико-социальные проблемы инвалидности*. — 2013. — № 4 — С. 58–61. [Mirzayan EI. Peculiarities of general disability of children's population in consequence of malignant neoplasms in the federal districts and administrative units of the Russian Federation in dependence on the appeals to the institutions of medical-social expertise in 2007–2011 years. *Medico-sotsialnye problemy invalidnosti*. 2013;(4):58–61. (In Russ).]

48. Кучма В.Р. Гигиеническая безопасность гиперинформатизации жизнедеятельности детей // *Гигиена и санитария*. — 2017. — Т. 96. — № 11 — С. 1059–1063. [Kuchma VR. The minimization of the impact of information and communication technologies on the health and well-being of children. *Hygiene et service sanitaire*. 2017;96(11):1059–1063. (In Russ).]

49. Кожевникова Е.В. Раннее детское вмешательство как первый шаг к социальному включению в жизнь общества детей

с инвалидностью. В сб.: *Тенденции развития образования: кадры решают все: материалы X Международной научно-практической конференции*. — М.: Дело; 2014. — С. 326–333. [Kozhevnikova EV. *Rannee detskoe vmeshatel'stvo kak pervyi shag k sotsial'nomu vklyucheniyu v zhizn' obshchestva detei s invalidnost'yu*. In: (Conference proceedings) *Tendentsii razvitiya obrazovaniya: kadry reshayut vse: materialy X Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Moscow: Delo; 2014. pp. 326–333. (In Russ).]

50. Разенкова Ю.А. Основные вехи развития понятия «Early Intervention» (раннее вмешательство или ранняя помощь) // *Дефектология*. — 2014. — № 6 — С. 44–52. [Razenkova YuA. Key marks of early intervention concept development. *Defektologiya*. 2014;(6):44–52. (In Russ).]

51. Рахманова Н.З. Раннее вмешательство как залог успешной профилактики детской заболеваемости, отклонений в развитии, социальной дезадаптации и инвалидности у детей // *Молодой ученый*. — 2016. — № 9 — С. 1172–1174. [Rakhmanova NZ. Early intervention as guarantee of successful prevention of children's incidence, deviations in development, social disadaptation and disability at children. *Molodoi uchenyi*. 2016;(9):1172–1174. (In Russ).]

52. Свиридова О.А. Раннее вмешательство как социально-медицинский механизм сохранения семьи и детства. В сб.: *Исследование современных проблем общества в контексте социальной работы: сборник научных статей студентов и преподавателей*. — М.: Пепо; 2017. — С. 94–101. [Sviridova OA. *Early intervention as a socio-medical framework for the conservation of family and childhood*. In: (Conference proceedings) *Issledovanie sovremennykh problem obshchestva v kontekste sotsial'noi raboty: sbornik nauchnykh statei studentov i prepodavatelei*. Moscow: Pero; 2017. pp. 94–101. (In Russ).]

53. Каткова Т.В., Пыrkova С.А. Организация оказания высокотехнологичной помощи детскому населению. В сб.: *Развитие системы комплексной реабилитации инвалидов, службы ранней помощи детям с ограниченными возможностями здоровья, в том числе детям-инвалидам, и социального сопровождения их семей: сборник материалов межрегиональной конференции*. — Самара: Вектор; 2017. — С. 119–125. [Katkova TV, Pyrkova SA. *Organizatsiya okazaniya vysokotekhnologichnoi pomoshchi detskomu naseleniyu*. In: (Conference proceedings) *Razvitie sistemy kompleksnoi reabilitatsii invalidov, sluzhby rannei pomoshchi detyam s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya, v tom chisle detyam-invalidam, i sotsial'nogo soprovozhdeniya ikh semei: sbornik materialov mezhhregional'noi konferentsii*. Samara: Vektor; 2017. pp. 119–125. (In Russ).]

54. Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д., Александрова М.Н. Оценка состояния и эффективности системы организации восстановительного лечения детей в условиях детской поликлиники. В сб.: *Исследования, разработки и методы в области медицины и фармацевтики: сборник научных трудов по материалам I Международной научно-практической конференции*. — СПб.: Профессиональная наука; 2017. — С. 15–22. [Moiseeva KE, Kharbediya ShD, Aleksandrova MN. *Assessment of a state and system effectiveness of the organization of recovery treatment of children in the conditions of children's policlinic*. In: (Conference proceedings) *Issledovaniya, razrabotki i metody v oblasti meditsiny i farmatsevtiki: sbornik nauchnykh trudov po materialam I Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. St. Petersburg: Professional'naya nauka; 2017. pp. 15–22. (In Russ).]

Д.С. Крючко^{1, 2}, И.И. Рюмина², В.В. Челышева¹, Е.В. Соколова², Е.Н. Байбарина^{2, 3}¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Младенческая смертность вне лечебных учреждений и пути ее снижения

Контактная информация:

Крючко Дарья Сергеевна, доктор медицинских наук, начальник отдела координации и анализа научных разработок в области перинатологии и педиатрии ЦСП; профессор кафедры неонатологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, e-mail: krdarya@gmail.com

Статья поступила: 12.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Младенческая смертность является не только одним из ключевых показателей демографии, характеризующих состояние здоровья и уровень жизни населения страны, региона, города, но и индикатором уровня развития государства. За последние годы отмечается устойчивая тенденция к снижению младенческой смертности. В наибольшей степени эта тенденция обусловлена повышением качества медицинской помощи. Однако наименее контролируемой в структуре младенческой смертности является смерть детей вне лечебных учреждений. В статье рассматриваются основные причины летальных исходов детей в возрасте до одного года вне лечебных учреждений в Российской Федерации в 2017 г., приводятся данные мировой и отечественной статистики, анализируются возможные пути решения проблемы.

Ключевые слова: младенческая смертность, синдром внезапной младенческой смерти, несчастные случаи, внебольничная смертность, пути снижения младенческой смертности, профилактика.

(Для цитирования: Крючко Д. С., Рюмина И. И., Челышева В. В., Соколова Е. В., Байбарина Е. Н. Младенческая смертность вне лечебных учреждений и пути ее снижения. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 434–441. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1973)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Младенческая смертность — не только один из ключевых показателей демографии, характеризующих состояние здоровья и уровень жизни населения страны, региона, города, но и индикатор развития государства. В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization,

WHO; ВОЗ), коэффициент младенческой смертности определяется как «количество детей, умерших в возрасте до 1 года, на 1000 родившихся живыми» и характеризует вероятность смерти ребенка, родившегося в конкретном году, до достижения им возраста одного года [1]. Выделение показателя младенческой смертности из показателя детской смертности обусловлено

Daria S. Kryuchko^{1, 2}, Irina I. Ryumina², Vera V. Chelysheva¹, Ekaterina V. Sokolova², Elena N. Baibarina^{2, 3}¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russian Federation³ Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Infant out-of-Hospital Mortality and Ways to Reduce It

Infant mortality is one of the key indicators of demography, characterizing not only the state of health and a social standard of living in a country, region, city, but also an indicator of the level of state development. In recent years there has been a steady downward trend in infant mortality. To the greatest extent, this trend is driven by improved quality of medical care. However, death of children outside healthcare facilities is the least controlled in the structure of infant mortality. The article considers the main causes of deaths of children under the age of one year outside healthcare facilities in the Russian Federation in 2017, presents data of the world and national statistics, analyses possible solutions to the problem.

Key words: infant mortality, sudden infant death syndrome, accidents, out-of-hospital mortality, ways to reduce infant mortality, prevention.

(For citation: Kryuchko Daria S., Ryumina Irina I., Chelysheva Vera V., Sokolova Ekaterina V., Baibarina Elena N. Infant out-of-Hospital Mortality and Ways to Reduce It. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 434–441. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1973)

в том числе и значительными различиями в структуре их причин. При этом вклад младенческой смертности в структуру детской смертности наиболее значителен. Так, по данным ВОЗ, в 2016 г. в мире зафиксировано 4,2 млн случаев смерти детей в возрасте до одного года, и это составляет 75% всех смертей детей в возрасте до пяти лет [2].

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к снижению младенческой смертности. В глобальном масштабе мировой показатель младенческой смертности в период с 1990 по 2016 г. снизился более чем вдвое — с 63,0 до 30,5 на 1000 родившихся живыми [3]. Однако коэффициенты младенческой смертности значительно различаются не только в разных странах, но и в регионах внутри одной страны. Самый высокий показатель младенческой смертности в 2016 г., по данным ВОЗ, зафиксированный в странах Африканского региона (52,3 на 1000 живорожденных), что более, чем в 6 раз превышает таковой в странах Европейского региона ВОЗ, где уровень младенческой смертности составлял 8,3 на 1000 родившихся живыми [2, 4, 5].

В Российской Федерации (РФ), по данным Федеральной службы государственной статистики, также отмечается планомерное снижение показателя младенческой смертности, который, например, в 2014 г. составлял 7,4 на 1000 родившихся живыми, а в 2017 г. снизился до 5,6 [6]. Для сравнения: в Европейском регионе ВОЗ произошло снижение уровня младенческой смертности с 8,7‰ в 2014 г. до 8,3‰ в 2016, а в США данный показатель составлял соответственно 6,0 и 5,6‰. При этом оценивая младенческую смертность в Европейском регионе ВОЗ, нужно учитывать его разнородность. Уровни младенческой смертности по странам колеблются — от 2,1‰ в Норвегии до 6,7‰ в Болгарии (данные 2016 г.) [7]; на территории нашей страны также имеются значительные различия в уровнях младенческой смертности в зависимости от региона.

Структура основных причин младенческой смертности неоднородна. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC), лидирующие позиции занимают врожденные пороки развития (119,2 на 100 000 живорожденных); причины, связанные с преждевременными родами и низкой массой тела при рождении (104,6);

синдром внезапной младенческой смерти (СВМС) (36,8); заболевания новорожденных, связанные с осложненным течением беременности (врожденные инфекции, гемолитическая болезнь плода и новорожденного и др.); травмы, в том числе несчастные случаи (29,2) [3].

Национальный институт здоровья детей и развития человека США (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) признает, что большинство лидирующих причин смерти детей в возрасте до 1 года предотвратить невозможно, однако можно значительно сократить степень риска смерти. Основными путями снижения такого риска, по мнению NICHD, являются:

- профилактика врожденных аномалий развития;
- профилактика преждевременных родов, рождения детей с малой массой тела и связанных с этим осложнений;
- обеспечение медицинской помощи беременным и планирующим беременность;
- обеспечение условий безопасного сна;
- использование неонатального скрининга для выявления скрытой патологии [8].

В РФ, по данным Росстата, в структуре младенческой смертности преобладают перинатальные причины (51,6%), среди которых ведущее место занимают геморрагические и инфекционные осложнения, сепсис и дыхательные расстройства, а также врожденные аномалии развития (21,8%), среди которых наиболее часто — аномалии системы кровообращения (9,9%) [6].

СТРУКТУРА МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ ВНЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ (РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, 2014–2017 гг.)

Значительное влияние на снижение младенческой смертности в РФ оказала работа по созданию трехуровневой системы оказания медицинской помощи новорожденным и родильницам, а также строительство сети перинатальных центров [9]. Однако, по данным 2014 г.*, 16% смертей детей в возрасте до 1 года в РФ происходило вне лечебных учреждений (ЛУ). При этом в 7 субъектах РФ в 2014 г. данный показатель достигал $\geq 30\%$.

Анализ причин младенческой смерти вне ЛУ в 2014–2015 г. показал значительное число смертей, наступивших в результате асфиксии и СВМС (табл. 1).

Таблица 1. Наиболее частые причины смерти детей в возрасте до 1 года вне лечебных учреждений (РФ, 2014–2015 гг.)

Table 1. The most common causes of death for children under the age of 1 year outside healthcare facilities (RF, 2014–2015)

Показатели	2014		2015	
	Число умерших, n	Число умерших вне ЛУ, %	Число умерших, n	Число умерших вне ЛУ, %
Всего умерло вне ЛУ, чел.	2297		1588	
Инфекционные заболевания	266	11,6	262	16,5
Асфиксия и СВМС	605	26,3	627	39,5
Несчастные случаи	159	6,9	182	11,5

Примечание. ЛУ — лечебные учреждения, СВМС — синдром внезапной младенческой смерти.

Note. HF — healthcare facilities, SIDS — sudden infant death syndrome.

* Здесь и далее в тексте использованы данные программно-информационного комплекса (ПИК) Минздрава России «Мониторинг смертности детей от 0 до 17 лет включительно».

В частности, в 2014 г. из 2297 умерших вне ЛУ зарегистрировано 605 (26,3%) случаев СВМС и смерти по причине асфиксии. В 2015 г. объединенный показатель (СВМС и асфиксия) составил 627 (39,5%) из 1588 умерших вне ЛУ. При этом следует отметить, что объединение данных о детях, умерших от асфиксии и СВМС, оправданно, так как в случае отсутствия криминальных причин даже после полного патологоанатомического исследования невозможно отличить асфиксию от СВМС [10]. Кроме того, в ряде субъектов РФ традиционно такая смерть трактуется как асфиксия (предполагается теоретическая возможность обтурации дыхательных путей), в отличие от других регионов РФ, где все подобные смерти описываются как СВМС, т.е. смерть не имеет очевидных причин, поэтому с нашей точки зрения объединение этих показателей правомерно.

Остальные причины смерти детей в возрасте до 1 года (врожденные аномалии развития, злокачественные новообразования, органическое поражение центральной нервной системы, пищевые отравления и ряд других) вне ЛУ встречались значительно реже. Однако смерть детей от несчастных случаев также остается достаточно частой и плохо контролируемой только за счет возможностей системы здравоохранения причиной. Большое количество детей погибает от отравлений, в том числе угарным газом, утопления, пожаров, а также в резуль-

тате дорожно-транспортных происшествий и убийств (см. табл. 1).

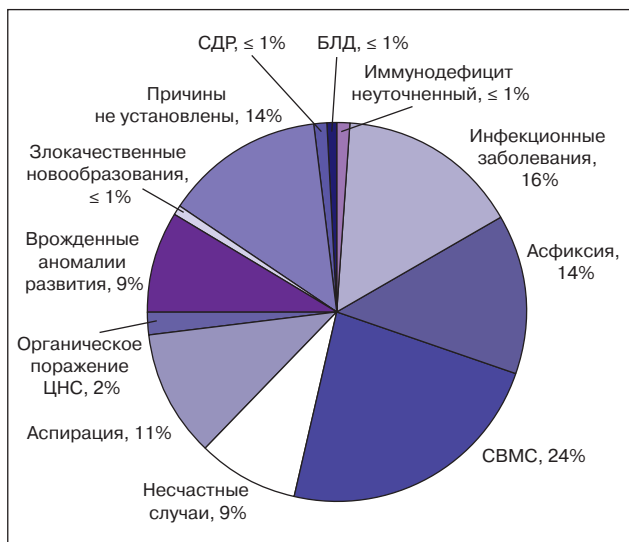
При более детальном анализе причин смерти детей в возрасте до 1 года вне ЛУ в 2017 г. нами были получены следующие данные. Всего в РФ, по данным ПИК «Мониторинг смертности детей от 0 до 17 лет включительно», в 2017 году вне ЛУ умер 1391 ребенок, что составляет 14,5% всех умерших в грудном возрасте в течение года. Это цифра год от года меняется незначительно. Так, в 2016 г. вне ЛУ умерли 1536 грудных детей, что составило 14,7% умерших в возрасте до 1 года. Структура причин смерти вне ЛУ представлена на рис. 1.

В 15 субъектах РФ вклад смерти вне ЛУ в общую структуру младенческой смерти в регионе превышал 25%. Информация о большом числе смертей вне ЛУ может указать организаторам здравоохранения на возможные резервы снижения младенческой смертности, которые не связаны напрямую с деятельностью лечебных учреждений, а требуют оптимизации организации работы амбулаторных учреждений, социальных и иных служб, а также повышения медицинской грамотности населения.

Чаще всего причиной смерти вне ЛУ, по данным 2017 г., являются СВМС (24%) и инфекционные заболевания (16%), затем — врожденные аномалии развития и несчастные случаи.

Рис. 1. Структура смерти детей вне лечебных учреждений в возрасте до 1 года в 2017 г.

Fig. 1. The structure of infant out-of-hospital mortality in 2017



Примечание. ЦНС — центральная нервная система. СВМС — синдром внезапной младенческой смерти. Под «асфиксией» подразумевались все случаи, описанные как асфиксия, за исключением криминальных причин; под «аспирацией» — все случаи, в которых причиной смерти являлось инородное тело (предмет, жидкость, пища, рвотные массы) в дыхательных путях. Остальные случаи — разнородные редко встречающиеся причины смерти, в частности бронхолегочная дисплазия (БЛД), синдром дыхательных расстройств (СДР) и др.
Note. SIDS — sudden infant death syndrome. «Other» — different rarely occurring causes of death are indicated — bronchopulmonary dysplasia (BPD), respiratory distress syndrome (RDS), unspecified immunodeficiency, etc. Asphyxia — all cases described as asphyxia are indicated, with the exception of criminal causes. Aspiration — all cases, in which the cause of death is a foreign body (object, liquid, food, vomit) in the respiratory tract, are indicated.

Синдром внезапной младенческой смерти

В 1969 г. было принято следующее определение СВМС: «внезапная, неожиданная смерть ребенка в возрасте до 1 года в отсутствии очевидных причин смерти после патологоанатомического исследования» [11]. Так, в США ежегодно 3500 детей умирают внезапно и неожиданно. В 2015 г., по данным CDC, причиной > 15% всех смертей детей в возрасте до 1 года был признан СВМС [12]. СВМС является одной из основных причин младенческой смертности у детей старше 1 мес жизни [13, 14], причем пик частоты СВМС приходится на возраст 2–3 мес, а большая часть случаев регистрируется в возрасте до 6 мес [13].

Большинство случаев СВМС описывается как одно из трех состояний — собственно синдром внезапной смерти, неизвестная причина смерти и случайное удушье или удушение в постели. Учитывая тот факт, что асфиксия, не имеющая криминальных причин, при патологоанатомическом исследовании неотличима от СВМС, а также с учетом случаев, когда причины смерти не были установлены, можно с некоторой долей уверенности полагать, что СВМС обусловлены не менее 50% смертей вне лечебных учреждений, в частности 7,5% всех случаев младенческой смерти в РФ, в 2017 г. — 719 случаев.

Распространенность СВМС в России, по данным ПИК, составляет 0,4 на 100 000 детей в возрасте до 1 года. Актуальность проблемы СВМС для нашей страны демонстрирует тот факт, что в 7 субъектах этот показатель более чем в два раза превышает среднее значение.

Разработка стратегии снижения частоты СВМС требует тщательного мониторинга этих случаев, сбора информации и ее анализа. В США эта задача поставлена перед одним из подразделений CDC, которым выделены 3 основные группы причин СВМС: уточненные (43% случаев), неустановленные (32%), случаи спонтанной асфиксии и удушья во время совместного сна (25%) [12]. В группе

риска развития СВМС находятся дети мужского пола, родившиеся с низкой массой тела; дети из социально дезадаптированных семей; недоношенные; дети от юных матерей и дети, родившиеся в зимний период [14, 15].

СВМС полностью не предотвратим, однако возможно снизить риск смерти детей в возрасте до 1 года путем коррекции определенных факторов риска, таких как курение матери, употребление матерью алкоголя и наркотиков, отсутствие наблюдения за беременностью и условия сна ребенка (табл. 2) [14, 15].

Одним из факторов риска СВМС является пассивное курение и курение матери в период беременности. Согласно исследованию R. Machaalani и соавт., по результатам аутопсии среди погибших детей, подвергшихся воздействию никотина в период новорожденности, отмечается количественное снижение никотиновых и ацетилхолиновых рецепторов в структурах ствола головного мозга [16, 17].

Одним из серьезных факторов риска СВМС является употребление матерью алкоголя. Одно из исследований продемонстрировало шестикратное увеличение риска СВМС при употреблении матерью алкоголя в период зачатия, независимо от того, курила она одновремен-

но или нет [18]. В другом исследовании, выполненном в Австралии, обнаружено, что алкоголизм матери в период беременности или в течение первого года после рождения ребенка ассоциирован с риском СВМС, причем как минимум 16,4% случаев СВМС предшествовал прием алкоголя матерью [19].

Важно отметить, что среди причин СВМС выделяют управляемые и неуправляемые. Одним из наиболее изученных факторов, позволяющих снизить риск возникновения СВМС, является безопасный сон. Наиболее часто внезапная смерть детей в возрасте до 1 года происходит именно во время сна, и, по данным ряда национальных и международных обзоров, до 90% случаев внезапной младенческой смерти происходит вследствие небезопасных условий сна ребенка [10, 20].

В современном мире с неограниченным доступом к информационным ресурсам в условиях отсутствия контроля за достоверностью предоставляемых данных большие споры вызывает практика совместного сна ребенка и матери или ребенка и родителей. Стратегия поддержки и распространения грудного вскармливания широко пропагандирует совместный сон матери и младенца. Трудно спорить с тем фактом, что непрерывный

Таблица 2. Факторы риска синдрома внезапной младенческой смерти (по данным эпидемиологических исследований [14])

Table 2. SIDS risk factors (according to epidemiological studies [14])

Факторы риска	ОШ* (95% ДИ)
Курение родителей:	
• матери	1,5 (1,2–2,1)
• отца	1,1 (0,8–1,4)
• обоих родителей	2,9 (2,3–3,6)
Совместный сон в постели с ребенком в возрасте младше 3 мес жизни	2,7 (1,4–5,3)
Отсутствие грудного вскармливания	1,5 (1,2–1,8)
Положение (поза) во сне:	
• на боку	1,5 (1,2–2,1)
• на животе	10,5 (7,5–14,6)
Употребление матерью алкоголя или запрещенных веществ:	
• алкоголь (> 2 порций за 24 ч до смерти ребенка)	4,8 (2,6–8,9)
• употребление наркотиков с момента родов	11,5 (2,2–59,5)
Мужской пол:	
• исследования с контрольной группой	0,8 (0,6–1,1)
• исследования без контрольной группы	1,6 (1,3–1,9)
Низкая масса тела при рождении, г:	
• 2500–3499	1,7 (1,4–2,0)
• 2000–2499	4,2 (2,9–6,0)
• < 2000	9,6 (6,2–14,7)
Возраст матери, лет	
• 26–30	1,9 (1,5–2,3)
• 21–25	3,0 (2,4–3,8)
• 19–20	7,7 (5,2–11,4)
• ≤ 18	9,1 (5,9–14,1)
Паритет родов:	
• 2	2,3 (1,9–2,9)
• ≥ 5	7,7 (5,3–11,3)
Использование пустышки	0,4 (0,3–0,5)
Ребенок из неполной семьи	1,9 (1,5–2,4)
Сон вне комнаты родителей	2,4 (2,0–2,9)

Примечание. * — значения отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) представлены с учетом вмешивающихся факторов (предикторов) с использованием многофакторного анализа.

Note. * The values of an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) are presented taking into account interfering factors (predictors) using a multivariate analysis.

контакт между матерью и новорожденным с самого рождения, в том числе совместный сон, обеспечивает максимальный лактогенез [21, 22]. Кроме того, совместный сон вдвое увеличивает частоту грудного вскармливания [23], а свободное частое и продолжительное грудное вскармливание оказывает также положительное влияние на женское здоровье. Так, по данным M. Batic и соавт., длительное грудное вскармливание снижает риск развития рака молочной железы, сердечных приступов и артериальной гипертензии [24]. С другой стороны, многочисленные исследования подтвердили связь между сном грудного ребенка в постели родителей и СВМС. В связи с этим были разработаны рекомендации по обеспечению безопасного сна новорожденного [18]. Причем использование только этих рекомендаций, например в США, позволило снизить частоту СВМС на 50% с момента начала кампании в 1994 г. [25]. Наиболее безопасной позицией для сна ребенка является положение на спине, что в разы снижает риск СВМС, по сравнению с детьми, принимающими во сне позу на боку или в согнутом положении [26]. Важным фактором является и поверхность, на которой спит ребенок. Не допускается использование диванов, кресел или одного спального места совместно с родителями. Согласно исследованию L. Fu и соавт., 79% случаев СВМС зафиксированы вне детской кроватки, а в 67% случаев дети спали совместно с родителями [27]. Также сон в автомобильном кресле (вне транспортировки), и наличие мягких игрушек и одеял большого размера рядом с ребенком является фактором риска СВМС [17].

Кроме того, как можно видеть из представленных выше данных (см. табл. 2), риск СВМС повышается не только при совместном сне матери и ребенка, но и в условиях пребывания ребенка в отдельной комнате. Совместный сон может облегчить ночные кормления кормящим матерям, способствовать повышению лактации, но сопряженный с ним многократный риск внезапной смерти не позволяет рекомендовать в настоящее время совместный сон в одной постели. Вместе с тем сон в комнате родителей, но в отдельной кровати в непосредственной близости от ребенка может быть рекомендован

не только потому, что он облегчает кормление грудью, но и потому, что снижает риск СВМС, в сравнении со сном вне комнаты родителей (см. табл. 2).

Одним из факторов, позволяющих достоверно снизить частоту СВМС и на который следует обратить внимание, является ведение беременности. В частности, начало наблюдения в I триместре (отношение рисков (ОР) — 0,63, 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,57–0,7) и II триместре (ОР — 0,87, 95% ДИ — 0,79–0,97) в сравнении с III триместром демонстрирует значительное снижение риска (на 37% и 13% соответственно), а отсутствие наблюдения в сравнении с началом наблюдения в III триместре практически вдвое увеличивает риск СВМС [28].

Инфекционные заболевания

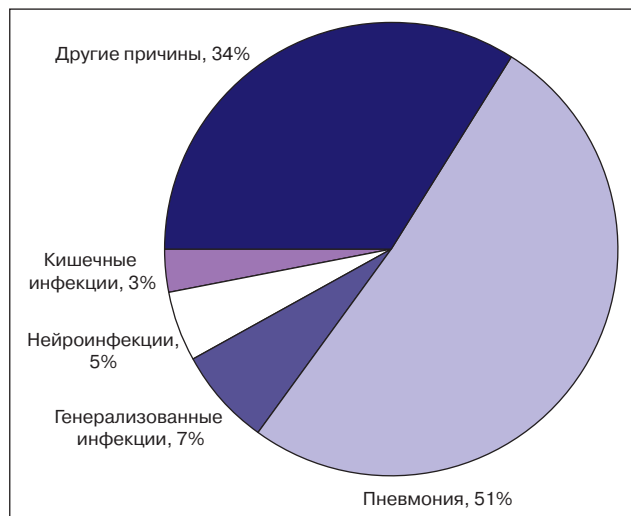
Второй по частоте причиной смерти детей в возрасте до 1 года вне ЛУ являются инфекционные заболевания. По данным ПИК, в 2017 г. в домашних условиях от инфекционных заболеваний умер 221 грудной ребенок, что составило 0,1 на 100 000 грудных детей, проживавших в РФ в 2017 г. В некоторых субъектах РФ более 20% смертей детей в возрасте до года составляют случаи смерти дома от инфекционных заболеваний. Например, в двух субъектах Северо-Западного федерального округа инфекционные заболевания были причиной смерти вне ЛУ 23 и 29% грудных детей соответственно. Наиболее уязвимым для инфекционных заболеваний, закончившихся смертью ребенка на дому, является возраст от 1 до 6 мес жизни — 67% всех смертей, в то время как в возрасте до 1 мес — 12%, а в возрасте от 6 мес до 1 года — 21%.

При анализе причин смерти обращает на себя внимание высокая доля случаев смерти от неустановленного инфекционного агента (56%), что значительно затрудняет профилактику смерти вне ЛУ от инфекций. Вместе с тем очевидно, что доля случаев смерти от вирусных заболеваний (30%) заметно превышает таковую от заболеваний бактериальной природы (14%). Наиболее частой инфекционной причиной смерти грудных детей вне ЛУ является пневмония (51%), в 7% случаев ставился диагноз генерализованной инфекции, в 5% — нейроинфекции (6 случаев из 10 вследствие менингококцемии) (рис. 2).

Эти данные РФ сопоставимы со структурой причин детской смерти в мире по данным ВОЗ [2]. Однако, учитывая высокую частоту смерти вне ЛУ от пневмонии, вероятно, дополнительное информирование (обучение) врачей амбулаторного звена об особенностях течения пневмонии у грудных детей может рассматриваться в качестве резерва снижения младенческой смертности. Учитывая, что пневмонии чаще всего пневмококковой этиологии, детей должны вакцинировать с возраста 2-х мес, а по факту они привиты. Поэтому в рекомендациях (Американской академии педиатрии и Союза педиатров России) указана также и вакцинация как мера, снижающая риск СВМС. Кроме того, увеличение смертности среди детей в возрасте старше 1 мес, по нашему мнению, может быть связано с прекращением патронажа новорожденного и снижением инфекционной настороженности со стороны педиатров и родителей. Американская академия педиатрии призывает к проведению тщательного медицинского обследования в том случае, если

Рис. 2. Инфекционные причины смерти грудных детей вне лечебных учреждений (данные 2017 г.)

Fig. 2. Infectious causes of infant out-of-hospital mortality (data of 2017)



родители хотя бы однократно отмечали у своих детей такие признаки, как остановка дыхания во время сна, изменение цвета кожных покровов (цианоз), изменение мышечного тонуса, появление необычных для ребенка сокращений мышц [18].

Несчастные случаи

Одной из важных и вместе с тем предотвратимых причин смерти детей вне ЛУ являются несчастные случаи. Вклад смертей от несчастных случаев в общую структуру младенческой смертности, на первый взгляд, небольшой, однако он сильно различается в субъектах РФ — от 0,4 до 5%. При анализе смертности от несчастных случаев в зависимости от численности детей в возрасте до 1 года можно заметить, что в 13 субъектах РФ значения показателя превышают 2,0 случаев на 100 000 грудных детей в регионе. Такой уровень может рассматриваться как серьезная проблема, решение которой должно значительно повлиять на снижение младенческой смертности.

Следует отметить, что смерть младенца в результате несчастного случая является важной проблемой современного общества, независимо от социально-экономического уровня государства. Согласно итогам исследования, проведенного в Японии в 2003–2010 гг., в результате несчастных случаев погибло 5,8% детей, из них вследствие непреднамеренных причин — 5,1%, вследствие преднамеренного нанесения вреда младенцу — 0,7%. К группе высокого риска подобной смерти относились дети, рожденные матерями-подростками, рожденные в неполных семьях, рожденные безработными или жителями сельской местности, рожденные в многодетных семьях, рожденные вне лечебных учреждений [29]. По данным L. Jensen и соавт., при расследовании случаев СВМС около 5% приходилось на смерти вследствие несчастного случая [30].

G. Welch и соавт. выделили 3 группы социальных факторов, которые приводили к летальному исходу у детей в возрасте до 1 года:

- 1) ненадлежащий общий родительский надзор за ребенком (61%), который приводит к асфиксии, аспирации, травмам, отравлениям, воздействию электрического тока и др.;
- 2) ненадлежащий родительский надзор за здоровьем ребенка (9,7%), который приводит к смерти от медицинских причин (отказ от вакцинации, несвоевременное обращение за медицинской помощью и др.);
- 3) лишение основных жизненных потребностей (7,8%): голодание, обезвоживание, отсутствие ухода и т.д. [31].

По данным С. Berkowitz, 30–40% случаев смерти младенцев по причине жестокого обращения ассоциированы именно с «пренебрежительным отношением к младенцу» [32]. Также к пренебрежительному отношению к потребностям ребенка можно отнести и небезопасную транспортировку детей. Согласно Правилам дорожного движения (2018) [33], существуют требования к перевозке детей в автомобиле, который должен быть оснащен специальными удерживающими устройствами — автокреслами или автолюльками (для детей в возрасте до 1 года), соответствующими возрасту и весу ребенка. Кроме того, запрещено оставлять ребенка одного в машине более чем на 5 мин. Однако, несмотря на предусмотренные штрафы, данные правила соблюдаются не всегда, что подвергает детей опасности в процессе транспортировки [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зачастую плохой уход за ребенком, недостаточное или нерациональное его питание, переохлаждение, несоблюдение календаря вакцинации, несвоевременное обращение или необращение за медицинской помощью в случае заболевания являются первопричиной смерти детей от болезней органов дыхания, кишечных и других инфекций, гибели от травм, отравлений и несчастных случаев. Именно поэтому одним из основных резервов снижения смертности детей вне ЛУ является тесное взаимодействие медиков, социальных служб, правоохранительных органов с целью активного выявления подобных семей. Однако такая работа не должна иметь карательный характер. В ее основе должен быть активный мониторинг и анализ всех случаев смерти вне ЛУ, информирование населения, педиатров и врачей общей практики, которые амбулаторно наблюдают беременных, недавно родивших женщин и грудных детей. Анализ причин младенческой смертности вне ЛУ показал, что существуют большие резервы для снижения этого показателя, поскольку многие проблемы обусловлены не состоянием здоровья матери и ребенка, а организационными причинами. С нашей точки зрения, особое внимание должно быть уделено:

- разъяснению необходимости своевременной постановки беременной женщины на учет и внимательному отношению к ее здоровью и образу жизни;
- информированию педиатров и социальных работников о факторах риска СВМС и возможностях снижения этих рисков (сон ребенка в отдельной кроватке в комнате родителей, использование пустышки, организация безопасного пространства в кроватке ребенка, отсутствие больших одеял и посторонних предметов в кроватке, укладывание ребенка для сна на спину и т.д.);
- информированию педиатров об особенностях течения инфекционных заболеваний у детей грудного возраста, в особенности пневмонии, кишечных и нейроинфекций в первом полугодии жизни;
- соблюдению национального календаря профилактических прививок;
- информированию и обучению семей обращению с грудными детьми; разъяснению признаков неблагополучия, при которых необходимо обращение к врачу; воспитанию социальной ответственности родителей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Д. С. Крючко

<http://orcid.org/0000-0001-9047-6050>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- gateway.euro.who.int [интернет]. ВОЗ. Европейский портал информации здравоохранения. Младенческая смертность (Линейный график) [доступ от 16.10.2018]. [WHO. European Health Information Gateway. Infant mortality rate (Line chart). (In Russ.)] Доступно по: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h2020_20-infant-mortality. Ссылка активна на 16.10.2018.
- who.int [Internet]. Infant mortality. Situations and trends [cited 2018 Nov 14]. Available from: https://www.who.int/gho/child-health/mortality/neonatal_infant_text/en/.
- Mathews TJ, Driscoll AK. Trends in infant mortality in the United States, 2005–2014. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 12];(279):[about 1 p.]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db279.pdf>.
- Hug L, Sharrow S, You D. *Levels and trends in child mortality: report 2017* [Internet]. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. New York: UNICEF; 2018. Available from: https://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf.
- You D, Hug L, Ejdemyr S, Beise J. *Levels and trends in child mortality* [Internet]. Report 2015. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. New York, USA: UNICEF; 2015. Available from: https://www.unicef.org/media/files/IGME_report_2015_child_mortality_final.pdf.
- gks.ru [интернет]. Естественное движение населения. Младенческая смертность. Федеральная служба государственной статистики; 2018. [доступ от 21.11.2018]. [*Estestvennoe dvizhenie naseleniya. Mladencheskaya smertnost'*. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki; 2018. (In Russ.)] Доступ по ссылке: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/.
- data.worldbank.org [Internet]. Mortality rate, infant (per 1,000 live births). The World Bank Group; 2018 [cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.IMRT.IN>.
- nichd.nih.gov [Internet]. Are there ways to reduce the risk of infant mortality? NIH: Turning Discovery Into Health; 2016 [cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/infant-mortality/topicinfo/reduce-risk>.
- Телеш О.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ // *Педиатр.* — 2017. — Т. 8. — № 1 — С. 89–94. [Telesh OV, Petrenko YV, Ivanov DO. Possible ways of decline of infantile death rate are in the separate regions of Russian Federation. *Pediatrician*. 2017;8(1):89–94. (In Russ.)] doi: 10.17816/PED8189-94.
- Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: updated 2016 recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162938. doi:10.1542/peds.2016-2938.
- Beckwith JB. *Discussion of the terminology and definition of the sudden infant death syndrome*. In: Bergman AB, Beckwith JB, Ray CG, ed. *Proceedings of the second international conference on causes of sudden death in infants*. Seattle: University of Washington Press; 1970. pp. 14–22.
- cdc.gov [Internet]. *Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. Data and Statistics*. U.S. Department of Health & Human Services; 2018 [cited 2018 Nov 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/sids/data.htm>.
- Moon RY, Fu L. Sudden infant death syndrome: an update. *Pediatr Rev*. 2012;33(7):314–320. doi: 10.1542/pir.33-7-314.
- McIntosh CG, Mitchell EA. The evolving understanding of sudden unexpected infant death. *Pediatr Ann*. 2017;46(8):e278–e283. doi: 10.3928/19382359-20170719-01.
- Womble EG. *Sleep-related infant deaths in Virginia: a report from the Virginia State Child Fatality Review Team* [Internet]. Virginia Department of Health Office of the Chief Medical Examiner; 2014 [cited 2018 Nov 18]. Available from: <http://www.vdh.virginia.gov/content/uploads/sites/18/2016/04/SUID-Report-ALL-Sections-Compiled-FINAL-1.pdf>.
- Machalani R, Say M, Waters KA. Effects of cigarette smoke exposure on nicotinic acetylcholine receptor subunits $\alpha 7$ and $\beta 2$ in the sudden infant death syndrome (SIDS) brainstem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;257(3):396–404. doi: 10.1016/j.taap.2011.09.023.
- Mitchell EA, Ford RP, Stewart AW, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1993;91(5):893–896.
- Moon RY. Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: evidence base for 2016 Updated Recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2016;138(5) pii: e20162940. doi: 10.1542/peds.2016-2940.
- O'Leary CM, Jacoby PJ, Bartu A, et al. Maternal alcohol use and sudden infant death syndrome and infant mortality excluding SIDS. *Pediatrics*. 2013;131(3):e770–778. doi: 10.1542/peds.2012-1907.
- British Association of Perinatal Medicine. *Guidelines for the investigation of newborn infants who suffer a sudden and unexpected postnatal collapse in the first week of life* [Internet]. Recommendations from a Professional Group on Sudden Unexpected Postnatal Collapse. WellChild; 2011 [cited 2018 Nov 12]. Available from: https://www.bapm.org/sites/default/files/files/SUPC_Booklet.pdf.
- Santos IS, Mota DM, Matijasevich A, et al. Bed-sharing at 3 months and breast-feeding at 1 year in southern Brazil. *J Pediatr*. 2009;155(4):505–509. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.04.037.
- Iglesias J, Eriksson J, Grize F, et al. Dynamics of pruning in simulated large-scale spiking neural networks. *Biosystems*. 2005;79(1–3):11–20. doi:10.1016/j.biosystems.2004.09.016.
- Gettler LT, McKenna JJ. Evolutionary perspectives on mother-infant sleep proximity and breastfeeding in a laboratory setting. *Am J Phys Anthropol*. 2011;144(3):454–462. doi: 10.1002/ajpa.21426.
- Bartick M, Steube A, Schwarz EB, et al. Cost analysis of maternal disease associated with suboptimal breastfeeding. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):111–119. doi: 10.1097/AOG.0b013e318297a047.
- Hauck FR, Tanabe KO. Beyond “Back to Sleep”: ways to further reduce the risk of sudden infant death syndrome. *Pediatr Ann*. 2017;46(8):e284–e290. doi: 10.3928/19382359-20170721-01.
- Colvin JD, Collie-Akers V, Schunn C, et al. Sleep environment risks for younger and older infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):e406–e412. doi: 10.1542/peds.2014-0401.
- Fu LY, Moon RY, Hauck FR. Bed sharing among black infants and sudden infant death syndrome: interactions with other known risk factors. *Acad Pediatr*. 2010;10(6):376–382. doi: 10.1016/j.acap.2010.09.001.
- Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):646–652. doi: 10.1097/01.AOG.0000117081.50852.04.
- Yamaoka Y, Morisaki N, Noguchi H, et al. Comprehensive assessment of risk factors of cause-specific infant deaths in Japan. *J Epidemiol*. 2018;28(6):307–314. doi: 10.2188/jea.JE20160188.
- Jensen LL, Rohde MC, Banner J, Byard RW. Reclassification of SIDS cases — a need for adjustment of the San Diego classification? *Int J Legal Med*. 2012;126(2):271–277. doi: 10.1007/s00414-011-0624-z.
- Welch GL, Bonner BL. Fatal child neglect: characteristics, causation, and strategies for prevention. *Child Abuse Negl*. 2013; 37(10):745–752. doi: 10.1016/j.chiabu.2013.05.008.
- Berkowitz CD. Fatal child neglect. *Adv Pediatr*. 2001;48: 331–361.
- Постановление Правительства РФ от 23.10.1993 № 1090 (ред. от 27.08.2018) «О Правилах дорожного движения» (вместе с «Основными положениями по допуску транспортных средств к эксплуатации и обязанностями должностных лиц по обеспечению безопасности дорожного движения») с изменениями от 7 сентября 2018 г. [RF Government Regulation 23.10.1993 № 1090 (amended 27.08.2018) «O Pravilakh dorozhnogo dvizheniya» (vmeste s «Osnovnymi polozheniyami po dopusku transportnykh sredstv k ekspluatatsii i obyazannosti dolzhnostnykh lits po obespecheniyu bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya») dated October 23, 1993 s izmeneniyami 7 Sep 2018. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.pdd24.com/>. Ссылка активна на 20.11.2018.



СНИЖЕНИЕ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦА ВО СНЕ

Младенцы младше 1 года наиболее подвержены риску внезапной смерти во сне. С целью создания наиболее безопасных условий для сна вашего младенца мы рекомендуем использовать следующие подсказки:

- Во время сна младенца надо всегда класть на спину.
- В кроватке ничего не должно быть, кроме вашего младенца.
- Используйте твердый матрас и плотно прилегающую к нему простыню.
- Родители не должны класть ребенка спать с собой в свою кровать.
- Младенцы должны спать в одной комнате с родителями, но не в той же кровати.
- Предлагайте вашему младенцу пустышку только после установления рутинной лактации у матери.
- Родителям следует использовать цельные комбинезончики как альтернативу одеялам.

Дополнительно есть еще несколько напоминаний, которые помогут снизить риск внезапной смерти во сне вашего младенца:

- Кормите младенца грудью.
- Будьте уверены, что ваш младенец провакцинирован от всего, от чего он должен быть провакцинирован.
- Держите вашего младенца подальше от курильщиков.



П.О. Богомолов¹, К.Ю. Кокина¹, А.Ю. Майоров², Е.Е. Мишина²¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени

Контактная информация:

Богомолов Павел Олегович, кандидат медицинских наук, заведующий гепатологическим отделом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1, тел.: +7 (499) 674-07-09, e-mail: bpo73@list.ru

Статья поступила: 23.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто диагностируемой патологией этого органа. Наблюдается увеличение доли случаев НАЖБП в структуре заболеваний печени у детей и подростков, что напрямую связано с ростом распространенности ожирения. Спектр изменений печеночной ткани при НАЖБП варьирует от доброкачественного стеатоза гепатоцитов до неалкогольного стеатогепатита, фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. С ростом распространенности НАЖБП у детей мы можем ожидать увеличение числа случаев неблагоприятных исходов среди лиц трудоспособного возраста. Ключевой проблемой НАЖБП остается прогнозирование исходов заболевания. В эпидемиологических и генетических исследованиях показана связь морфологической стадии НАЖБП и наследственных факторов. В настоящее время выделяют три гена, ассоциированных с НАЖБП (PNPLA3, TM6SF2 и GCKR), которые вместе с генами, отвечающими за инсулинорезистентность, депонирование липидов, воспаление и фиброгенез в гепатоцитах, определяют фенотип жировой болезни печени. Предложено современное понимание вопросов генетики, развития стеатоза печени и прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Ожидается, что эти знания могут трансформировать наши стратегии по стратификации риска у пациентов с НАЖБП и способствовать выявлению новых терапевтических целей.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, генотипирование, ген PNPLA3, ген MBOAT7, ген TM6SF2, ген GCKR.

(Для цитирования: Богомолов П. О., Кокина К. Ю., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 442–448. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974)

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой группу связанных с ожирением патологических изменений, сопровождаемых аномальным накоплением липидов в клетках паренхимы печени. В большинстве случаев проявляется стеатозом (по данным гистологического исследования, жировые ваку-

оли занимают более 5% долики печени без признаков воспалительного процесса в гепатоцитах) и имеет доброкачественное течение [1]. Однако активная форма заболевания — неалкогольный стеатогепатит — характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением печеночной ткани, что может приводить к формированию фиброза печени, развитию цирроза печени, пече-

Pavel O. Bogomolov¹, Kseniya Yu. Kokina¹, Aleksander Yu. Mayorov², Ekaterina E. Mishina²¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Genetic Aspects of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most commonly diagnosed hepatopathy. There is an increase in the incidence of NAFLD in the structure of liver diseases in children and adolescents, which is directly related to the increasing prevalence of obesity. The spectrum of liver tissue changes in NAFLD ranges from benign hepatocellular steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis of the liver, and hepatocellular carcinoma. With the increasing prevalence of NAFLD in children, we can expect an increase in the incidence of adverse outcomes among people of working age. The key problem for NAFLD is the prediction of disease outcomes. In epidemiological and genetic studies, the relationship between the morphological stage of NAFLD and hereditary factors is shown. Currently, there are three genes associated with NAFLD (PNPLA3, TM6SF2, and GCKR), which, together with the genes responsible for insulin resistance, lipid deposition, inflammation and fibrogenesis in hepatocytes, determine the phenotype of fatty liver disease. The article considers the modern understanding of the issues of genetics, development of liver steatosis and progression of NASH. It is expected that this knowledge can transform our risk stratification strategies in patients with NAFLD and help identify new therapeutic goals.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, genotyping, PNPLA3 gene, MBOAT7 gene, TM6SF2 gene, GCKR gene.

(For citation: Bogomolov Pavel O., Kokina Kseniya Yu., Mayorov Aleksander Yu., Mishina Ekaterina E. Genetic Aspects of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (6): 442–448. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974)

ночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

С каждым годом актуальность проблемы НАЖБП приобретает новое значение ввиду увеличения числа лиц с ожирением и метаболическим синдромом [3]. В общей мировой популяции, согласно результатам исследований, выполненных в период 1989–2015 гг., НАЖБП обнаруживается у 25% населения [3]. При этом данные о распространенности варьируют в зависимости от изучаемой популяции (страновой принадлежности, этнической группы) и используемых методов диагностики в пределах от 6,3 до 33% [2]. По данным популяционных исследований DIREG 1 [4], DIREG-L-01903 [4] и DIREG 2 [5], проведенных в Российской Федерации, частота выявления НАЖБП в общей структуре амбулаторных пациентов в 2007 г. составила 27% [6], а в 2014 г. — 37% [5]. При этом НАЖБП была самой частой патологией в структуре заболеваний печени: по данным на 2014 г. диагностирована в 72% случаев [3]. В числе больных НАЖБП у 77% наблюдался стеатоз печени, у 23% — неалкогольный стеатогепатит, у 3% диагностирован цирроз печени [5]. В США в период с 2004 по 2013 г. вместе с ростом заболеваемости НАЖБП наблюдается увеличение в 1,7 раза доли случаев цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита в листе ожидания трансплантации печени, при этом данная этиология занимает второе место в структуре показаний к трансплантации печени [7].

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Известно, что НАЖБП является многофакторным заболеванием [3]. Роль генетических факторов в развитии НАЖБП была доказана у лиц с инсулинорезистентностью и избыточной массой тела [2]. Результаты исследований, выполненных в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительном вкладе генетических факторов в развитие и прогрессирование НАЖБП [8]. Новое понимание патогенеза может изменить наши представления о стратификации риска у пациентов с НАЖБП и способствовать поиску новых терапевтических подходов к лечению заболевания.

На генетическую природу НАЖБП указывают различия распространенности заболевания в разных этнических группах. Так, по результатам двух крупных исследований, выполненных в США, было показано, что распространенность и риск прогрессирования НАЖБП были значительно выше у латиноамериканцев по сравнению с лицами европейского происхождения, проживающими на территории США. У афроамериканцев частота выявления некровоспалительных изменений ткани печени и фиброза была существенно ниже, чем у представителей указанных выше этнических групп, даже в группах с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [9, 10]. Изучение семейной агрегации случаев НАЖБП также показало, что у членов семей, в которых дети с избыточной массой тела по данным морфологического исследования страдали НАЖБП, вероятность стеатоза печени была выше по сравнению с членами семей, имеющих детей с избыточным весом, но без НАЖБП [11]. В исследовании с участием моно- и dizиготных близнецов выявлено, что до 60% случаев повышения сыровороточного уровня аланинаминотрансферазы при жировой болезни печени в отсутствии вирусных гепатитов или употребления гепатотоксичных доз алкоголя обусловлено генетическими факторами [12]. Также показано, что выраженность стеатоза гепатоцитов и фиброза печеночной ткани (по данным магнитно-резонансной

эластографии с измерением доли жира, взвешенного по протонной плотности) больше коррелировала у монозиготных близнецов, чем в dizиготных парах. При поправке на возраст, пол и этническую принадлежность наследуемость (отношение генотипической изменчивости к фенотипической) стеатоза и фиброза печени составила 52 и 50% соответственно [13].

Ген *PNPLA3*

Первым идентифицированным генетическим вариантом, ассоциированным с НАЖБП, был вариант rs738409 в гене *PNPLA3*, кодирующем белок адипонутрин, приводящий к аминокислотной замене *p.I148M*. Было определена ассоциация этого варианта с депонированием липидов в гепатоцитах [14]. Также показано, что указанный генетический вариант ассоциирован с развитием НАЖБП и фиброза у детей и подростков с ожирением [14–16].

Ген кодирует последовательность 481 аминокислоты мембранного белка, расположенного в эндоплазматическом ретикулуме и липидных вакуолях гепатоцитов и звездчатых клеток [16]. Транскрипция *PNPLA3* контролируется белком, связанным с элементом, регулируемым стеролом 1с (SREBP-1с), и углеводно-реагирующим элементом, связывающим белок (ChREBP), активация которого происходит после приема пищи [15]. В присутствии жирных кислот происходят посттранскрипционная модификация белка *PNPLA3* и ингибирование их деградации [17]. Вариант rs738409 гена *PNPLA3* (I148M) впервые был идентифицирован в 2008 г. [15]. Показана его ассоциация с жировой инфильтрацией ткани печени [16]. Распространенность варианта *p.I148M* гена *PNPLA3*, по данным Далласского исследования сердца, в популяции латиноамериканцев составляет 49%, среди лиц европейского происхождения — 23%, афроамериканцев — 17% [14]. Именно вариант *p.I148M* гена *PNPLA3* объясняет различия распространенности НАЖБП среди представителей разных этнических групп [18].

В исследованиях *in vitro* было показано, что белок *PNPLA3* действует как ацилтрансфераза, которая катализирует превращение лизофосфатидной кислоты в фосфатидную, тогда как вариант *p.I148M* снижает активность фермента [19, 20]. Вместе с тем физиологическая функция белка *PNPLA3* изучена не до конца. Остается неясным, например, какова роль изменения активности фермента в механизме формирования стеатоза печени [18, 21]. Недавно завершившиеся исследования показали, что белок *PNPLA3* может участвовать в ремоделировании липидных капель в гепатоцитах, приводя к накоплению на поверхности этих капель белка варианта *p.I148M* путем нарушения убиквитинирования (уменьшение количества убиквитинированного белка *PNPLA3* на фоне ингибирования протеосомы бортезомиба затрудняет высвобождение триглицеридов из жировых капель) и снижения гидролиза триглицеридов липазами [22, 23]. Эта гипотеза поддерживает вывод о том, что вариант rs2294918 G>A гена *PNPLA3* мут снижает экспрессию белка *PNPLA3* и может ослаблять эффект *p.I148M*, тем самым снижая риск развития стеатоза и стеатогепатита. В то же время вариант E434K гена *PNPLA3* не влияет на функциональную способность белка *PNPLA3* в отношении снижения содержания внутриклеточного жира в гепатоцитах [24]. Интересным является также и тот факт, что вариант *p.I148M* гена *PNPLA3* присутствует в звездчатых клетках, и мутантный аллель активирует звездчатые клетки независимо от его роли в гепатоцитах [25].

Помимо индукции накопления триглицеридов в гепатоцитах, вариант p.I148M (rs738409) гена *PNPLA3* увеличивает риск прогрессирования жировой болезни печени [26]. Показано также, что вариант p.I148M был связан с более высоким уровнем аланинаминотрансферазы [14]. Сочетание варианта p.I148M гена *PNPLA3*, повышенного уровня аспартатаминотрансферазы и высокого уровня инсулина натощак стало точным предиктором гистологически подтвержденного неалкогольного стеатогепатита у пациентов с НАЖБП [27]. В последствии было установлено, что вариант p.I148M гена *PNPLA3* ассоциирован с развитием неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [28]. Более того, вариант p.I148M гена *PNPLA3* ассоциирован с высоким риском развития фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы при циррозах печени вирусной и алкогольной этиологии независимо от стеатоза [28]. Эти сведения позволяют предполагать участие гена в процессах фиброгенеза и канцерогенеза при отсутствии накопления триглицеридов в гепатоцитах [29].

Ген *TM6SF2*

В более поздних работах было показано, что с печеночным стеатозом и риском прогрессирования фиброза при НАЖБП был ассоциирован вариант rs58542926 C>T в гене *TM6SF2*, кодирующем трансмембранный белок 6 суперсемейства-2, и вариант rs780094 в гене глюкокиназы *GCKR* [30, 31].

Ген *TM6SF2* кодирует 351-аминокислотный белок, содержащий 7 трансмембранных доменов, экспрессируемых клетками печени и кишечника человека [32]. Вариант p.E167K гена *TM6SF2* присутствует у 7,2% лиц европейского происхождения, 3,4% афроамериканцев и 4,7% латиноамериканцев [32].

В последующем было обнаружено, что вариант гена p.E167K гена *TM6SF2* ухудшает липидирование (модификация белка, оказывающая влияние на внутриклеточную локализацию и функцию образующихся липопротеидов) и формирование липопротеинов очень низкой плотности в гепатоцитах и хиломикронах в энтероцитах. Это приводит к накоплению в клетках триглицеридов и снижению количества циркулирующих триглицеридов, богатых липопротеинами [32]. Подобно варианту гена p.I148M гена *PNPLA3*, вариант p.E1267K гена *TM6SF2* увеличивает не только риск стеатоза, но и прогрессирования заболевания печени с формированием фиброза [33]. Эта закономерность была подтверждена и у пациентов с хроническим гепатитом С — носителей варианта p.E167K гена *TM6SF2* [34].

Ген *GCKR*

Ген *GCKR* кодирует белок, участвующий в регулировании распределения глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах и, таким образом, в процессе утилизации глюкозы клетками печени [35]. Вариант p.P446L (rs1260326) гена *GCKR*, впервые идентифицированный в 2011 г., ингибирует глюкокиназу опосредованно через повышение уровня фруктозо-6-фосфата [36, 37]. Это приводит к повышению поглощения глюкозы клетками печени и, в свою очередь, способствует увеличению активности процессов липогенеза *de novo* и одновременному снижению уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови [37]. Комбинация минорных аллелей I148M и P446L генов *PNPLA3* и *GCKR* ассоциирована со стеатозом до 30% в ацинусе печени (степень выраженности стеатоза по данным гистологического исследования) у детей с ожирением [38]. Также вариант p.P446L гена

GCKR ассоциирован с высоким риском развития фиброза у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови [31].

Ген *MBOAT7*

Недавно был идентифицирован вариант rs641738 гена *MBOAT7*, кодирующий липофосфатидилинозитол ацилтрансферазу. Этот генетический вариант не только увеличивает риск развития цирроза печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но и, как было показано позднее, увеличивает риск развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с НАЖБП [39–41].

Ген *MBOAT7* кодирует ацилтрансферазу липофосфатидилинозитола, которая катализирует ремоделирование ацильной цепи фосфатидилинозитолов, связывает арахидоновую кислоту с лизофосфатидилинозитолом и снижает уровень свободной арахидоновой кислоты в нейтрофилах [42]. Арахидоновая кислота, в свою очередь, индуцирует апоптоз гепатоцитов, вызывая воспаление и фиброз ткани печени [43]. Вероятно, по этой причине вариант rs641738 гена *MBOAT7*, который приводит к уменьшению экспрессии *MBOAT7*, ассоциируется с меньшим риском стеатоза, чем *PNPLA3* p.I148M или *TM6SF2* p.E1267K, но с увеличением активности воспаления в печени и развитием фиброза при НАЖБП [44]. Кроме того, вариант rs641738 гена *MBOAT7* ассоциируется с высокой вероятностью развития гепатоцеллюлярной карциномы при отсутствии цирроза печени у пациентов с НАЖБП, хроническим гепатитом С и алкогольной болезнью печени [45].

Ген *HSD17B13*

В 2014 г. при секвенировании последовательно-сти экзона был идентифицирован вариант rs72613567 в пределах гена гидроксистероидной 17-бета-дегидрогеназы 13 (*HSD17B13*) [46]. Ген *HSD17B13* экспрессируется преимущественно в гепатоцитах, а белковый продукт гена локализуется в липидных каплях [46]. Известно, что вариант rs72613567 ассоциирован с относительно низким риском развития алкогольной болезни печени (на 53%) и неалкогольного стеатогепатита (на 30%) [47], а также цирроза печени в исходе стеатогепатита (на 49%) вне зависимости от выраженности стеатоза печени [47]. Эти результаты указывают на участие гена *HSD17B13* в снижении активности воспаления и фиброгенеза при отсутствии влияния на накопление триглицеридов в гепатоцитах. Требуются дальнейшие исследования этой ассоциации, а также роли гена *HSD17B13* в патогенезе НАЖБП.

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ

Помимо генов *PNPLA3* и *TM6SF2*, которые являются наиболее распространенными детерминантами стеатоза печени, были обнаружены другие относительно редкие или менее выраженные генетические изменения, способные влиять на липидный метаболизм и способствовать развитию стеатоза печени. Изменения в генах, регулирующих процессинг и синтез липопротеинов очень низкой плотности, были сопряжены с частотой выявления НАЖБП [48]. Так, например, дефект гена аполипопротеина В (*APOB*) или пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*) приводит к гипобеталипопротеинемии, характеризующейся низким уровнем, а в ряде случаев и отсутствием *ApoB* и липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [49]. Белок *APOB* отвечает за сборку и секрецию липопротеинов очень низкой плотности в печени и хиломикронах в кишечнике

[50]. Потеря функции или миссенс-мутация гена *APOB* могут приводить к снижению уровня холестерина в плазме крови и способствовать накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Более того, наличие данного генетического дефекта сопряжено с развитием стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [50].

PCSK9 представляет собой сериновую протеазу, которая усиливает деградацию рецепторов к липопротеинам низкой плотности. Варианты нуклеотидной последовательности, приводящие к утрате *PCSK9* своих функций, аналогичным образом снижают уровень холестерина крови, но, по всей видимости, не влияют на накопление триглицеридов в печени [51]. Многочисленные клинические исследования III фазы, посвященные изучению моноклональных антител против *PCSK9*, направленных на снижение липопротеинов низкой плотности в крови, не регистрировали нежелательных явлений, связанных с поражением печени [52]. И это при том, что дефект *PCSK9* может усугублять заболевание печени у пациентов с вариантами генов *PNPLA3* и *TM6SF2* [53].

Микросомальный белок, транспортирующий триглицериды (microsomal triglyceride-transfer protein, *MTP*), локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и переносит триглицериды в липопротеины очень низкой плотности в печени и в хиломикроны в кишечнике, а также может служить в качестве помощника шаперона, участвующего в накоплении ApoB в гепатоцитах. Изменения в гене *MTP* приводят к развитию абетапопротеинемии, которая отличается неопределяемым уровнем липопротеинов низкой плотности и ApoB, а также накоплением триглицеридов в гепатоцитах и развитием цирроза печени [54]. Как показали клинические исследования, длительное применение ломитапида — ингибитора *MTP* — для лечения семейной гипертриглицеридемии и острого панкреатита увеличивало риск развития цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита [55].

Аполипопротеин C3 (ApoC3) является основной составной частью липопротеинов очень низкой плотности, в составе которых участвует в секреции триглицеридов. Первоначально в 2010 г. было зарегистрировано несколько вариантов в промоторе гена *APOC3*, связанных с гипертриглицеридемией и повышенным риском НАЖБП [56]. Поскольку ингибирование экспрессии белка ApoC3 в настоящее время рассматривается как метод лечения гипертриглицеридемии, необходимо иметь в виду возможный риск развития НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита в результате такой терапии [57].

Другой редкой семейной причиной цирроза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита является дефицит лизосомной кислой липазы [58]. Лизосомная кислая липаза ответственна за гидролиз холестериновых эфиров, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в свободный холестерин и жирные кислоты [59]. Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с изменениями в гене *LIPA*, приводящими к резкому снижению активности фермента [60]. При этом возраст начала заболевания и темпы его прогрессирования вариабельны.

Выделяют две формы дефицита лизосомной кислой липазы — инфантильную (болезнь Вольмана) и позднюю (болезнь накопления эфиров холестерина). Инфантильная форма дефицита представляет собой тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание, манифестирующее в период с первых недель до 3–6 мес жизни. Летальный исход наступает на фоне быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности. Средний возраст смерти пациентов с инфантильной формой без

лечения составляет около 4 мес. Поздняя форма дефицита лизосомной кислой липазы манифестирует у детей более старшего возраста и взрослых, прогрессирует медленнее и проявляется гепатомегалией, синдромом цитолита (повышение активности трансаминаз до 3–4 норм), гиперхолестеринемией и дислипидемией. На фоне накопления в лизосомах гепатоцитов эфиров холестерина у пациента развивается стеатоз, затем фиброз и цирроз печени [61].

Белки-переносчики жирных кислот *FATP* представляют собой интегральные мембранные белки, которые опосредуют поглощение гепатоцитами свободных жирных кислот [62]. Подавление белка *FATP5* предотвращает развитие стеатоза у мышей с диетиндуцированным НАЖБП [62]. Вариант rs56225452 гена *FATP5*, регулирующий его экспрессию, напротив, связан с высоким риском стеатоза печени, более высокими уровнями аланинаминотрансферазы и повышенной резистентностью к инсулину в общей популяции [63].

Ген *LPIN1* кодирует фосфатидированную фосфатазу, представленную в жировой ткани и печени, где он действует как индуцибельный транскрипционный коактиватор для регулирования метаболизма жирных кислот. Вариант rs12412852 гена *LPIN1* ассоциирует с более низкой распространенностью неалкогольного стеатогепатита и фиброзом печени у детей с НАЖБП. Выявлено, что rs12412852 гена *LPIN1* приводит к снижению липолиза, уменьшая поступление свободных жирных кислот в печень [29].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ

Образование реактивных форм кислорода в результате бета-окисления жирных кислот в митохондриях принято считать основным пусковым механизмом формирования неалкогольного стеатогепатита [64]. Клеточный «редокс-статус» поддерживается специализированными ферментами. Нарушение этого статуса вызывает повышение уровня токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы [65].

В прогрессию неалкогольного стеатогепатита посредством механизмов регуляции «редокс-статуса» митохондрий вовлечен ряд генетических вариантов. В частности, показано, что белок *UCP2* регулирует митохондриальный окислительно-восстановительный статус путем разъединения окисления и фосфорилирования [66]. Изменение в промоторной области гена *UCP2* (rs695366) увеличивает экспрессию белка *UCP2* и ассоциировано с относительно низким риском неалкогольного стеатогепатита у пациентов с нормальным тощачковым уровнем глюкозы [67]. Также было выявлено, что повышение фермента марганецзависимой супероксиддисмутазы *SOD2*, который локализуется в митохондриях и контролирует уровень свободных радикалов в клетке, ассоциирован с низким риском прогрессирования НАЖБП, а вариант rs4880 гена *MSOD2* приводит к увеличению активности фермента и ассоциирован с более низким риском развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени [68].

Помимо образования избыточных количеств реактивных форм кислорода, неалкогольный стеатогепатит сопровождается активацией механизмов врожденного иммунного ответа, вызванной асептическим воспалением и продуктами жизнедеятельности кишечной микрофлоры [65]. Выявлено, что интерферон $\lambda 3/\lambda 4$, кодируемый геном *IL28B*, вовлечен в процесс иммунного ответа в печени, а вариант rs12979860 C>G гена *IL28B* связан с увеличением вероятности спонтанной элиминации вируса гепатита C [65]. Вместе с тем, вариант

rs12979860 C>C гена *IL28B* приводит к увеличению синтеза интерферона $\lambda 3$ и ассоциирован с развитием стеатогепатита и фиброза при НАЖБП [69]. В одном исследовании было показано, что вариант rs12979860 C>C гена *IL28B* вместе с клиническими факторами лучше прогнозировали развитие фиброза как при неалкогольном стеатогепатите, так и при хронических вирусных гепатитах, чем традиционные неинвазивные методы оценки (показатели клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы — тромбоциты, альбумин, билирубин, международное стандартизированное отношение, протромбин) [70].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Инсулинорезистентность тесно связана с патофизиологией НАЖБП и прогрессированием заболевания. Помимо факторов окружающей среды, которые способствуют возникновению инсулинорезистентности, генетические изменения, кодирующие молекулы сигнального пути инсулина, также были связаны с прогрессией НАЖБП и фиброзом [71]. В гепатоцитах инсулин связывается с рецептором инсулина, что приводит к активации субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1) и снижению продукции глюкозы [72]. Вариант rs1801278 в гене *IRS1* ассоциирован с гипергликемией и развитием фиброза печени [73].

Белок TRIB1 представляет собой протеинкиназу, участвующую в печеночном липогенезе и гликогенезе [74]. В экспериментальных исследованиях на мышах индукция экспрессии белка TRIB1 приводила к повышению уровня глюкозы в плазме крови и способствовала депонированию триглицеридов в гепатоцитах [75]. Одновременно с этим при полногеномном поиске была установлена ассоциация варианта rs2954021 гена *TRIB1* с повышением триглицеридов в плазме крови с последующим развитием НАЖБП [73].

ФИБРОГЕНЕЗ

Несколько генетических нарушений, участвующих в процессах клеточного старения, также были ассоциированы с фиброзом при НАЖБП. Например, процессы, обеспечивающие стабильность хромосом за счет компенсации укорочения теломер (расположенных на концах хромосом участков, содержащих уплотненную ДНК), обеспечиваются ферментом теломеразой. Это необходимо для предотвращения повреждений ДНК и клеточного старения в результате деления клеток. Изменения по типу «потери-функции» в гене *TERT* связаны с семейным заболеванием печени и быстрым развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП и заболеваниях печени, вызванных другими этиологическими факторами [76].

p21 — ингибитор клеточного цикла и маркер клеточного старения — активируется при заболеваниях печени и является важным прогностическим маркером. Вариант rs762623 в гене *CDKN1A*, который кодирует p21, связан с прогрессией НАЖБП у пациентов со стеатозом. Это объясняется тем, что апоптоз гепатоцитов активирует пролиферацию клеток Купфера, тем самым запуская механизмы фиброгенеза [77].

Круер-подобный фактор 6 (KLF6) быстро индуцируется в процессе активации звездчатых клеток печени в ответ на повреждение тканей, а это в свою очередь приводит к транскрипции $\alpha 1$ коллагена [78]. Вариант rs3750861 гена *KLF6* посредством создания альтерна-

тивного сайта сплайсинга уменьшает активацию клеток Купфера, в результате чего предотвращает развитие фиброза печени при НАЖБП [79]. Более того, этот вариант гена *KLF6* связан с более низкой вероятностью развития инсулинорезистентности в печени [80].

Фиброгенезу способствует и депонирование железа в клетках печени, которое приводит к избыточному окислительному стрессу, последующей митохондриальной дисфункции и прямой активации звездчатых клеток [81, 82]. Генетические варианты генов наследственного гемохроматоза (*HFE*), бета-глобина и *TMPRSS6* предрасполагают к депонированию железа в печени и связаны с развитием фиброза печени у пациентов с НАЖБП [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних десятилетий демонстрируют зависимость НАЖБП как от приобретенных, так и генетических факторов. Основные генетические детерминанты стеатоза печени — *PNPLA3* p.I148M, *TM6SF2* p.E167K и *GCKR* p.P446L, а также менее распространенные генетические варианты, связанные с НАЖБП, подчеркивают важность липопротеиновой сборки, обмена липидов и метаболизма глюкозы в патогенезе НАЖБП. Генетическая природа воспаления и фиброза при НАЖБП менее четко определена, в основном по причине отсутствия больших когортных исследований с фенотипированием. При этом важно учитывать, что генетические факторы не могут быть единственной причиной развития болезни, а наличие генетической дисперсии указывает на то, что НАЖБП не является гомогенным заболеванием. Понимание генетических основ НАЖБП дает перспективные возможности усовершенствовать наши подходы к лечению заболевания. Дальнейшее изучение приобретает новый вектор для модификации профилактики и лечения НАЖБП в направлении персонализации мониторинга пациентов с учетом риска прогрессирования заболевания и проведения терапии, нацеленной на основополагающие механизмы болезни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Обзор литературы подготовлен в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 17-15-01475).

FINANCING SOURCE

The literature review has been prepared as part of the research program supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 17-15-01475).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

П. О. Богомолов

<http://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

К. Ю. Кокина

<http://orcid.org/0000-0003-4864-1483>

А. Ю. Майоров

<http://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

Е. Е. Мишина

<http://orcid.org/0000-0002-5371-8708>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanyal AJ. NASH: A global health problem. *Hepatol Res.* 2011; 41(7):670–674. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.
2. Chalasani N, Younossi N, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22.
4. Drapkina OM, Ivashkin VT. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. *J Hepatol.* 2011;54 Suppl 1:332. doi: 10.1016/S0168-8278(11)60832-5.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2015. — Т. 25. — № 6 — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2015;25(6):31–41. (In Russ).]
6. Drapkina O, Evsyutina Y, Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research.* 2015;3(2):31–36. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-3.
7. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547–555. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
8. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5219–5238. doi: 10.2174/13816128113199990381.
9. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox. *Hepatology.* 2009; 49(3):791–801. doi: 10.1002/hep.22726.
10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387–1395. doi: 10.1002/hep.20466.
11. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136(5): 1585–1592. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.050.
12. Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A, et al. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol.* 2009;50(5):1035–1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025.
13. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1784–1793. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.011.
14. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461–1465. doi: 10.1038/ng.257.
15. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(3):325–334. doi: 10.1038/ajg.2013.476.
16. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity, for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209–1217. doi: 10.1002/hep.23622.
17. Huang Y, He S, Li JZ, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(17): 7892–7897. doi: 10.1073/pnas.1003585107.
18. Basantani MK, Sitnick MT, Cai L, et al. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome. *Lipid Res.* 2011;52(2):318–329. doi: 10.1194/jlr.M011205.
19. Kumari M, Schoiswohl G, Chitruja C, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab.* 2012;15(5):691–702. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.008.
20. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(4): 574–580. doi: 10.1016/j.bbali.2013.12.006.
21. Chen W, Chang B, Li L, Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52(3):1134–1142. doi: 10.1002/hep.23812.
22. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6706–6715. doi: 10.1074/jbc.M109.064501.
23. Smagris E, BasuRay S, Li J, et al. Pnpla3 I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology.* 2015;61(1):108–118. doi: 10.1002/hep.27242.
24. Donati B, Motta BM, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. *Hepatology.* 2016;63(3):787–798. doi: 10.1002/hep.28370.
25. Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2017;65(6):1875–1890. doi: 10.1002/hep.29041.
26. Trepo E, Nahon P, Bontempi G, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology.* 2014;59(6):2170–2177. doi: 10.1002/hep.26767.
27. Hyysalo J, Mannisto VT, Zhou Y, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol.* 2014;60(4):839–846. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.009.
28. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2011;53(3):791–799. doi: 10.1002/hep.24123.
29. Valenti L, Motta BM, Soardo G, et al. PNPLA3 I148M polymorphism, clinical presentation, and survival in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(10):e75982. doi: 10.1371/journal.pone.0075982.
30. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):352–356. doi: 10.1038/ng.2901.
31. Petta S, Miele L, Bugianesi E, et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014;9(2):e87523. doi: 10.1371/journal.pone.0087523.
32. Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(24): 8913–8918. doi: 10.1073/pnas.1323785111.
33. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:4309. doi: 10.1038/ncomms5309.
34. Milano M, Aghemo A, Mancina RM, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene E167K variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2015;62(1): 111–117. doi: 10.1002/hep.27811.
35. Raimondo A, Rees MG, Gloy AL. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(2):88–95. doi: 10.1097/MOL.0000000000000155.
36. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e1001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324.
37. Beer NL, Tribble ND, McCulloch LJ, et al. The P446L variant in GSKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet.* 2009;18(21):4081–4088. doi: 10.1093/hmg/ddp357.
38. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GSKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology.* 2012;55(3):781–789. doi: 10.1002/hep.24806.
39. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology.* 2016;150(5): 1219–1230. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.032.

40. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1443–1448. doi: 10.1038/ng.3417.
41. Dongiovanni P, Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1026–1037. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.018.
42. Gijon MA, Riekhof WR, Zarini S, et al. Lysophospholipid acyltransferases and arachidonate recycling in human neutrophils. *Biol Chem.* 2008;283(44):30235–30245. doi: 10.1074/jbc.M806194200.
43. Serini S, Piccioni E, Merendino N, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis: implications for cancer. *Apoptosis.* 2009;14(2):135–152. doi: 10.1007/s10495-008-0298-2.
44. Luukkainen PK, Zhou Y, Hyötylainen T, et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol.* 2016;65(6):1263–1265. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.045.
45. Donati B, Dongiovanni P, Romeo S, et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep.* 2017;7(1):4492. doi: 10.1038/s41598-017-04991-0.
46. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1096–1106. doi: 10.1056/NEJMoa1712191.
47. Su W, Wang Y, Jia X, et al. Comparative proteomic study reveals 17-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(31):11437–11442. doi: 10.1073/pnas.1410741111.
48. Kneeman JM, Misraji J, Corey KE. Secondary causes of non-alcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(3):199–207. doi: 10.1177/1756283X11430859.
49. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):161–168. doi: 10.1097/MOL.0000000000000072.
50. Cefalu AB, Pirruccello JP, Noto D, et al. A novel APOB mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer, and hypocholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(8):2021–2025. doi: 10.1161/atvbaha.112.301101.
51. Kotowski IK, Pertsemidis A, Luke A, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet.* 2006;78(3):410–422. doi: 10.1086/500615.
52. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1316222.
53. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489–1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
54. Collins JC, Scheinberg IH, Giblin DR, et al. Hepatic peroxisomal abnormalities in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 1989;97(3):766–770. doi: 10.1016/0016-5085(89)90651-3.
55. Sacks FM, Stanana M, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):443–447. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13309.
56. Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. ApoC-III gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res.* 2002;43(9):1450–1457. doi: 10.1194/jlr.M200145-JLR200.
57. Bell TA, Graham MJ, Baker BF, Crooke RM. Therapeutic inhibition of apoC-III for the treatment of hypertriglyceridemia. *Clin Lipidol.* 2015;10(2):191–203. doi: 10.2217/clp.15.7.
58. Pisciotto L, Fresa R, Bellocchio A, et al. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab.* 2009;97(2):143–148. doi: 10.1016/j.jmgme.2009.02.007.
59. Bernstein DL, Hukova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230–1243. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.
60. Jones SA, Bernstein DL, Bialer MG, et al. Severe and rapid disease course in the natural history of infants with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):57–58. doi: 10.1016/j.jmgme.2013.12.125.
61. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
62. Hubbard B, Doege H, Punreddy S, et al. Mice deleted for fatty acid transport protein 5 have defective bile acid conjugation and are protected from obesity. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1259–1269. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.012.
63. Auinger A, Valenti L, Pfeuffer M, et al. A promoter polymorphism in the liver-specific fatty acid transport protein 5 is associated with features of the metabolic syndrome and steatosis. *Horm Metab Res.* 2010;42(12):854–859. doi: 10.1055/s-0030-1267186.
64. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(3):430–434. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80033-6.
65. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1877–1887. doi: 10.1002/hep.22848.
66. Berardi MJ, Chou JJ. Fatty acid flippase activity of UCP2 is essential for its proton transport in mitochondria. *Cell Metab.* 2014;20(3):541–552. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.004.
67. Fares R, Petta S, Lombardi R, et al. The UCP2-866 G>A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015;35(5):1574–1580. doi: 10.1111/liv.12707.
68. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol.* 2012;56(2):448–454. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.029.
69. Petta S, Grimaudo S, Camma C, et al. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;56(6):1356–1362. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.007.
70. Eslam M, Hashem AM, Romero-Gomez M, et al. FibroGENE: a gene-based model for staging liver fibrosis. *J Hepatol.* 2016;64(2):390–398. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.008.
71. Musso G, Cassader M, De Micheli F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology.* 2012;56(3):933–942. doi: 10.1002/hep.25739.
72. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(2):267–273. doi: 10.1136/gut.2009.190801.
73. Ishizuka Y, Nakayama K, Ogawa A, et al. TRIB1 downregulates hepatic lipogenesis and glycogenesis via multiple molecular interactions. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(2):145–158. doi: 10.1530/JME-13-0243.
74. Bauer RC, Sasaki M, Cohen DM, et al. Tribbles-1 regulates hepatic lipogenesis through posttranscriptional regulation of C/EBP α . *J Clin Invest.* 2015;125(10):3809–3818. doi: 10.1172/JCI77095.
75. Kitamoto A, Kitamoto T, Nakamura T, et al. Association of polymorphisms in GSKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr J.* 2014;61(7):683–689. doi: 10.1507/endocrj.ej14-0052.
76. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS One.* 2009;4(11):e926. doi: 10.1371/journal.pone.0007926.
77. Aravinthan A, Scarpini C, Tachtatzis P, et al. Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;58(3):549–556. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.031.
78. Ratzliff V, Lalazar A, Wong L, et al. Zfp9, a Kruppel-like transcription factor up-regulated in vivo during early hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(16):9500–9505. doi: 10.1073/pnas.95.16.9500.
79. Bechmann LP, Gastaldello A, Vetter D, et al. Glucokinase links Kruppel-like factor 6 to the regulation of hepatic insulin sensitivity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(4):1083–1093. doi: 10.1002/hep.24793.
80. Miele L, Beale G, Patman G, et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008;135(1):282–291.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.004.
81. Lee HJ, Choi JS, Lee HJ, et al. Effect of excess iron on oxidative stress and gluconeogenesis through hepcidin during mitochondrial dysfunction. *J Nutr Biochem.* 2015;26(12):1414–1423. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.008.
82. Ruddell RG, Hoang-le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2009;49(3):887–900. doi: 10.1002/hep.22716.
83. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2010;138(3):905–912. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.013.

Н.В. Чичасова^{1, 2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Голимумаб в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов во взрослой популяции: клиническая эффективность и переносимость

Контактная информация:

Чичасова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), профессор кафедры ревматологии ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Каширское ш., д. 34А, e-mail: kafedarheum@yandex.ru

Статья поступила: 02.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

В связи с недавним вводом голимумаба в педиатрическую ревматологическую практику представлен обзор результатов клинических исследований данного ингибитора фактора некроза опухоли альфа, большинство из которых проведено с участием взрослых больных с ревматическими заболеваниями. Анализируются клинико-лабораторные эффекты и переносимость голимумаба в виде подкожных инъекций при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и спондилитах. Обсуждаются оценки эффективности и переносимости препарата в длительных — до 5 лет — наблюдательных исследованиях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, нерентгенографический спондилит, голимумаб, эффективность, переносимость, педиатрическая ревматологическая практика.

(Для цитирования: Чичасова Н.В. Голимумаб в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов во взрослой популяции: клиническая эффективность и переносимость. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 449–457. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1975)

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов обусловлены, несомненно, внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. В их числе важное место занимают ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), используемые в лечении ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита. В настоящее

время зарегистрировано пять ингибиторов TNF α , которые имеют различную структуру при общем механизме действия. Голимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к TNF α , одобренным регуляторными органами Европейского союза (EMA) и США (FDA), а также Минздравом России для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита. Недавно голимумаб был разрешен для использования в педиатрической рев-

Natal'ya V. Chichasova^{1, 2}¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Golimumab for Treating Chronic Inflammatory Joint Diseases in the Adult Population: Clinical Efficacy and Tolerability

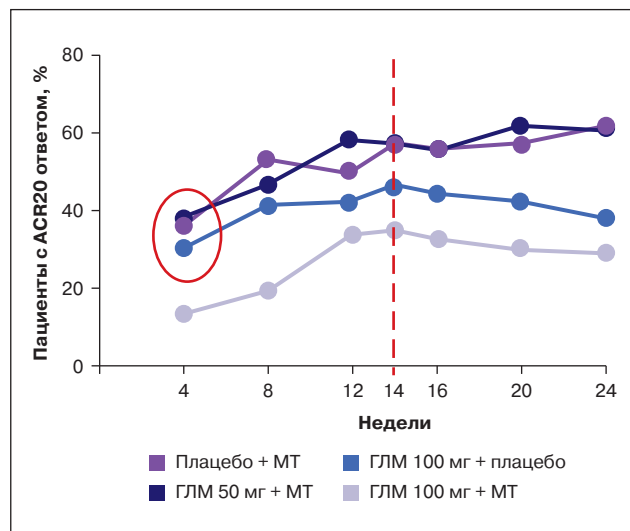
Due to the recent introduction of golimumab into paediatric rheumatology practice, an overview of the clinical studies of this tumour necrosis factor alpha inhibitor, most of which were conducted with adult patients with rheumatic diseases, has been presented. Clinical laboratory effects and tolerability of golimumab in the form of subcutaneous injections have been analysed for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondylitis. Evaluation of the efficacy and tolerability of golimumab in long-term observational studies (up to 5 years) has been discussed.

Key words: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic spondylitis, golimumab, efficacy, tolerability, pediatric rheumatology practice.

(For citation: Chichasova Natal'ya V. Golimumab for Treating Chronic Inflammatory Joint Diseases in the Adult Population: Clinical Efficacy and Tolerability. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 449–457. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1975)

Рис. 1. Динамика ACR20 в течение 24-недельного исследования GO-FORTH

Fig. 1. ACR20 response dynamics within 24 weeks of the GO-FORTH study



Примечание. МТ — метотрексат, ГЛМ — голимумаб.

Источник: адаптировано из [3].

Note. MT — methotrexate, ГЛМ — golimumab.

Source: Keystone E, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68:

789–796 (adapted from [3])

матологической практике. В этой связи ниже представлены данные об эффективности и переносимости препарата, полученные в рандомизированных клинических исследованиях у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями. В соответствии с последними рекомендациями EULAR (2016) [1] и национальными рекомендациями Ассоциации ревматологов России по ревматологии (2017) [2], любой генно-инженерный биологический препарат может назначаться как в первой, так и во второй линии терапии ревматоидного артрита.

Для клинициста значимость любого противовоспалительного препарата определяется возможностью подавления активности и прогрессирования патологического процесса, устойчивостью эффекта и безопасностью. Имеет значение также удобство применения лекарственного средства: голимумаб используется в виде подкожных инъекций (хотя имеются результаты завершенных, а также проводимых в настоящее время исследований с формой голимумаба для внутривенного введения), выполняемых 1 раз в месяц.

ГОЛИМУМАБ: ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ Голимумаб при ревматоидном артрите

Препарат изучен на различных группах больных ревматоидным артритом. Так, в исследованиях GO-FORTH [3, 4] и GO-FORTH [5, 6] оценивались результаты применения голимумаба при неадекватном ответе на метотрексат, в исследовании GO-BEFORE [7, 8] — у больных, ранее не получавших метотрексат. Эффективность голимумаба при неадекватном ответе на предшествующие ингибиторы TNFα показана в исследовании GO-AFTER [9, 10] (табл. 1).

Двойное слепое рандомизированное исследование III фазы GO-FORTH [3, 4] оценивало эффективность и безопасность голимумаба у пациентов с активным ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом. Открытая фаза исследования составила 5 лет. Рандомизированный слепой этап исследования (24 нед) завершили 417 пациентов (94% рандомизированных больных). Достижение первичной конечной точки (улучшение по критерию ACR20) на 14-й нед было отмечено у 33; 44; 55 и 56% пациентов в группах, получавших плацебо и метотрексат, голимумаб по 100 мг и плацебо, голимумаб по 50 мг и метотрексат, голимумаб по 100 мг и метотрексат соответственно (рис. 1).

Снижение оценки состояния здоровья по опроснику HAQ-DI к 24-й нед в этих группах составило в среднем

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования голимумаба у пациентов с ревматоидным артритом

Table 1. Randomised clinical studies of golimumab in patients with rheumatoid arthritis

Показатели	Исследования			
	GO-BEFORE [7]	GO-AFTER [9]	GO-FORTH [5]	GO-FORTH [3]
Группы больных	Пл + МТ; Гол 100 мг + Пл; Гол 50 мг + МТ; Гол 100 мг + МТ	Пл против Гол 50 мг против Гол 100 мг (1:1:1); после 24 нед Пл переведено на Гол 50 мг	Пл + МТ; Гол 50 мг + МТ; Гол 100 мг + МТ	Пл + МТ; Гол 100 мг + Пл; Гол 50 мг + МТ; Гол 100 мг + МТ (3:3:2:2)
Число больных, абс.	637	461	261	444
Первичные конечные точки	ACR50; DAS28-CPB на 24-й нед	ACR20 к 14-й нед	ACR20, 50, 70; DAS28-CPB на 24-й нед	ACR20 на 14-й нед и HAQ-DI на 24-й нед
Вторичные конечные точки	Изменение индекса vdHmSS на 52-й нед	ACR50 к 14-й нед; DAS28 к 24-й нед; HAQ-DI к 24-й нед	Частота ремиссии к 24-й нед; HAQ-DI к 24-й нед; изменение индекса vdHmSS на 24-й нед	Частота ремиссии на 24-й нед; изменение индекса vdHmSS на 52-й и 104-й нед

Примечание. ACR20, 50, 70 — 20; 50 и 70%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR).

vdHmSS — общий счет Шарпа в модификации van der Heide. DAS28-CPB — индекс активности болезни по 28 суставам и концентрации С-реактивного белка. HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) — станфордский опросник состояния здоровья. Пл — плацебо, Гол — голимумаб, МТ — метотрексат.

Note. ACR20, 50, 70 — 20%, 50%, 70% improvement according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, vdHmSS — total van der Heide modified Sharp score; Pl — placebo; Gol — golimumab; MT — methotrexate; DAS28-CRP — 28-joint disease activity score based on C-reactive protein; HAQ-DI — Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index.

0,13; 0,13; 0,38 и 0,50 балла соответственно. Переносимость голимумаба как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом не отличалась от таковой на плацебо + метотрексат. К 16-й нед общая частота нежелательных явлений в группе плацебо + метотрексат составила 60,9%, в группе голимумаба 100 мг — 63,2%, в группе голимумаба 50 мг + метотрексат — 68,3%, в группе голимумаба 100 мг + метотрексат — 69,7%, а частота серьезных нежелательных явлений — 2,3; 3,8; 5,6 и 9% соответственно (рис. 2).

Исследование продемонстрировало, что добавление голимумаба к метотрексату позволяет относительно быстро (к 14-й нед) уменьшить проявления активности ревматоидного артрита и улучшить функциональную способность больных при хорошей переносимости препарата. Монотерапия голимумаба по эффективности уступала комбинации голимумаб + метотрексат. У 92 пациентов до начала лечения голимумабом был диагностирован латентный туберкулез, но после превентивного лечения и терапии голимумабом ни в одном случае не выявлено реактивации специфической инфекции. Инъекционные реакции были редкими и не приводили к прерыванию лечения. Из рандомизированных больных ($n = 444$) 252-недельное наблюдение было завершено у 313 (70,5%). Результаты открытой пятилетней фазы исследования GO-FORTH продемонстрировали устойчивость эффекта голимумаба: около 80% больных достигли хорошего или умеренного ответа по критериям EULAR, а возникновения новых нежелательных явлений не отмечено [4].

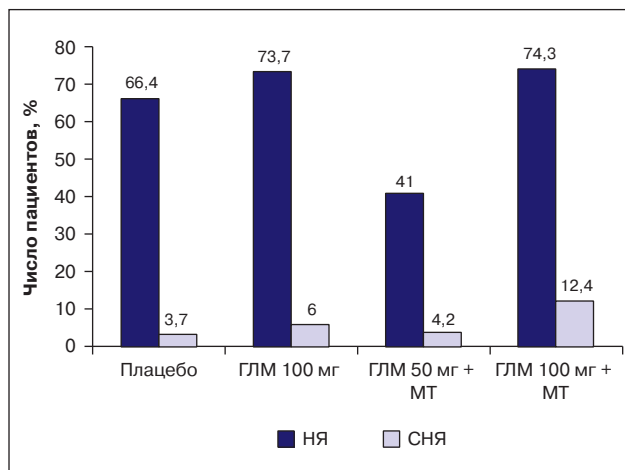
Исследование GO-FORTH [5], проведенное на японской популяции больных ревматоидным артритом, также продемонстрировало более высокую эффективность комбинации голимумаба и метотрексата по сравнению с монотерапией метотрексатом: первичная конечная точка (улучшение по критерию ACR20) при применении голимумаба 50 или 100 мг 1 раз в 4 нед была достигнута у 73,4% больных, а в группе, получавшей метотрексат, — только у 27,3%.

При раннем ревматоидном артрите и назначении голимумаба в качестве первой линии терапии [7, 8] так же, как и в исследовании GO-FORTH, сравнивались 4 группы больных. Начальная доза метотрексата составила 10 мг/нед с увеличением ее до 20 мг/нед. По достижении эффекта в первичной конечной точке (критерий ACR50) через 24 нед различий между комбинацией голимумаб + метотрексат и плацебо + метотрексат не получено — 38,4 и 29,4% соответственно ($p = 0,053$). Однако при исключении 3 пациентов, не пролечившихся 24 нед (*post hoc*-анализ в соответствии с принципом *per protocol*), показано преимущество комбинаций голимумаб + метотрексат (все дозы) перед плацебо + метотрексат (первичная конечная точка была достигнута у 38,5% пациентов против 29,4%; $p = 0,049$) и голимумаб 50 мг + метотрексат перед плацебо + метотрексат (40,5 против 29,4% соответственно; $p = 0,038$). Также комбинация голимумаб + метотрексат была лучше по достижении ответа по критериям EULAR и ремиссии по сравнению с группой, получавшей плацебо + метотрексат. Так, хороший и умеренный ответ по критериям EULAR и достижение ремиссии по DAS28-COЭ через 1 и 3 года отличались через 1 и 3 года. Таким образом, при назначении голимумаба больным, ранее не получавшим метотрексат, показаны его преимущества в подавлении активности ревматоидного артрита по сравнению с монотерапией метотрексатом.

Переносимость комбинации голимумаба и метотрексата и в этом исследовании не отличалась от таковой при

Рис. 2. Частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений на 24-й нед исследования GO-FORTH

Fig. 2. The frequency of AE and SAE at Week 24 of the GO-FORTH study



Примечание. ГЛМ — голимумаб, МТ — метотрексат. НЯ/СНЯ — нежелательные/серьезные нежелательные явления. Источник: адаптировано из [3].

Note. ГЛМ — golimumab, МТ — methotrexate, НЯ/СНЯ — adverse events. Source: Keystone E, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789–796 (adapted from [3])

использовании плацебо + метотрексат: частота нежелательных явлений в группе плацебо + метотрексат составила 72,5%, в группе монотерапии голимумабом 100 мг — 68,2%, в группе голимумаб 50 мг + метотрексат — 81,6%, в группе голимумаб 100 мг + метотрексат — 76,1%; серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 7; 3; 6 и 6% больных соответственно. Относительно частыми нежелательными явлениями при комбинации голимумаба и метотрексата были тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня аспартат- или аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), диспепсия и головная боль [7]. Развитие онкологических заболеваний зафиксировано у 4 больных: рак молочной железы (плацебо + метотрексат), лимфома Ходжкина, плоскоклеточный рак губы, рак молочной железы (голимумаб + метотрексат).

При недостаточном ответе на ингибиторы $TNF\alpha$, по данным исследования GO-AFTER [9, 10], эффективность голимумаба не зависела от причины отмены предшествующего препарата: так, результативность голимумаба по причине неэффективности предшествующего ингибитора $TNF\alpha$ продемонстрирована у 39% больных, а при отмене по другой причине — у 34%. Также эффективность голимумаба была равнозначной при назначении его после неудачного лечения одним или двумя ингибиторами $TNF\alpha$ (эффект развивался у 38% больных). Однако при неудачном лечении тремя ингибиторами $TNF\alpha$ дальнейшее назначение голимумаба приводило к развитию эффекта терапии лишь у 14% больных. Результаты открытой фазы этого исследования свидетельствуют о сохранении клинического эффекта голимумаба в течение 5 лет согласно критериям ACR и динамике HAQ-DI [10].

Подобные данные получены и в другом многоцентровом исследовании [11], показавшем, что подкожное введение голимумаба у пациентов с ревматоидным артритом и отсутствием ответа на адалимумаб и этанерцепт ($n = 433$) позволяло добиться эффекта по критерию ACR20 у 34,9% больных уже через 14 нед. Спустя 52 нед

число ответивших по критерию ACR20 выросло до 62,7%, а по критерию DAS28-CO3 — до 42,9%.

Голимумаб при анкилозирующем спондилоартрите и нерентгенологическом спондилите

Эффективность голимумаба при анкилозирующем спондилоартрите и нерентгенографическом спондилите продемонстрирована в ряде исследований [12–16]. В исследовании GO-RAISE [13] оценена эффективность 50 и 100 мг голимумаба подкожно каждые 4 нед у больных анкилозирующим спондилоартритом с неадекватным ответом на нестероидные и базисные противовоспалительные препараты в сравнении с плацебо. В исследовании GO-AHEAD [17] оценены возможности монотерапии голимумабом в дозе 50 мг подкожно каждые 4 нед в сравнении с плацебо у больных с нерентгенологическим спондилитом (табл. 2).

В исследование GO-RAISE [12] были включены больные анкилозирующим спондилоартритом, соответствующие диагностическим Нью-Йоркским критериям (1984) в течение ≥ 3 мес до первого назначения препаратов, у которых, несмотря на прием нестероидных противовоспалительных или базисных противовоспалительных препаратов, счет BASDAI составлял ≥ 4 баллов, боль в спине по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — ≥ 4 см. При отсутствии 20%-ого улучшения по критериям ASAS на 16-й нед больные переводились с плацебо на голимумаб в дозе 50 мг, затем в дозе 100 мг каждые 4 нед. Через 14 нед достижение 20%-ого улучшения отмечено на дозе 50 мг у 59,4% пациентов, на 100 мг — у 60%, на плацебо — у 21,8%. Следует отметить, что появление эффекта отмечалось уже после первой инъекции голимумаба. Выраженность эффекта к 14-й нед была выше у пациентов с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) $> 0,6$ мг/дл (ответили на терапию 66,1%) по сравнению с больными с СРБ $< 0,6$ мг/дл (49,5%), а также у больных с уровнем СРБ $> 1,5$ мг/дл (70,3%) по сравнению с больными, имевшими уровень СРБ $\leq 1,5$ мг/дл (51,9%). Средний балл индексов BASDAI и BASFI на голимумабе был ниже к 24-й нед исследования, чем в группе плацебо. Логистический регрессионный анализ показал, что с ответом на терапию по критериям ASAS20 ассоциировали уровень СРБ и вес тела, но не прием базисных противовоспалительных препаратов и длительность

анкилозирующего спондилоартрита. Среди больных с ранним переводом с плацебо на голимумаб эффект к 24-й нед развился у 50%, а при увеличении дозы — у 16%. Отмечена большая частота достижения 50%-го и более улучшения по критерию BASDAI к 24-й нед. Уменьшение ночной боли в спине и уровня СРБ на 14-й и 24-й нед наблюдалось только при введении голимумаба. Среднее изменение счета индекса BASMI через 14 и 24 нед было сходным во всех трех группах. Однако на фоне голимумаба 50 или 100 мг улучшение индекса BASMI через 14 нед на 1 балл и более отмечалось чаще. Увеличение экскурсии грудной клетки (см) к 24 нед было больше на фоне голимумаба 50 и 100 мг (включая больных, переведенных с дозы 50 мг) по сравнению с группой плацебо.

Переносимость голимумаба в исследовании GO-RAISE [12] была сходной с плацебо: к 16-й нед частота нежелательных явлений в группе плацебо была 74%, в группе голимумаба — 77,3% со сходной переносимостью различных доз препарата. Серьезные нежелательные явления в эти сроки были зарегистрированы у 5,2% больных на плацебо, у 5% — на фоне голимумаба 50 мг, у 5,2% — на фоне голимумаба 100 мг. К 24-й нед нежелательные явления были отмечены у 79,9% больных при дозе голимумаба 50 мг и у 85,6% — при дозе 100 мг. Среди наиболее частых нежелательных явлений были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, утомляемость, головная боль, диарея, повышение уровней АЛТ и АСТ, эритема в месте введения. У пациентов, получавших базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин или гидроксихлорохин) к началу исследования, частота нежелательных явлений была ниже, чем у больных без базисной противовоспалительной терапии исходно. Частота развития серьезных нежелательных явлений к 24-й нед была невысока: 3,6% в группе голимумаба 50 мг; 6,4% в группе голимумаба 100 мг, 6,5% в группе плацебо. У 1 больного в группе голимумаба 50 мг развился инфаркт миокарда. Случаев смерти, развития оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза, не наблюдалось. В течение пятилетнего периода исследования GO-RAISE отмечена устойчивость эффекта по анализируемым параметрам (см. табл. 2). Таким образом, в GO-RAISE показаны быстрое развитие эффекта и хорошая, не отличающаяся от плацебо пере-

Таблица 2. Голимумаб в лечении анкилозирующего спондилоартрита и нерентгенологического спондилита
Table 2. Golimumab for treating AS and non-radiological spondylitis

Показатели	Исследования	
	GO-RISE [12]	GO-AHEAD [17]
Нозология	АС	Нерентгенологический аксиальный спондилит
Группы больных	Пл + Гол 50/100 мг	Пл + Гол 50 мг
Число больных, абс.	356	198
Первичные конечные точки	ASAS20, 40, ASAS частичная ремиссия к 16-й нед	ASAS20, 40, ASAS частичная ремиссия, 50% улучшение по BASDAI, изменение MPT-индекса к 16-й нед
Вторичные конечные точки	Изменение BASDAI, ASAS, BASFI, BASMI	Изменение BASDAI, ASAS, BASFI, BASMI, боль в спине по ВАШ, уровень СРБ, ЧБС, ЧПС, MASES

Примечание. АС — анкилозирующий спондилит, ASAS — счет активности АС, BASDAI — индекс активности АС, BASFI — функциональный индекс при АС, BASMI — метрологический индекс при АС, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, MASES — счет энтезитов при АС. Пл — плацебо, Гол — голимумаб.

Note. AS — ankylosing spondylitis, ASDAS — AS Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, VAS — visual analogue scale, TJC — tender joint count, SJC — swollen joint count, MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.

носимость голимумаба при анкилозирующем спондилоартрите, более выраженный эффект препарата по сравнению с плацебо, возможность достижения эффекта при недостаточной эффективности дозы 50 мг каждые 4 нед путем увеличения дозы до 100 мг.

По данным магнитно-резонансной томограммы (МРТ) к 14-й нед улучшение в соответствии со счетом ASspiMRI (баллы) было более заметным на фоне голимумаба 50 мг и 100 мг по сравнению с группой плацебо [14]. Также улучшение по МРТ чаще отмечалось у больных обеих групп, получавших голимумаб.

В исследование GO-AHEAD [17] включали больных с нерентгенографическим спондилитом в возрасте 18–45 лет, длительностью болезни ≤ 5 лет (68,4% больных в группе голимумаба, 65% — в группе плацебо с длительностью болезни 1 год), с хронической болью в спине длительностью ≥ 3 мес. Все пациенты соответствовали критериям ASAS на наличие сакроилеита или были позитивны по HLA-B27, имели активную болезнь: выраженность боли в спине ≥ 4 см по ВАШ, BASDAI-счет ≥ 4 . Кроме того, у больных отмечались непереносимость или неадекватный (не соответствующий инструкции) ответ на нестероидные противовоспалительные препараты в максимальной терапевтической дозе. Пациентов со II стадией билатерального сакроилеита или II–IV стадией одностороннего сакроилеита в исследование не включали. Каждые 4 нед больные рандомизированно (1:1) получали подкожные инъекции голимумаба в дозе 50 мг или инъекции плацебо. Процент больных, достигших ответа по критерию ASAS20 к 16-й нед, был выше в группе голимумаба, чем в группе плацебо (71,1 и 40% соответственно; $p < 0,0001$). Результат достижения ответа по критерию ASAS40 представлен на рис. 3.

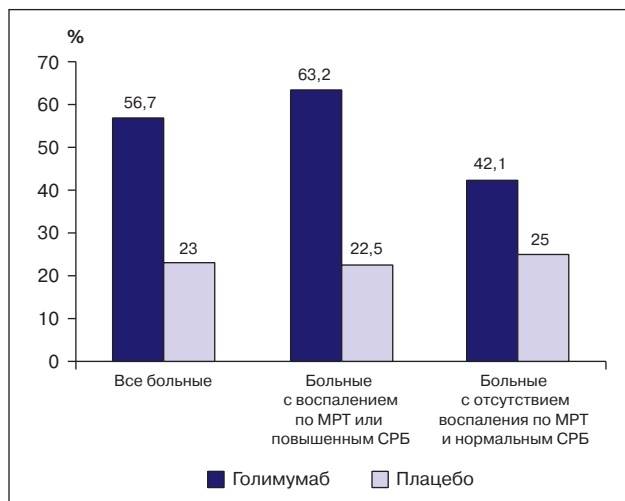
Частота достижения ответа по ASAS40 также была выше на фоне голимумаба, чем на плацебо. Большая частота достижения эффекта на голимумабе зарегистрирована у больных, имеющих МР-признаки воспаления в позвоночнике и/или повышенный уровень сывороточного СРБ. При отсутствии признаков воспаления по МРТ и нормальном уровне СРБ эффективность препарата не отличалась от плацебо.

При анализе динамики других параметров (вторичные конечные точки) у больных, пролеченных голимумабом, отмечены улучшения по критериям BASDAI50, частичная ремиссия по ASAS и среднее изменение счета МРТ крестцово-подвздошных сочленений. Также наибольший эффект по вторичным конечным точкам отмечался у больных с признаками воспаления по МРТ и/или повышением уровня сывороточного СРБ. Среднее изменение индексов BASFI, BASMI и MASES к 16-й нед на фоне голимумаба было больше, чем в группе плацебо. Среднее изменение числа болезненных и воспаленных суставов в группах не различалось. Физический и ментальный компоненты качества жизни по SF-36 улучшились в большей степени в группе голимумаба. Переносимость препарата и в этом исследовании не отличалась от плацебо. Общая частота нежелательных явлений на голимумабе составила 41,2%, на плацебо — 47%. Зарегистрировано 3 серьезных нежелательных явления, из них 2 — на плацебо (боль в спине и холелитиаз), 1 — в группе голимумаба (спонтанный аборт на < 20 нед гестации). По мнению исследователей, с проводимым лечением серьезные нежелательные явления не связаны.

Еще одно многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было проведено в Китае среди больных активным анкилозирующим спондилоартритом [18]. В исследовании участво-

Рис. 3. Достижение эффекта по критерию ASAS40 в исследовании GO-AHEAD

Fig. 3. Achieving the effect according to the ASAS40 criterion in the GO-AHEAD study



Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томограмма, СРБ — С-реактивный белок. Источник: адаптировано из [17].

Note. MPT — magnetic resonance imaging, СРБ — C-reactive protein. Source: Sieper J. et al. Arthr Rheum 2015; 67: 2702–2712 (adapted from [17])

вали 213 пациентов, которые каждые 4 нед получали подкожно голимумаб в дозе 50 мг либо инъекции плацебо. Отмечено, что частота достижения ответа по критерию ASAS20 была выше на голимумабе, чем на плацебо: к 14-й нед — у 49,1 и 24,8% ($p < 0,001$), к 24-й нед — у 50 и 22,9% соответственно ($p < 0,001$). В группе голимумаба к 14-й нед терапии отмечено большее снижение индексов BASFI (на 1,26 балла в сравнении 0,11 в группе плацебо; $p < 0,001$) и BASMI (на 0,42 и 0,19 балла соответственно; $p = 0,021$). К 24-й нед на голимумабе имелось улучшение ментального и физического компонентов качества жизни (опросник HRQoL, баллы) и уменьшение проблем со сном. Частота нежелательных явлений на голимумабе была такой же, как и на плацебо (31,4 и 30,6% соответственно). Наиболее частыми были инфекции мочевыделительной системы и повышение уровня печеночных трансаминаз. В группе голимумаба 2 пациента из-за нежелательных явлений прекратили участие в исследовании: вследствие повышения трансаминаз (у 1) и рака яичка (у 1 пациента, получившего только одну дозу голимумаба). Серьезные нежелательные явления в группе голимумаба включали энтерит, туберкулезный плеврит, перелом большеберцовой кости и носовое кровотечение; слабовыраженные реакции кожи в месте инъекции у 3 пациентов не привели к отмене лечения.

Голимумаб при псориатическом артрите

Эффективность и переносимость препарата оценена в исследовании GO-REVEAL [19, 20], включившем 405 пациентов с активным псориатическим артритом — наличием ≥ 3 болезненных и ≥ 3 припухших суставов, кожного псориаза (бляшки диаметром ≥ 2 см) на фоне применения базисных противовоспалительных или нестероидных противовоспалительных препаратов. Ранее больные не получали генно-инженерных биологических препаратов. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1,3:1,3 в одну из трех групп: подкожные инъекции 1 раз в 4 нед плацебо, голимумаба в дозе 50 мг или голи-

мумаб 100 мг. Первичной конечной точкой было достижение эффекта по критериям ACR20 к 14-й нед лечения. При отсутствии достижения первичной точки на плацебо пациенты переводились на голимумаб 50 мг, при отсутствии эффекта — на дозу 100 мг. Оценивались также индекс кожного псориаза (PASI), индекс псориатического повреждения ногтей (NAPSI), DAS28 и критерии ответа при псориатическом артрите (PsARC); функциональные возможности больных оценивались по опроснику HAQ-DI, качество жизни — по опроснику SF-36.

К 14-й нед первичная конечная точка была достигнута у 51% пациентов на голимумабе 50 мг, у 45% — на голимумабе 100 мг и только у 9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп голимумаба); к 24-й нед — у 52; 61 и 12% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Такие же соотношения были зафиксированы и по числу больных, достигших эффекта по критериям ACR50 и ACR70. При переводе с инъекций плацебо на голимумаб 50 мг у 47% пациентов удалось добиться эффекта по ACR20, у 14% — по ACR50, у 6% — по ACR70. При увеличении дозы препарата эффект по ACR20 был получен у 16% больных, по ACR50 — у 8%, по ACR70 — у 4%. В группах пациентов, получавших голимумаб, было отмечено уменьшение счета HAQ-DI к 14-й (рис. 4) и 24-й нед: изменение от исходных значений (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение) составило $0,31 \pm 0,55$ балла на фоне терапии голимумабом 50 мг, $0,38 \pm 0,50$ — на фоне терапии голимумабом 100 мг, $0,04 \pm 0,49$ — в группе плацебо ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп). Уже к 14-й нед исследования наблюдалось повышение оценки физического компонента качества жизни (опросник SF-36) на фоне применения препарата (см. рис. 4): $6,53 \pm 8,88$ балла (доза 50 мг), $7,85 \pm 9,55$ балла (доза 100 мг), но не плацебо — $0,63 \pm 7,68$ балла ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп). Также улучшение к 14-й и 24-й нед при использовании каждой дозы голимумаба отмече-

но по шкалам PsARC, DAS28-CPB, оценке энтезитов (индекс MASES) и продолжительности утренней скованности. Доля пациентов с дактилитом на 14-й и 24-й нед не различалась между группами, получавшими голимумаб и плацебо, но по счету тяжести дактилита улучшение к 14-й и 24-й нед терапии было отмечено на дозу голимумаба 100 мг.

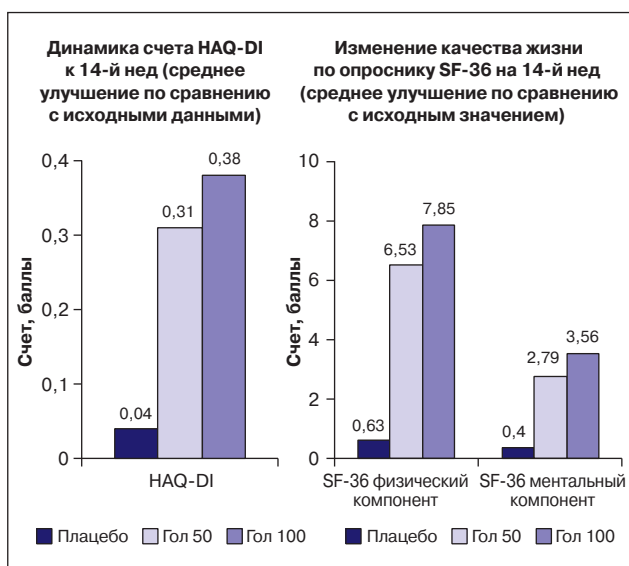
Из 74% пациентов, имевших кожный псориаз с поражением как минимум 3% поверхности тела, к 14-й нед исследования 40% пациентов в группе голимумаба 50 мг и 58% пациентов в группе голимумаба 100 мг имели 75%-ное улучшение по индексу PASI в сравнении с 3% пациентов группы плацебо ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп). Эффект голимумаба не зависел от приема метотрексата. Также на обеих дозах препарата по сравнению с плацебо отмечалось более выраженное улучшение состояния ногтей на 14-й и 24-й нед как при оценке NAPSI, так и при общей оценке поражения ногтей исследователем.

Развитие нежелательных явлений зарегистрировано у 65% пациентов на голимумабе (обе дозы) и у 59% — на плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями при назначении голимумаба были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей. Различий по частоте и типу нежелательных явлений между двумя группами с разными дозами голимумаба не было, за исключением инфекций, частота которых была выше на более высокой дозе препарата: у 33% пациентов — на дозе 50 мг, у 41% — на дозе 100 мг, у 24% — на плацебо. Серьезные нежелательные явления были у 2% пациентов на обеих дозах голимумаба и у 6% пациентов группы плацебо. При этом на плацебо отмечалось больше серьезных инфекций (2 случая пневмонии, 1 — целлюлита, 1 — уросепсиса), чем на голимумабе в дозе 50 мг (1 случай абсцесса) и 100 мг (1 случай септикохолецистита). На скрининге был выявлен латентный туберкулез у 10% больных в группе плацебо и у 11% больных в группе голимумаба. После лечения изониазидом случаев активации туберкулеза на фоне применения голимумаба не отмечено. Серьезных реакций на инъекции голимумаба не отмечено, слабые (кратковременный зуд, покраснение в месте инъекции) были зафиксированы у 3% пациентов. При продлении лечения на срок до 1 года новых нежелательных явлений не отмечено. В группе, получавшей препарат в дозе 50 мг, зафиксирован 1 случай смерти вследствие инцидента при альпинистском восхождении и 1 — в связи с развитием мелкоклеточного рака легких. Зарегистрированы 2 случая базальноклеточной карциномы (1 на дозе голимумаба 50 мг и 1 в группе увеличения дозы с 50 до 100 мг) и 1 случай печеночного гистоплазмоза на фоне 100 мг препарата. Различий в лабораторных показателях между группами голимумаба и плацебо не было, за исключением более частого подъема уровня АЛТ и АСТ в группе голимумаба: подъем АЛТ — у 24% пациентов на дозе 50 мг, у 35% — на дозе 100 мг, у 18% — на плацебо, АСТ — у 18; 13 и 10% пациентов соответственно. При оценке эффективности и переносимости голимумаба при псориатическом артрите в сроки до 5 лет отмечалась устойчивость клинического эффекта без нарастания частоты нежелательных явлений [20]. Таким образом, голимумаб при хорошей переносимости продемонстрировал развитие быстрого, достоверно отличающегося от плацебо клинического эффекта в отношении всех симптомов псориатического артрита.

Интересны данные, полученные в наблюдательном исследовании эффективности голимумаба у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом (GO-NICE), выполненном

Рис. 4. Изменение показателей функции и качества жизни больных псориатическим артритом к 14-й нед исследования GO-REVEAL

Fig. 4. Changes in the indices of function and quality of life of PsA patients by Week 14 of the GO-REVEAL study



Примечание. Гол — голимумаб. Источник: адаптировано из [19].
Note. Гол — golimumab. Source: Kavanaugh A. et al. Arthr Rheum 2009; 60: 976–986 (adapted from [19])

Таблица 3. Динамика оцениваемых параметров в исследовании GO-NICE [21]
Table 3. Dynamics of the assessed parameters in the GO-NICE study [21]

Больные	Показатели	Исходно	3 мес	24 мес
РА	DAS28	5,0	3,7	2,4
	ОСБ	5,7	3,4	2,2
ПсА	Хороший ответ по PsARC, %	-	54,1	67,9
	ОСБ	5,5	3,2	2,1
АС	BASDAI	5,1	3,0	2,4
	ОСБ	5,7	2,9	2,1

Примечание. DAS28 — индекс активности ревматоидного артрита по 28 суставам, ОСБ — общее состояние больных, PsARC — индекс Американского колледжа ревматологов для псориатического артрита, BASDAI — индекс активности анкилозирующего спондилита. РА — ревматоидный артрит, ПсА — псориатический артрит, АС — анкилозирующий спондилоартрит.
Note. DAS28 — 28-joint RA activity score, PS — performance status, PsARC — the index of the American College of Rheumatology for psoriatic arthritis, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

в Германии в условиях реальной клинической практики [21]. В исследовании участвовали 1613 пациентов, из них данные 1458 были использованы для анализа результатов терапии. С ревматоидным артритом было 474 пациента (72,8% женского пола), средний возраст $54,9 \pm 13,4$ года, из них 64,7% не получали ранее генно-инженерных биологических препаратов; с псориатическим артритом — 501 больной (56,5% женского пола), средний возраст $50,5 \pm 12,1$ года, 56,5% без предшествующего лечения генно-инженерными биологическими препаратами; с анкилозирующим спондилоартритом — 484 пациента (33,5% женского пола), средний возраст $43,6 \pm 12,3$ года, 61% без предшествующего лечения генно-инженерными биологическими препаратами. Сопутствующие заболевания зарегистрированы у 264 (55,7%), 258 (51,5%) и 203 (42%) больных соответственно. При ревматоидном артрите наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые (25%), сахарный диабет (8%) и болезни легких (6,5%); при псориатическом артрите — сердечно-сосудистые заболевания (30%), депрессивные расстройства (12%) и сахарный диабет (10,4%); при анкилозирующем спондилоартрите — сердечно-сосудистые заболевания (16%), депрессивные состояния (5%) и сахарный диабет (4,8%).

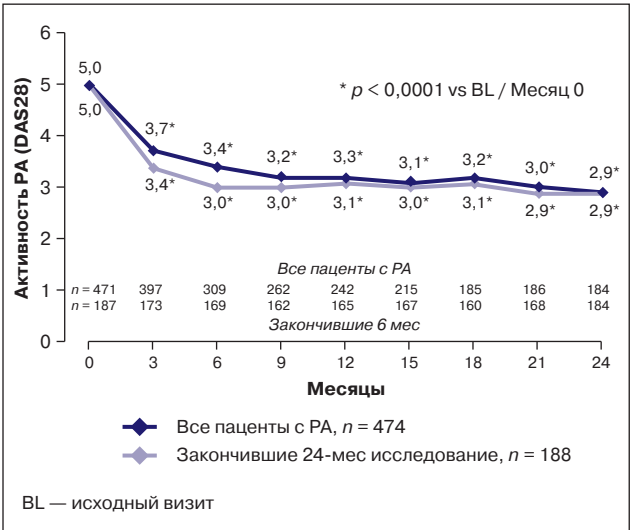
Все пациенты были обследованы до назначения голимумаба, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет: исследование завершили 664 пациента, из них 188 с ревматоидным артритом, 231 с псориатическим артритом, 245 с анкилозирующим спондилоартритом. Клиническая эффективность голимумаба у больных ревматоидным артритом оценивалась по динамике DAS28-CO3, при псориатическом артрите — по критериям ответа в соответствии с индексом PsARC, используемым для оценки состояния суставов и кожи; при анкилозирующем спондилоартрите — по динамике индекса BASDAI. Во всех 3 группах врачом оценивалось общее состояние больных по 10-сантиметровой ВАШ. Нежелательные явления описывались по типу, тяжести, времени возникновения и исходу. В период исследования закончил лечение преждевременно и/или был переведен на другой генно-инженерный биологический препарат или синтетический базисный противовоспалительный препарат 661 пациент, в частности вследствие недостаточного эффекта (46,2% больных с ревматоидным артритом, 41,6% — с псориатическим артритом, 39,3% — с анкилозирующим спондилоартритом); развития нежелательных явлений (15,9% с ревма-

тоидным артритом, 24,7% с псориатическим артритом, 25,1% с анкилозирующим спондилоартритом); смены места жительства (38 пациентов) и планирования беременности (8 пациенток).

Основные параметры, оцениваемые при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и псориатическом артрите исходно, через 3 и 24 мес приведены в табл. 3. Динамика активности болезни при ревматоидном артрите по DAS28 приведена на рис. 5, частота ответа по PsARC при псориатическом артрите — на рис. 6, динамика индекса BASDAI у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом — на рис. 7.

Следует отметить, что отчетливый эффект голимумаба регистрировался уже через 3 мес лечения. У пациентов с ревматоидным артритом величина индекса DAS28 через 2 года в исследовании GO-NICE была сходной с таковой в исследовании GO-FORWARD [4] — 2,9 и 2,7 балла, так же как и частота развития ремиссии — 44,6 и 47% соответственно. У 61% больных псориатическим артритом

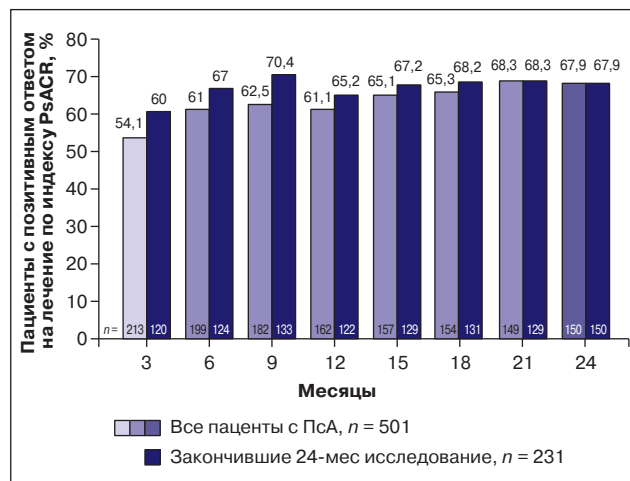
Рис. 5. Динамика DAS28 за 6 мес применения голимумаба у больных ревматоидным артритом в исследовании GO-NICE
Fig. 5. Dynamics of the DAS28 for 6 months of golimumab use in RA patients in the GO-NICE study



Примечание. РА — ревматоидный артрит.
Источник: адаптировано из [21].
Note. RA — rheumatoid arthritis. Source: Kruger K. et al. BMJ Open 2018; 8: e021082 (adapted from [21])

Рис. 6. Частота позитивного ответа на голимумаб у больных псориатическим артритом в исследовании GO-NICE

Fig. 6. The frequency of positive response to golimumab in PsA patients in the GO-NICE study



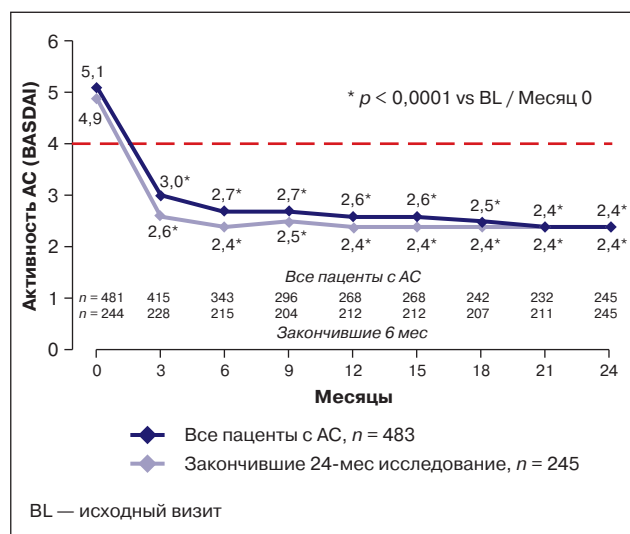
Примечание. ПсА — псориатический артрит.

Источник: адаптировано из [21].

Note. PsA — psoriatic arthritis. Source: Kruger K. et al. BMJ Open 2018; 8: e021082 (adapted from [21])

Рис. 7. Динамика BASDAI за 6 мес применения голимумаба у больных анкилозирующим спондилоартритом в исследовании GO-NICE

Fig. 7. Dynamics of the BASDAI for 6 months of golimumab use in AS patients in the GO-NICE study



Примечание. АС — анкилозирующий спондилоартрит.

Источник: адаптировано из [21].

Note. AC — ankylosing spondylitis. Source: Kruger K. et al. BMJ Open 2018; 8: e021082 (adapted from [21])

позитивный ответ на голимумаб отмечался через 6 мес (в исследовании GO-REVEAL позитивный ответ через 6 мес был у 70% пациентов) и у 76,9% — через 2 года. У пациентов с анкилозирующим спондилоартритом индекс BASDAI снизился к концу исследования с 5,1 до 2,4 балла. Для сравнения в исследовании GO-RAISE индекс BASDAI к 2 годам терапии снизился с 6,6 до 4,2 баллов на дозе голимумаба 50 мг подкожно.

У 56,4% из 1613 больных, кто получил хотя бы одну дозу голимумаба, зарегистрировано как минимум одно

нежелательное явление. Тяжелые нежелательные явления отмечены у 5,3% пациентов с ревматоидным артритом, у 5,1% — с псориатическим артритом, у 4,2% — с анкилозирующим спондилоартритом; серьезные нежелательные явления — у 14,3; 12,8 и 10,9% соответственно. Туберкулезная инфекция или позитивный тест на туберкулез зарегистрированы как нежелательные явления у 4 больных. Для 2 пациентов врач отметил возможную связь с лечением (туберкулез легких и микобактериальная инфекция), в двух других случаях связи с лечением врач не отметил (туберкулез и позитивные тесты на туберкулез). В целом, по заключению авторов, переносимость голимумаба в данном исследовании была хорошей. Большинство нежелательных явлений были слабой или умеренной степени тяжести, новых реакций не отмечено. Наибольшая частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений была в группе больных ревматоидным артритом (наибольший для трех групп средний возраст больных). Профиль нежелательных явлений соответствовал результатам рандомизированных контролируемых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рандомизированных клинических исследованиях, а также в исследованиях реальной клинической практики голимумаб показал эффективность в достижении быстрого ответа на терапию и улучшении различных аспектов ревматологических заболеваний, в том числе комплексных, а также касающихся качества жизни и работоспособности. В наблюдательных исследованиях терапия голимумабом обеспечивала устойчивое длительное сохранение достигнутых результатов терапии на протяжении как минимум 5 лет. Профиль безопасности соответствовал в целом профилю безопасности ингибиторов TNF α , при этом в отношении туберкулеза как одного из наиболее обсуждаемых аспектов безопасности было показано, что превентивная терапия в случае положительного результата скрининга нивелирует риски реактивации инфекции на фоне терапии голимумабом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс» (MSD).

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of MSD Pharmaceuticals Ltd.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи получала гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от ООО «МСД Фармасьютикалс» (MSD).

CONFLICT OF INTERESTS

N.V. Chichasova received fees for consulting services in the field of scientific and educational activities (educational services, scientific articles, participation in expert councils, participation in research, etc.) from MSD Pharmaceuticals Ltd.

ORCID

Н. В. Чичасова

<https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Ревматология. Российские клинические рекомендации. / Под ред. акад. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — 456 с. [*Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Ed by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ).]
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789–796. doi: 10.1136/ard.2008.099010.
- Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: final 5-year results of GO-FORWARD trial. *J Rheumatol*. 2016;43(2):298–306. doi: 10.3899/jrheum.150712.
- Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):817–824. doi: 10.1136/ard.2011.200317.
- Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: pos hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):323–330. doi: 10.3109/14397595.2015.1086041.
- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2272–2283. doi: 10.1002/art.24638.
- Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Golimumab in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: five-year results of a randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):744–752. doi: 10.1002/acr.22759.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374(9685):210–221. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7.
- Smolen JS, Kay J, Doyle M, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors; findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:14. doi: 10.1186/s13075-015-0516-6.
- Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):657–666. doi: 10.1080/03007995.2016.1277195.
- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde DV, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402–3412. doi: 10.1002/art.23969.
- Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):661–667. doi: 10.1136/ard.2011.154799.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):878–884. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200308.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1107–1113. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):757–761. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205862.
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2702–2712. doi: 10.1002/art.39257.
- Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1654–1663. doi: 10.1093/rheumatology/keu132.
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–986. doi: 10.1002/art.24403.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689–1694. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
- Kruger K, Burmester GR, Wassenberg S, et al. Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: non-interventional GO-NICE study in Germany. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021082. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021082.

М.М. Костик¹, О.Л. Копчак², А.И. Тащилкин¹, В.И. Зорин³, А.С. Малетин³, А.Ю. Мушкин³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Кировская областная детская клиническая больница, Киров, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Критерии дифференциации небактериального и гематогенного остеомиелитов: исследование «случай-контроль» с проспективной верификацией исходов

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 04.09.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

458

У пациентов с гематогенным или небактериальным остеомиелитом отмечаются сходные клиническая картина (боль в области патологического очага, отек мягких тканей, лихорадка) и лабораторные признаки (повышение скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка). Критерии, позволяющие различать эти два состояния, не определены. **Цель исследования** — определить диагностические критерии, позволяющие дифференцировать гематогенный и небактериальный остеомиелиты. **Методы.** В исследование включали данные пациентов в возрасте до 18 лет с небактериальным или гематогенным остеомиелитом, госпитализированных в два клинических центра в период с 2009 по 2016 г. Диагноз устанавливали и повторно верифицировали по архивным сведениям (истории болезни) и после двухлетнего (не реже 1 раза в год) наблюдения. В качестве потенциальных диагностических критериев учитывали клинико-анамнестические и лабораторные данные (гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ и С-реактивный белок, СРБ), а также результаты лучевой диагностики (рентгенографии, КТ, МРТ или остеосцинтиграфии), полученные в дебюте заболевания. **Результаты.** Из 145 больных с небактериальным или гематогенным остеомиелитом диагноз повторно верифицирован у 138, из них небактериальный остеомиелит — у 91, гематогенный — у 47. Наибольшей диагностической ценностью для установления случаев небактериального остеомиелита характеризовались следующие критерии: обнаружение очагов костной деструкции, окруженных зоной остеосклероза [чувствительность (Se) 1,0; специфичность (Sp) 0,79]; отсутствие лихорадки (Se 0,66; Sp 0,92); число очагов костной деструкции > 1 (Se 0,73; Sp 1,0); СРБ ≤ 55 мг/л (Se 0,94; Sp 0,73); отрицательные результаты бактериологического исследования материала из очага костной деструкции (Se 1,0; Sp 0,67). **Заключение.** Описаны диагностические критерии для дифференциации небактериального и гематогенного остеомиелитов. Необходимы дальнейшие исследования эффективности применения этих критериев для снижения риска диагностических ошибок, уменьшения диагностической паузы, снижения риска развития осложнений небактериального остеомиелита.

Ключевые слова: дети, небактериальный остеомиелит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, гематогенный остеомиелит, диагностика, критерии, чувствительность, специфичность.

(Для цитирования: Костик М. М., Копчак О. Л., Тащилкин А. И., Зорин В. И., Малетин А. С., Мушкин А. Ю. Критерии дифференциации небактериального и гематогенного остеомиелитов: исследование «случай-контроль» с проспективной верификацией исходов. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 458–464. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1976)

ОБОСНОВАНИЕ

Остеомиелиты — группа воспалительных деструктивных заболеваний скелета инфекционной (специфические — «гранулематозные» и неспецифические — «гноенные») и неинфекционной этиологии («небактериальный остеомиелит»), имеющих схожую клиническую, лабораторную и рентгенологическую картину. Наличие схожей клинической и лабораторной симптоматики небактериального и гематогенного остеомиелитов, отсутствие

алгоритма диагностики, а также диагностических критериев приводит к поздней диагностике (по личному наблюдению — до 15 лет). В работе M. Roderick и соавт. было показано, что задержка диагностики небактериального остеомиелита у детей составляет в среднем 15 мес [1]. В ряде исследований установлено, что задержка диагностики небактериального остеомиелита (ошибочная диагностика остеомиелита как гематогенного или обострение хронического инфекционного остеомиелита)

приводит к необоснованным антибактериальной терапии [2–4] и хирургическому лечению [3, 4]. Согласно M. Roderick и соавт. [1], небактериальный остеомиелит верифицируется при наличии типичных клинических проявлений (костные боли с/без локального отека, без значимых локальных или системных проявлений воспаления или инфекции), радиологических изменений (комбинация литических очагов, склероза и признаков образования новой кости по данным рентгенологического исследования или, предпочтительнее, по данным магнитно-резонансной томографии — протокол STIR: отек костного мозга с/без признаков образования новой кости, зоны остеолитизиса и периостальной реакции) и одного из двух критериев: 1) вовлечение более чем одной кости (или поражение ключицы) без значимого повышения концентрации С-реактивного белка (СРБ < 30 мг/л); или 2) при монофокальном поражении (исключение — поражение ключицы) или СРБ > 30 мг/л, гистологических изменений, указывающих на воспаление (плазмоциты, остеокласты, фиброз или склероз) без бактериального роста в отсутствии антибактериальной терапии [1]. По нашему мнению, данные критерии носят вспомогательный, ориентировочный характер, поскольку СРБ > 30 мг/л обнаруживается у каждого четвертого пациента с небактериальным остеомиелитом [2, 5].

Цель исследования — определить диагностические критерии, позволяющие дифференцировать гематогенный или небактериальный остеомиелит.

МЕТОДЫ

Отдельные фрагменты этого исследования были опубликованы ранее в автореферате диссертации О.Л. Копчак [2], а также в тезисах конференций и конгрессов [6–8].

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование по типу «случай-контроль» с проспективной верификацией исходов.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте до 18 лет;
- диагноз гематогенного или небактериального остеомиелита;
- информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью, подписанное законным представителем ребенка или самим пациентом в возрасте старше 14 лет.

Случаи гематогенного или небактериального остеомиелита первоначально устанавливали на основании формулировки окончательного диагноза в историях стационарных больных. Затем все архивные материалы были пересмотрены авторами статьи (М.М. Костик, А.Ю. Мушкин) с целью экспертной верификации окончательного диагноза. В случае несовпадения мнений и невозможности классифицирования нозологии

Mikhail M. Kostik¹, Olga L. Kopchak², Alexey I. Taschilkin¹, Vyacheslav I. Zorin³, Alexey S. Maletin³, Alexander Yu. Mushkin³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Kirov Regional Children's Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Criteria for Differentiation of Non-Bacterial and Haematogenous Osteomyelitis: A Case-Control Study With Prospective Verification of the Outcomes

Background. Patients with haematogenous and non-bacterial osteomyelitis have similar clinical symptoms (pain in the nidus area, soft tissue swelling, fever) and laboratory signs (increased erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count, C-reactive protein concentration). The criteria for distinguishing these two states are not determined. **Objective.** Our aim was to determine diagnostic criteria to differentiate haematogenous and non-bacterial osteomyelitis. **Methods.** The study included data of patients under the age of 18 years with non-bacterial or haematogenous osteomyelitis hospitalised to two clinical centres from 2009 to 2016. The diagnosis was established and re-verified according to archival data (medical history) and after two years of observation (at least once a year). Clinical, anamnestic and laboratory data (haemoglobin, leukocytes, leukocyte formula, platelets, ESR and C-reactive protein, CRP) as well as the results of radiation diagnostics (X-ray, CT scan, MRI or osteosyntigraphy) obtained at the disease onset were taken into account as potential diagnostic criteria. **Results.** Out of 145 patients with non-bacterial or haematogenous osteomyelitis, the diagnosis was re-verified in 138, of them non-bacterial osteomyelitis — in 91, haematogenous osteomyelitis — in 47. The following criteria had the highest diagnostic value for establishing cases of non-bacterial osteomyelitis: detection of bone destruction foci surrounded by osteosclerosis area [sensitivity (Se) 1.0; specificity (Sp) 0.79]; absence of fever (Se 0.66; Sp 0.92); the number of bone destruction foci > 1 (Se 0.73; Sp 1.0); CRP ≤ 55 mg/L (Se 0.94; Sp 0.73); negative results of bacteriological examination of the material from the bone destruction focus (Se 1.0; Sp 0.67). **Conclusion.** Diagnostic criteria for differentiation of non-bacterial and haematogenous osteomyelitis have been described. Further research on the efficacy of using these criteria to reduce the risk of diagnostic errors, decrease the diagnostic pause, reduce the risk of non-bacterial osteomyelitis complications is needed.

Key words: children, non-bacterial osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, haematogenous osteomyelitis, diagnosis, criteria, sensitivity, specificity.

(For citation: Kostik Mikhail M., Kopchak Olga L., Taschilkin Alexey I., Zorin Vyacheslav I., Maletin Alexey S., Mushkin Alexander Yu. Criteria for Differentiation of Non-Bacterial and Haematogenous Osteomyelitis: A Case-Control Study With Prospective Verification of the Outcomes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 458–464. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1976)

данные пациента исключались из исследования. Затем (после верификации по данным историй болезни) больные с небактериальным остеомиелитом наблюдались (не реже 1 раза в год) в течение 2 лет, что позволяло быть уверенным в правильности установленного диагноза. Двухлетний промежуток наблюдения позволял дифференцировать хронические формы гематогенного остеомиелита от небактериального, а также другие очаговые деструкции скелета, которые могли быть ошибочно интерпретированы как небактериальный остеомиелит (доброкачественные и злокачественные новообразования, гистиоцитоз). Пациенты, перенесшие гематогенный остеомиелит, осматривались амбулаторно непосредственно перед включением в исследование для исключения диагностической ошибки. Для пациентов с гематогенным остеомиелитом в динамике оценивались только физикальные данные и данные анамнеза за период между дебютом остеомиелита и включением в исследование. Данные лучевых методов исследования (рентгенограммы, компьютерная/магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия) были пересмотрены в динамике (не менее 2 лет наблюдения; экспертная оценка выполнена М.М. Костиным, А.Ю. Мушкиным).

Сведения о результатах бактериологических (наличие бактериальной культуры из биоптата кости) и морфологических (тип воспаления, характеристика инфильтрата) исследований, выполненных, как правило, однократно в период госпитализации, а также о подписании информированного согласия получены из историй стационарных больных.

Условия проведения

В исследование включали данные больных, госпитализированных в хирургические и ревматологические отделения ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» и КОГБУЗ «Кировская детская областная клиническая больница» ФГБУ «СПбНИИФ» в период с 2009 по 2016 г.

Целевые показатели исследования

В числе потенциальных диагностических критериев из историй стационарных больных извлекали сведения о клинико-анамнестических и лабораторных (уровень гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов, СРБ) показателях, зафиксированных при госпитализации пациентов. Патологическими изменениями на рентгенограмме считали наличие участка костной деструкции с соответствующей перифокальной реакцией и реакцией надкостницы в момент постановки диагноза, а также в ходе динамического наблюдения. Задержка постановки диагноза определялась разницей между датой появления клинической симптоматики и датой установления окончательного диагноза.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» (протокол № 10/8 от 23.10.2017 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Описание и статистическое оценивание выполнено с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и ROC-анализа MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Количественные переменные описаны с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение категориальных переменных в группах выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера, в случае если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была < 5 ; сравнение количественных переменных — с помощью U-критерия Манна–Уитни. Диагностическую ценность целевых показателей исследования анализировали по значениям чувствительности (доля правильно классифицированных случаев небактериального остеомиелита) и специфичности (доля правильно классифицированных случаев гематогенного остеомиелита). Для количественных переменных определяли пороговое значение, используя ROC-анализ — определение отрезных значений при помощи AUC-теста (area under the curve — площадь под кривой). В качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшими чувствительностью и специфичностью одновременно. С учетом определенного порогового значения формировали новые качественные переменные, где «0» — значение признака ниже порогового, «1» — на уровне порогового и выше. Прогностическую ценность показателей описывали величиной диагностического отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2 . Из числа показателей, ассоциированных с исходами исследования (развитием небактериального или гематогенного остеомиелита), диагностическими считали критерии, которые, по мнению авторов, имеют клиническое значение и ранее использовались для диагностики изучаемого состояния [1, 9, 10]. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2009 по 2016 г. в стационары, принявшие участие в исследовании, было госпитализировано 145 больных, у которых был диагностирован небактериальный или гематогенный остеомиелит. В процессе верификации диагноза было установлено 5 случаев, когда диагноз мог носить сомнительный (неопределенный) характер, либо не мог быть однозначно классифицирован как небактериальный или гематогенный остеомиелит. Кроме того, для 2 пациентов срок наблюдения был менее двух лет (нежелание повторного обследования в результате смены региона проживания, изменение контактных данных). Таким образом, в исследование включены данные 91 больного с небактериальным и 47 — с гематогенным остеомиелитом. Из числа больных с небактериальным остеомиелитом у 5 пациентов в стационаре был установлен диагноз «Гематогенный остеомиелит», который был реклассифицирован по результатам двухлетнего периода наблюдения.

Клиническая характеристика групп

Группы больных с небактериальным и гематогенным остеомиелитом были сопоставимы по признаку пола пациентов (табл. 1). Вместе с тем больные гематогенным остеомиелитом были старше, у них быстрее устанавливали диагноз, течение болезни отличалось наличием лихорадки и монофокальностью поражения при низкой частоте возникновения сопутствующего артрита. При гематогенном остеомиелите реже отмечалась локализация патологического процесса в позвоночнике, бедренной кости, костях стопы, таза, грудина. Статистически значимых различий в частоте поражения других участков скелета не выявлено (данные не представлены).

Лабораторные характеристики групп

При оценке воспалительной активности в сравниваемых группах выявлены различия в уровне гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации СРБ (табл. 2).

Диагностическое значение клинических и лабораторных признаков

Из числа показателей, ассоциированных (при $p < 0,05$) с развитием небактериального или гематогенного остеомиелита (см. табл. 1, 2), диагностическими

были признаны следующие: очаг костной деструкции, окруженный зоной остеосклероза (Se 1,0; Sp 0,787); отсутствие лихорадки (Se 0,659, Sp 0,915; ОШ 20,8, 95% ДИ 6,8–63,3); число клинических очагов > 1 (AUC 0,86, 95% ДИ 0,8–0,91; Se 0,725, Sp 1,0), СРБ $\leq 55,0$ мг/л (AUC 0,83, 95% ДИ 0,73–0,91; Se 0,944; Sp 0,727, ОШ 44,7, 95% ДИ 8,4–236,5); отрицательные результаты бактериологической культуры из кости (Se 1,0, Sp 0,674).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Определены диагностические критерии, обладающие наибольшими чувствительностью и специфичностью и позволяющие дифференцировать в стационаре случаи небактериального остеомиелита от гематогенного. В их числе: обнаружение > 1 участка костной деструкции с признаками перифокальной реакции и реакции надкостницы; отсутствие лихорадки; концентрация СРБ при поступлении ≤ 55 мг/л; отрицательные результаты бактериологического исследования материала из очага костной деструкции.

Ограничения исследования

Для отбора пациентов с небактериальным остеомиелитом использовалось динамическое наблюдение, однако

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с небактериальным и гематогенным остеомиелитами
Table 1. Comparative characteristics of patients with non-bacterial and haematogenous osteomyelitis

Показатель	Небактериальный остеомиелит, n = 91	Гематогенный остеомиелит, n = 47	p
Пол (девочки), абс. (%)	44 (48)	18 (38)	0,261
Возраст дебюта, лет	7,3 (2,5; 10,6)	11,0 (6,2; 12,9)	0,003
Задержка постановки диагноза, мес*	6,3 (2,0; 17,8)	0,1 (0,03; 0,17)	0,001
Лихорадка, абс. (%)	31 (34)	43 (92)	0,001
Симптоматика артрита, абс. (%)	61 (67)	11 (23)	0,001
Изменения костной ткани, абс. (%)**	91 (100)	10 (21)	0,001
Моноочаговые формы, абс. (%)	25 (28)	47 (100)	0,001
Число очагов/пациент, абс.	3,0 (1,0; 6,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,001
Локализации очагов, абс. (%):			
• позвоночник	29 (32)	2 (4)	0,001
• бедренная кость	37 (41)	7 (15)	0,002
• кости стопы	36 (40)	9 (19)	0,015
• кости таза	17 (19)	3 (6)	0,073
• грудина	11 (12)	0 (0)	0,006
• ключица	11 (12)	0 (0)	0,016
• большеберцовая кость	33 (36)	6 (13)	0,005
• малоберцовая кость	12 (13)	1 (3)	0,06
• плечевая кость	10 (11)	7 (21)	0,587
• ребра	6 (7)	0 (0)	0,095
• лучевая кость	3 (3)	2 (6)	1,000
• локтевая кость	3 (3)	2 (6)	1,000
• кости кисти	4 (4)	0 (0)	0,299
• лопатка	1 (1)	0 (0)	1,000

Примечание. * — разница между датой появления клинической симптоматики и датой установления окончательного диагноза;

** — наличие участка костной деструкции с соответствующей перифокальной реакцией и реакцией надкостницы (по данным лучевых методов исследования).

Note. * — difference between the date of onset of clinical symptoms and the date of establishing the final diagnosis; ** — presence of a bone destruction site with the corresponding perifocal and periosteal reaction (according to radiological methods).

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных изменений у пациентов с небактериальным или гематогенным остеомиелитом
Table 2. Comparative characteristics of laboratory changes in patients with non-bacterial or haematogenous osteomyelitis

Показатель	Небактериальный остеомиелит, n = 91	Гематогенный остеомиелит, n = 47	p
Гемоглобин, г/л	119 (109; 128)	126 (113; 132)	0,014
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,5 (6,2; 9,0)	12,6 (8,4; 15,5)	0,001
Палочкоядерные, %	1 (0; 2)	1,5 (0; 5)	0,051
Палочкоядерные, $\times 10^6$ /л	70 (0; 156)	140 (0; 438)	0,07
Сегментоядерные, %	54 (46; 63)	63 (53; 75)	0,001
Сегментоядерные, $\times 10^6$ /л	4000 (3111; 5194)	8060 (4732; 11340)	0,001
Лимфоциты, %	36 (30; 45)	23 (14; 32)	0,001
Лимфоциты, $\times 10^6$ /л	2692 (2160; 3473)	2466 (1540; 3367)	0,163
Моноциты, %	6 (4; 8)	8 (4; 10)	0,062
Моноциты, $\times 10^6$ /л	450 (276; 636)	686 (480; 1250)	0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	299 (261; 382)	240 (193; 327)	0,001
СОЭ (n = 48/38)	26 (12; 40)	40 (25; 58)	0,001
СРБ, мг/л (n = 71/11)	8,0 (3,6; 30,0)	65 (20; 146)	0,001
СРБ > 5 мг/л*, абс. (%)	42/71 (59)	10/11 (91)	0,045
Отрицательный результат посева из очага костной деструкции	0/91 (0)	14/43 (33)	0,001

Примечание. * — значения СРБ выше референсной нормы для лаборатории. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Note. * — СРБ values are higher than the reference standard for the laboratory. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

субъективность экспертной оценки результатов лучевых методов исследования могла повлиять на включение пациента в группу небактериального или гематогенного остеомиелита и, как следствие, на окончательные результаты исследования.

В числе основных недостатков исследования необходимо отметить использование для описания выборки данных, полученных из вторичных источников информации (истории болезни), которые не всегда содержат полную и надлежащим образом собранную информацию о больных. «Пропущенные» данные, особенно данные о концентрации СРБ у пациентов с гематогенным остеомиелитом, могли существенно повлиять на результат исследования. Однако известно, что у большинства пациентов с гематогенным остеомиелитом имеет место значительное повышение уровня СРБ [11–13], что позволяет использовать этот критерий, несмотря на отсутствие значительной доли данных.

Сложность дифференцирования изучаемых состояний обусловлена отсутствием (по данным бактериологического исследования) инфекционного возбудителя в очаге костной деструкции у 100% пациентов, что может быть связано с техническими особенностями взятия материала и его транспортировки, а также с проводимой антибактериальной терапией. Отсутствие возбудителя у пациентов с небактериальным остеомиелитом влияет на точность включения пациента в ту или иную группу, что может отражаться на результатах исследования. Для возможного устранения этого влияния авторы включали пациентов с отрицательными данными бактериального

исследования при соответствующей клинической картине и эффекте монотерапии антибактериальными препаратами. По нашему мнению, эффект монотерапии антибактериальными препаратами является 100% критерием того, что данное заболевание носило инфекционный (бактериальный) характер. Однако в аналогичном исследовании только у 63% больных с гематогенным остеомиелитом был идентифицирован возбудитель из костного биоптата, что совпадает с нашими данными — 63% положительных культур [14].

В нашем исследовании не выявлено пациентов с гематогенным остеомиелитом с вовлечением ключицы и костей черепа, описанных в предыдущем исследовании, — локализациями, типичными, скорее, для небактериального остеомиелита и совершенно нетипичными для гематогенного [1, 14, 15].

Процедура отбора диагностических критериев носила частично субъективный характер. С одной стороны, отбирались критерии, ассоциированные с анализируемыми исходами, с другой — авторы из числа последних выбирали те, которые были признаны как имеющие клиническое значение и ранее использовались для диагностики небактериального остеомиелита [1, 9, 10]. Следует отметить, что в настоящее время неясно, какое количество критериев является достаточным для максимально точной дифференциации обоих состояний. Это вопрос требует дальнейшего изучения и исследования.

Описанные диагностические критерии позволяют дифференцировать только два состояния и не могут быть применимы к другим воспалительным заболеваниям

скелета, отличным от небактериального и гематогенного остеомиелитов. Данные критерии не могут заменить собой другие диагностические методы (динамическая оценка клинической картины, оценка эффекта от проводимой терапии), рекомендованные для диагностики обоих состояний экспертами, а также национальными [16] и международными рекомендациями [17]. Данные критерии носят исключительно вспомогательный характер, их целесообразно использовать только в совокупности с любыми доступными лечащему врачу методами диагностики.

Интерпретация результатов исследования

Воспалительные деструктивные заболевания скелета — одни из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Заболеваемость гематогенным остеомиелитом составляет 8 случаев на 100 000 детского населения в год с преимущественным преобладанием у мальчиков [11–13]. Поскольку небактериальный остеомиелит — относительно новый термин, заболеваемость известна только для хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита и, согласно С. Chun, составляет всего от 2 до 5% всех случаев остеомиелита [15], что, вероятно, связано с отсутствием единых критериев диагностики заболевания [1, 2], низким уровнем осведомленности врачей разных специальностей о заболевании [1] и в конечном итоге приводит к поздней диагностике заболевания и развитию инвалидизирующих осложнений [1, 2]. В исследовании А. Schnabel показана примерно одинаковая частота встречаемости небактериального и бактериального остеомиелитов [14]. Аналогичную ситуацию мы видим и в клинике СПбГПМУ. Сопоставимая частота небактериального и гематогенного остеомиелитов может быть связана с отрицательными результатами бактериологических исследований у пациентов с гематогенными остеомиелитами и схожими клиническими и морфологическими изменениями при переходе гематогенного остеомиелита в подострую и хроническую стадии [14]. Возбудитель из биоптата кости у пациентов с гематогенным остеомиелитом выявляется примерно в 50% случаев [18–20]. С другой стороны, острые моноциклические варианты небактериального остеомиелита могут быть ошибочно расценены как гематогенные [14]. Диагноз небактериального остеомиелита является диагнозом исключения, для подтверждения которого необходимо выполнение большого количества лабораторных и инструментальных исследований — как инвазивных, так и неинвазивных, с обязательным выполнением морфологического и бактериологического анализа из очага костной деструкции [20–23]. В исследованиях показано, что для небактериального остеомиелита более характерно мультифокальное поражение опорно-двигательного аппарата с системными проявлениями у 30% пациентов, умеренной лабораторной активностью, отрица-

тельными результатами бактериологического исследования [2, 14, 20]. Зачастую это приводит к ошибочному распознаванию таких пациентов как больных гематогенным остеомиелитом, что угрожает им назначением необоснованной антибактериальной терапии или оперативного вмешательства [2–4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее значимыми признаками, позволяющими дифференцировать небактериальный остеомиелит от гематогенного, являются обнаруженные любым методом лучевой диагностики очаги костной деструкции, окруженные зоной остеосклероза; отсутствие лихорадки; число клинических очагов > 1 , СРБ ≤ 55 мг/л; отрицательные результаты посева из очага костной деструкции. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности применения описанных диагностических критериев с позиции снижения риска диагностических ошибок, уменьшения диагностической паузы, снижения риска развития осложнений небактериального остеомиелита, выбора оптимальной схемы терапии на ранних этапах заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-515-57001.

FINANCING SOURCE

This work has been supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research No. 18-515-57001.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Новартис.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis.

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

ORCID

М. М. Костик

<http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

О. Л. Копчак

<http://orcid.org/0000-0002-3187-8997>

А. И. Ташилкин

<http://orcid.org/0000-0001-5020-7075>

В. И. Зорин

<http://orcid.org/0000-0002-9712-5509>

А. С. Малетин

<http://orcid.org/0000-0002-9250-8850>

А. Ю. Мушкин

<http://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Roderick MR, Shah R, Rogers V, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):47. doi: 10.1186/s12969-016-0109-1.
- Копчак О.Л. Несиндромные небактериальные остеомиелиты у детей: клинико-лабораторная характеристика и терапевтическая тактика: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — СПб.; 2017. — 23 с. [Kopchak OL. Nesindromnye nebakterial'nye osteomielity u detei: kliniko-laboratornaya kharakteristika i terapevticheskaya taktika. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2017. 23 p. (In Russ).] Доступно по: https://updoc.site/download/5b39c21861dc4_pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
- Gikas PD, Islam L, Aston, et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sc*. 2009;14(5):505–516. doi: 10.1007/s00776-009-1381-4.
- Wintrich S, Horneff G. Characteristics and outcomes of chronic non-bacterial osteitis in children. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(4):139–142. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0020.
- Kostik MM, Kopchak O, Mushkin A. Clinical and laboratory characteristics of non-bacterial osteomyelitis: data analysis of 91 patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1391–1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1749.
- Kopchak OL, Kostik MM, Denisov AA, et al. The comparative study of chronic nonbacterial osteomyelitis, acute non-specific osteomyelitis and tuberculosis osteitis. WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 14–17 April 2016, Malaga, Spain: Poster Abstracts. *Osteoporos Int*. 2016;27(Suppl 1):339–340.
- Kopchak OL, Kostik MM. Differential diagnosis of non-bacterial and acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(Suppl 2):184.
- Костик М.М., Копчак О.Л., Мушкин А.Ю. Сопоставительный анализ небактериального и острого гематогенного остеомиелитов // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — № 2 — С. 96–97. [Kostik MM, Kopchak OL, Mushkin AY. Sopostavitel'nyi analiz nebakterial'nogo i ostrogo gematogennogo osteomielitov. *Osteoporosis and bone diseases*. 2016;(2):96–97. (In Russ).]
- Jansson AF, Muller TH, Gliera L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1152–1159. doi: 10.1002/art.24402.
- Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):154–160. doi: 10.1093/rheumatology/kel190.
- Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management. *Paediatr Drugs*. 2004;6(6):333–446. doi: 10.2165/00148581-200406060-00002.
- Carek PJ, Dickerson LM, Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician*. 2001;63(12):2413–2420.
- Chiappini E, Camposampiero C, Lazzeri S, et al. Epidemiology and management of acute haematogenous osteomyelitis in a tertiary paediatric center. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(5):E477. doi: 10.3390/ijerph14050477.
- Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1737–1745. doi: 10.1007/s00296-016-3572-6.
- Chun CS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 2004;113(4):e380–384. doi: 10.1542/peds.113.4.e380.
- Российская Ассоциация детских хирургов. Острый гематогенный остеомиелит у детей [интернет]. Федеральные клинические рекомендации. — Воронеж; 2015. — 25 с. [Rossiiskaya Assotsiatsiya detskikh khirurgov. Ostryi gematogennyi osteomielit u detei [Internet]. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Voronezh; 2015. 25 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.radh.ru/osteo_guidelines.pdf. Ссылка активна на 12.12.2018.
- CHQ Guideline: paediatric bone and joint infection management [Internet]. Children's Health Queensland Hospital and Health Service; 2014 [cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/ams/guide-paed-bone-jnt.pdf>.
- Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(1–2):59–62. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00538.x.
- Russell CD, Ramaesh R, Kalima P, et al. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 4):446–453. doi: 10.1099/jmm.0.000026.
- Peltola H, Paakkonen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med*. 2014;370(4):352–360. doi: 10.1056/NEJMra1213956.
- Jansson AF, Grote V; ESPED Study Group. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr*. 2011;100(8):1150–1157. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x.
- Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(1):47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47.
- Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1 — С. 33–44. [Kopchak OL, Kostik MM, Mushkin AY. Chronic non-bacterial («sterile») osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatologist, the contemporary diagnostic and treatment approaches: literature review and own data analysis. *Current pediatrics*. 2016;15(1):33–44. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498.

Д.В. Прометной¹, Ю.С. Александрович², К.В. Пшениснгов², Е.Д. Теплякова¹, С.А. Разумов³¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

Регистрация витальных и лабораторных показателей и риск летального исхода у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи в стационары 1-го и 2-го уровней: исследование «случай-контроль»

465

Контактная информация:

Прометной Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением детской анестезиологии и реанимации, доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов РостГМУ

Адрес: 344029, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, тел.: +7 (863) 232-45-35, e-mail: prometnoy.d.v@gmail.com

Статья поступила: 31.07.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Диагностические ошибки, вызванные неполным обследованием больных, являются ведущей причиной летальных исходов. Распространенность таких ошибок и их ассоциация с исходами лечения в нашей стране остаются неизученными. **Цель исследования** — изучить частоту регистрации витальных и лабораторных показателей и ее связь с летальным исходом у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи. **Методы.** Анализировали данные медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) — пациентов реанимационного профиля в возрасте 0–17 лет, госпитализированных в стационары 1-го ($n = 13$) и 2-го ($n = 5$) уровней Ростовской области (кроме г. Ростова-на-Дону) в 2006–2017 гг. Учитывали частоту регистрации витальных (частота сердечных сокращений, дыхания; артериальное давление; сатурация кислородом артериальной крови; температура тела) и лабораторных (число форменных элементов крови; уровни гемоглобина, гематокрита, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, pH, pCO_2 , pO_2 , BE, натрия и калия крови) показателей при госпитализации в стационар и при переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Ассоциацию частоты регистрации указанных показателей с госпитальным исходом оценивали с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с поправкой на влияние вмешивающихся факторов (консультация реаниматолога реанимационно-консультативного центра; уровень медицинской организации; время госпитализации; наличие инфекционных заболеваний и заболеваний, возникших в перинатальный период; уровень сознания; продолжительность основного заболевания до госпитализации; способ госпитализации в медицинскую организацию). **Результаты.** Изучены данные 61 ребенка с благоприятным (выписаны из медицинских организаций) и 90 — с летальным исходом в стационаре (76 — в ОРИТ). С летальным исходом в стационаре ассоциировала регистрация при поступлении BE [отношение шансов (ОШ) 3,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–8,46], уровни общего белка (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,05–0,79), мочевины (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,06–0,87) и креатинина (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,08–0,67). С летальным исходом в ОРИТ ассоциировала регистрация при поступлении в отделение систолического (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,14–0,94) и диастолического (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,12–0,80) артериального давления, SpO_2 (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,15–0,93), температуры тела (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,11–0,90). **Заключение.** Ассоциация с исходом регистрации витальных (артериальное давление, SpO_2 и температура тела при поступлении в ОРИТ) и лабораторных (BE, общий белок, мочевина, креатинин при поступлении в медицинскую организацию) показателей у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи, свидетельствует о необходимости контроля их клинико-параклинического обследования. Более полное обследование таких детей может быть резервом снижения госпитальной летальности.

Ключевые слова: дети, экстренная медицинская помощь, отделение реанимации и интенсивной терапии, витальные функции, лабораторные показатели, летальный исход.

(Для цитирования: Прометной Д. В., Александрович Ю. С., Пшениснгов К. В., Теплякова Е. Д., Разумов С. А. Регистрация витальных и лабораторных показателей и риск летального исхода у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи в стационары 1-го и 2-го уровней: исследование «случай-контроль». Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 465–472. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1977)

ОБОСНОВАНИЕ

Значимое место в структуре причин неблагоприятных исходов у пациентов медицинских организаций занимают диагностические ошибки [1–3], доля которых в педиатрических стационарах варьирует от 26 до 36% среди всех медицинских ошибок [4, 5]. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют, что большинство диагностических ошибок является следствием неполного обследования и, соответственно, отсутствия необходимой информации о больном [1–3]. Вместе с тем предотвращение таких ошибок улучшает исходы стационарного лечения [5–7]. Очевидно, что диагностические ошибки встречаются и в российских стационарах. Однако ассоциация неполного сбора информации с исходами лечения детей, госпитализируемых в российские стационары, ранее не изучалась.

Цель исследования — изучить частоту регистрации витальных и лабораторных показателей и ее связь с летальным исходом у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования (анализ клинико-лабораторных предикторов летальных исходов у детей, госпитализированных по экстренным показаниям) были опубликованы ранее [8].

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль».

Условия проведения исследования

Исследование проведено в стационарах 1-го ($n = 13$) и 2-го ($n = 5$) уровней Ростовской области, в структуре которых имелись отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В исследование включены все детские больницы области ($n = 4$) и больницы общего профиля (14 из 24 стационаров общего профиля), в которых был получен доступ к медицинской документации. Анализировали госпитальные исходы больных, поступивших для оказания экстренной медицинской помощи в период с 1 января 2006 по 1 апреля 2017 г.

Уровни медицинских организаций (1, 2 и 3-й) на территории Ростовской области, оказывающих экстренную медицинскую помощь детям, определены приказом Министерства здравоохранения области № 29 от 16.01.2015 [9]. Уровень 1-й представляют медицинские организации стационарного типа, оказывающие специализированную помощь в пределах муниципального района; уровень 2-й — медицинские организации стационарного типа, оказывающие специализированную медицинскую помощь в пределах нескольких муниципальных районов и являющиеся межтерриториальными

Dmitry V. Prometnoy¹, Yuriy S. Aleksandrovich², Konstantin V. Pshenisnov², Helen D. Teplyakova¹, Sergey A. Razumov³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Astana Medical University JSC, Astana, Republic of Kazakhstan

Recording Vital and Laboratory Parameters and the Risk of Death in Children Admitted to First- and Second-Level Hospitals for Emergency Medical Care: A Case-Control Study

Background. Diagnostic mistakes due to incomplete examination of patients are the leading cause of death. The prevalence of such mistakes and their association with treatment outcomes in our country remain uninvestigated. **Objective.** Our aim was to study the frequency of recording vital and laboratory parameters and its relationship with death in children admitted to a hospital for emergency medical care. **Methods.** In our case-control study we analysed the data of medical records of an inpatient (Form 003/u) — patients for intensive care at the age of 0–17 years who were admitted to first-level ($n = 13$) and second-level ($n = 5$) hospitals of the Rostov Region (except for Rostov-on-Don) in 2006–2017. We considered the frequency of recording vital (heart rate, respiration rate; blood pressure; oxygen saturation of arterial blood; body temperature) and laboratory (blood count, haemoglobin, hematocrit, total protein, glucose, urea, creatinine, pH, pCO_2 , pO_2 , BE, sodium and potassium levels) parameters upon admission to in-patient hospital and when transferred to the intensive care unit (ICU). The association of the frequency of recording these parameters with hospital outcome was assessed using multivariate logistic regression analysis adjusted for the effect of confounders (consultation by a resuscitator of the resuscitation and consultation centre; the level of healthcare facility; admission time; the presence of infectious diseases and diseases that occurred in the perinatal period; the level of consciousness; the duration of the underlying disease before admission; the method of admission to a healthcare facility). **Results.** We studied the data of 61 children with a favourable (discharged from healthcare facilities) and 90 children with a fatal outcome in the in-patient hospital (76 — in the ICU). A fatal outcome in the in-patient hospital was associated with records of BE [odds ratio (OR) 3.25; 95% confidence interval (CI) 1.25–8.46], total protein level (OR 0.19; 95% CI 0.05–0.79), urea (OR 0.24; 95% CI 0.06–0.87) and creatinine (OR 0.23; 95% CI 0.08–0.67) upon admission. A fatal outcome in the ICU was associated with records of systolic (OR 0.36; 95% CI 0.14–0.94) and diastolic (OR 0.30; 95% CI 0.12–0.80) blood pressure, SpO_2 (OR 0.38; 95% CI 0.15–0.93) and body temperature (OR 0.32; 95% CI 0.11–0.90) upon admission to the unit. **Conclusion.** The association of the outcome with recording of vital (blood pressure, SpO_2 and body temperature upon admission to the ICU) and laboratory (BE, total protein, urea, creatinine upon admission to a healthcare facility) parameters in children admitted to a hospital for emergency medical care indicates the need to control their clinical and paraclinical examination. A more complete examination of these children may be a reserve for reducing hospital mortality.

Key words: children, emergency medical care, intensive care unit, vital functions, laboratory parameters, fatal outcome.

(For citation: Prometnoy Dmitry V., Aleksandrovich Yuriy S., Pshenisnov Konstantin V., Teplyakova Helen D., Razumov Sergey A. Recording Vital and Laboratory Parameters and the Risk of Death in Children Admitted to First- and Second-Level Hospitals for Emergency Medical Care: A Case-Control Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 465–472. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1977)

центрами. В исследование не включены медицинские организации 1-го и 2-го уровней г. Ростова-на-Дону в связи с отсутствием в них ОРИТ (экстренная медицинская помощь в городе оказывается в медицинских учреждениях 3-го уровня).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированные для оказания экстренной медицинской помощи;
- наличие в медицинской карте стационарного больного информации об исходе госпитализации — летальном (группа «случаи») или благоприятном (выписка для амбулаторного наблюдения; группа «контроли»).

Критерии невключения:

- пациенты с неизлечимыми заболеваниями (злокачественные новообразования в терминальной стадии, тяжелые органические поражения центральной нервной системы и пр.) и пороками развития (сердца, головного мозга, кишечника и др.).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определяли частоту регистрации показателей витальных функций и лабораторных показателей, полученных при госпитализации ребенка в профильное отделение медицинской организации и ОРИТ, у пациентов с благоприятным и летальным исходом. Госпитальный исход считали благоприятным при выписке пациента для амбулаторного наблюдения. Летальный исход устанавливали на основании соответствующего заключения в медицинской карте стационарного больного.

Информацию о показателях витальных функций, лабораторных показателях и госпитальном исходе получали из медицинских карт стационарных больных (форма 003/у). К показателям витальных функций отнесены частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД/ДАД), сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови (SpO_2), температура тела (t) [10]. В числе лабораторных показателей учитывали уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов, глюкозы крови, общего белка крови, мочевины и креатинина крови, pH (водородный показатель), pCO_2 (парциальное давление углекислого газа), pO_2 (парциальное давление кислорода), BE (base excess — буферные основания цельной крови), натрия и калия крови. Изучались витальные показатели, зарегистрированные врачом при госпитализации ребенка в стационар и в ОРИТ. Для лабораторных показателей учитывали результаты исследований, выполненных в первые 24 ч после госпитализации в медицинскую организацию или ОРИТ.

Переменные (вмешивающиеся) факторы

Связь регистрации витальных функций и лабораторных показателей с госпитальным исходом у детей анализировали с поправкой на вмешивающиеся факторы: консультации реаниматолога реанимационно-консультативного центра; уровень медицинской организации;

время госпитализации (рабочее/нерабочее); наличие инфекционных заболеваний и заболеваний, возникших в перинатальный период; уровень сознания; продолжительность основного заболевания до госпитализации; способ госпитализации в медицинскую организацию. Период госпитализации с 8:00 до 16:00 с понедельника по пятницу включительно, исключая праздничные и выходные дни, условно принят за «рабочее время», иное время принято за «нерабочее». Необходимые сведения получены из медицинских карт стационарных больных (форма 003/у). Перечень вмешивающихся факторов определен на этапе анализа данных.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено решением Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 2/2 от 22.02.2017).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Использован пакет статистических программ STATISTICA v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля), их сравнение — с использованием критерия Манна–Уитни. Различия качественных показателей в сравниваемых группах («случаи» и «контроли») оценивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера, если имелись две категории сравнения и количество наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы было < 5 ; или при помощи критерия Пирсона с использованием многовходовых таблиц, если количество категорий было больше двух. Вероятность летального исхода рассчитывали при помощи логистического регрессионного анализа (использован метод максимального правдоподобия) с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

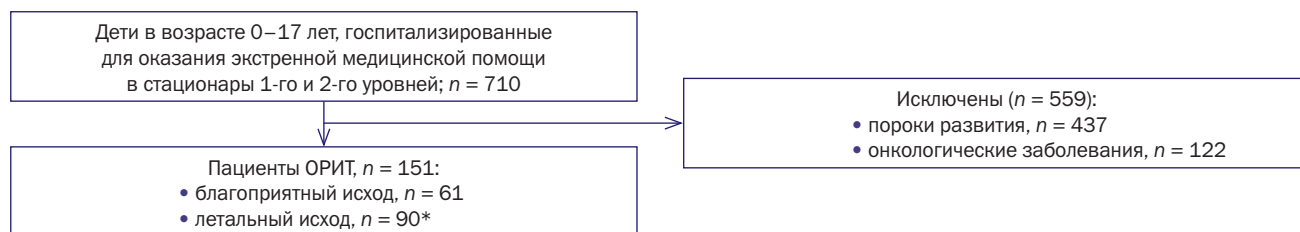
Формирование выборки исследования

Этапы формирования групп исследования представлены на рис. Из 710 больных, госпитализированных по экстренным показаниям в 18 стационаров 1-го и 2-го уровней Ростовской области, в исследование включены данные 151 пациента, из них 90 (59,6%) с летальным госпитальным исходом (группа «случаи»).

Характеристики групп

Группы детей с благоприятным и летальным исходом были сопоставимы по возрасту, полу и продолжительности госпитализации (табл. 1). Доля самообращений в медицинскую организацию была выше в группе «случаи», направлений амбулаторно-поликлинической службой — в группе «контроли». У детей группы «случаи»

Рис. Последовательность формирования выборки исследования
Fig. The sequence of study sampling



Примечание. * — из них у 14 летальный исход наступил до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
Note. * — 14 of them had a fatal outcome before admission to the intensive care unit (ICU).

Таблица 1. Характеристика больных, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи, с благоприятным и летальным госпитальными исходами
Table 1. Characteristics of patients admitted to a hospital for emergency medical care, with favourable and fatal hospital outcomes

Показатель	Благоприятный исход, n = 61	Летальный исход, n = 90	p
Возраст, мес	6 (2; 24)	11 (3; 48)	0,727
Пол (мальчики), абс. (%)	36 (59)	56 (62)	0,692
Продолжительность госпитализации, сут	3 (2; 5)	1 (0,3; 4)	0,078
Продолжительность заболевания*, абс. (%): • < 24 ч • 1–3 сут • 4–7 сут • 7 сут • нет данных	24 (39) 17 (28) 12 (16) 5 (6) 3 (5)	52 (58) 15 (17) 13 (14) 6 (7) 4 (4)	0,254 (df = 4)
Способ госпитализации, абс. (%): • скорая медицинская помощь • самообращение • направление амбулаторно-поликлинической службы	41 (67) 4 (7) 16 (26)	69 (77) 17 (19) 4 (4)	0,001 (df = 2)
Инфекционные заболевания**, абс. (%): • генерализованные формы • негенерализованные формы • респираторные инфекции	29 (48) 6 (10) 2 (3) 21 (51)	54 (60) 35 (39) 12 (13) 6 (7)	0,131 0,001 (df = 2)
Состояния в перинатальном периоде, абс. (%): • внутриутробная инфекция • родовая травма, РДС	10 (16) 8 (13) 2 (3)	4 (4) 3 (3) 1 (1)	0,02 0,013 (df = 1)
Прочие заболевания***, абс. (%)	11 (18)	29 (32)	0,049
Оценка по шкале комы Глазго, баллы: • медикаментозная седация • 3–9 • 10–14 • 15	0 (0) 3 (5) 4 (7) 54 (89)	2 (2) 31 (34) 18 (20) 39 (43)	p = 0,000 (df = 3)
Госпитализация в нерабочее время, абс. (%)	32 (53)	60 (67)	0,158
Госпитализация в МО 1-го уровня, абс. (%)	7 (12)	43 (48)	0,001
Консультация реаниматолога РКЦ, абс. (%)	17 (28)	66 (73)	0,001

Примечание. * — период от появления первых признаков основного заболевания, приведшего к госпитализации, до обращения в приемный покой медицинской организации; ** — при поступлении в стационар к числу генерализованных форм относили случаи сепсиса и генерализованной вирусно-бактериальной инфекции, к числу негенерализованных форм — менингококковую (менингит) и герпетическую (энцефалит) инфекции, гастроэнтероколит; к числу респираторных инфекций — ларингит, трахеит, бронхит, пневмонию; *** — болезни, приведшие к госпитализации, в том числе заболевания эндокринной и нервной системы, бронхиальная астма, травмы, синдром внезапной смерти, аллергические реакции. РДС — респираторный дистресс-синдром, МО — медицинская организация, РКЦ — реанимационно-консультативный центр.

Note. * — the period from the first signs of the underlying disease that led to a hospital stay to visiting the emergency room of a healthcare facility; ** — upon admission to a hospital, cases of sepsis and generalised viral and bacterial infection were classified as generalised forms; meningococcal (meningitis) and herpetic (encephalitis) infections, gastroenterocolitis were classified as non-generalised forms; laryngitis, tracheitis, bronchitis and pneumonia were classified as respiratory infections; *** — diseases that led to a hospital stay, including diseases of the endocrine and nervous system, bronchial asthma, injuries, sudden death syndrome, allergic reactions. RDS — respiratory distress syndrome, HF — healthcare facility, RCC — resuscitation and consultation centre.

чаще диагностировались генерализованные и тяжелые негенерализованные формы (менингококковая, герпетическая инфекция, гастроэнтероколит) инфекционных заболеваний, в анамнезе реже имелись указания на состояния, возникшие в перинатальном периоде. При поступлении в стационар уровень сознания пациентов с летальным исходом чаще соответствовал оценке 3–14 баллов, с благоприятным исходом — 15 баллам по шкале ком Глазго.

Основные результаты исследования

Изучена связь исхода с регистрацией витальных и лабораторных показателей при госпитализации в медицин-

скую организацию (табл. 2). Установлено, что витальные показатели SpO_2 и температура тела были статистически значимо ассоциированы с исходом в однофакторной модели. Лабораторные показатели pCO_2 и глюкозы — в однофакторной модели, BE — в многофакторной модели, а общий белок, мочеви́на и креатинин — и в однофакторной, и в многофакторной моделях.

Анализ связи частоты регистрации витальных показателей с исходом при госпитализации в ОРИТ (табл. 3) показал, что САД, ДАД и SpO_2 были статистически значимо ассоциированы с исходом в однофакторной модели, а температура тела — и в однофакторной, и в многофакторной моделях.

Таблица 2. Ассоциация частоты регистрации витальных и лабораторных показателей при поступлении в стационар с исходом госпитализации

Table 2. Association of the frequency of recording vital and laboratory parameters upon admission to in-patient hospital with the outcome of a hospital stay

Показатели	Благоприятный исход, n = 61	Летальный исход, n = 90	ОШ (95% ДИ)*	ОШ (95% ДИ)**
Витальные показатели, абс. (%)				
ЧСС	58 (95)	78 (87)	2,97 (0,79–11,14)	0,34 (0,06–1,78)
ЧД	47 (77)	71 (79)	0,90 (0,41–1,98)	2,49 (0,74–8,44)
САД	13 (21)	25 (28)	0,70 (0,32–1,53)	1,08 (0,39–2,99)
ДАД	13 (21)	25 (28)	0,70 (0,32–1,53)	1,08 (0,39–2,99)
SpO_2	17 (28)	10 (11)	3,09 (1,29–7,38)	0,48 (0,14–1,70)
Температура тела	57 (93)	70 (78)	4,07 (1,30–12,71)	0,43 (0,10–1,87)
Лабораторные показатели, абс. (%)				
pH	23 (38)	38 (42)	0,83 (0,42–1,62)	2,39 (0,95–6,07)
pCO_2	12 (20)	6 (7)	3,43 (1,20–9,80)	0,63 (0,16–2,51)
pO_2	8 (13)	6 (7)	2,11 (0,69–6,50)	0,92 (0,20–4,15)
BE	21 (34)	38 (42)	0,72 (0,36–1,42)	3,25 (1,25–8,46)
Na^+	16 (26)	19 (21)	1,33 (0,62–2,87)	0,82 (0,29–2,32)
K^+	16 (26)	19 (21)	1,33 (0,62–2,87)	0,82 (0,29–2,32)
Глюкоза	54 (89)	65 (72)	2,69 (1,12–6,48)	0,45 (0,13–1,62)
Общий белок	57 (93)	65 (72)	4,31 (1,53–12,11)	0,19 (0,05–0,79)
Мочевина	56 (92)	65 (72)	3,53 (1,34–9,29)	0,24 (0,06–0,87)
Креатинин	48 (79)	48 (53)	3,23 (1,53–6,81)	0,23 (0,08–0,67)
Эритроциты	58 (95)	79 (88)	0,73 (0,14–3,82)	1,83 (0,14–23,13)
Гемоглобин	58 (95)	80 (89)	0,48 (0,08–3,04)	1,90 (0,14–25,19)
Гематокрит	47 (77)	51 (57)	2,04 (0,96–4,33)	0,81 (0,29–2,22)
Тромбоциты	47 (77)	63 (70)	1,01 (0,43–2,41)	0,72 (0,24–2,10)
Лейкоциты	59 (97)	81 (90)	0,36 (0,03–4,20)	6,73 (0,27–167,86)

Примечание. * — рассчитано в однофакторной логистической регрессионной модели; ** — рассчитано в многофакторной логистической регрессионной модели с поправкой на вмешивающиеся факторы (всего 8; подробнее см. в разделе МЕТОДЫ «Переменные»). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия сравниваемых групп. РКЦ — реанимационно-консультативный центр, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧД — частота дыхания, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, SpO_2 — сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови, pH — водородный показатель, pO_2 — парциальное давление кислорода в крови, pCO_2 — парциальное давление углекислого газа крови, BE — избыток оснований.

Note. * — calculated in a single-factor logistic regression model; ** — calculated in a multifactor logistic regression model adjusted for confounders (8 in total; for more information, see Section METHODS 'Variables'). Statistically significant differences of the compared groups are highlighted in bold. RCC — resuscitation and consultation centre, HR — heart rate, RR — respiration rate, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, SpO_2 — oxygen saturation of the pulsatile arterial blood, pH — hydrogen-ion exponent, pO_2 — partial pressure of arterial oxygen, pCO_2 — partial pressure of blood carbon dioxide, BE — base excess.

Таблица 3. Ассоциация частоты регистрации витальных показателей в отделении реанимации и интенсивной терапии с исходом госпитализации

Table 3. Association of the frequency of recording vital parameters upon admission to the intensive care unit with the outcome of a hospital stay

Показатели	Благоприятный исход (n = 61), абс. (%)	Летальный исход (n = 76*), абс. (%)	ОШ (95% ДИ)**	ОШ (95% ДИ)***
ЧСС	60 (98)	74 (97)	0,62 (0,05–7,12)	0,27 (0,02–3,90)
ЧД	56 (92)	72 (95)	0,61 (0,41–6,35)	0,75 (0,14–3,85)
САД	43 (70)	48 (63)	0,72 (0,35–1,49)	0,36 (0,14–0,94)
ДАД	43 (70)	47 (62)	0,68 (0,33–1,40)	0,30 (0,12–0,80)
SpO ₂	37 (61)	37 (49)	0,62 (0,31–1,23)	0,38 (0,15–0,93)
Температура тела	52 (85)	47 (62)	0,28 (0,12–0,66)	0,32 (0,11–0,90)

Примечание. * — данные 14 детей с летальным исходом, наступившим в профильном отделении (до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии), не учитывались; ** — рассчитано в однофакторной логистической регрессионной модели; *** — рассчитано в многофакторной логистической регрессионной модели с поправкой на вмешивающиеся факторы (всего 8; подробнее см. в разделе МЕТОДЫ «Переменные»). Жирным шрифтом выделено статистически значимое отношение шансов (ОШ). ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧД — частота дыхания, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, SpO₂ — сатурация кислородом пульсирующей артериальной крови.
Note. * — the data of 14 children with a fatal outcome that occurred in the specialised unit (before admission to the intensive care unit) was not taken into account; ** — calculated in a single-factor logistic regression model; *** — calculated in a multifactor logistic regression model adjusted for confounders (8 in total; for more information, see Section METHODS 'Variables'). Statistically significant odds ratio (OR) is highlighted in bold. HR — heart rate, RR — respiration rate, SBP/DBP — systolic/diastolic blood pressure, SpO₂ — oxygen saturation of the pulsatile arterial blood.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлена ассоциация с исходом регистрации витальных показателей при госпитализации в ОРИТ — САД, ДАД, SpO₂ и температура тела, и лабораторных показателей при госпитализации в медицинскую организацию — BE, общий белок, мочеви́на и креатинин.

Ограничения исследования

Использовался ретроспективный дизайн исследования, в ходе которого анализировали только доступную для изучения медицинскую документацию (сохранившуюся в медицинских организациях). Были доступны не все медицинские карты детей, госпитализация которых в медицинские организации Ростовской области в исследуемый период времени закончилась летальным исходом. Этот факт мог оказать влияние на репрезентативность выборки. Доступность документации была ограничена как из-за неудовлетворительного архивирования, так и вследствие передачи ее в надзорные органы в период исследования.

Нам не была доступна информация об общем количестве детей реанимационного профиля, пролеченных во всех медицинских организациях области за период 2006–2017 гг. В исследование включали данные, полученные из медицинских организаций уровней 1 и 2, имеющих различный уровень кадрового и материально-технического обеспечения, что могло существенно повлиять на результаты лечения, исходы, состав предикторов и значения отношения шансов. Более того, в исследование не были включены медицинские организации Ростова-на-Дону, обладающие лучшим материально-техническим и кадровым обеспечением, которое, по нашему мнению, могло повлиять на результаты исследования.

Факт измерения показателя определялся по наличию результата в медицинской карте, с чем могли быть связаны ложноотрицательные и ложноположительные данные о выполнении исследования. При этом следует отметить, что качество представления данных во многих медицинских картах было относительно низким. Это связано с неразборчивым почерком (вся информация об объективном обследовании во всех медицинских картах была рукописной) и возможным неправильным результатом прочтения данных при выкопировке. Точность данных могла снижаться также и вследствие возможных ошибок при выкопировке, так как результаты выкопировки не дублировались и не проверялись на точность.

Пациенты с летальным исходом характеризовались более тяжелым состоянием при госпитализации, о чем свидетельствовала большая частота регистрации крайне тяжелого состояния и тяжелого нарушения уровня сознания. Доказано [8], что указанные факторы являлись предикторами летальных исходов. В то же время более тяжелые пациенты были обследованы не в полной мере. Особенно обращает на себя внимание низкая частота регистрации SpO₂ — показателя, характеризующего эффективность оксигенации и вентиляции, что особенно важно при оказании экстренной медицинской помощи.

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа выявили статистически значимую ассоциацию неполного сбора информации о больном, обусловленного относительно низкой частотой регистрации витальных показателей и данных лабораторного обследования. Пропущенные данные могли быть вне референсных пределов. Наличие таких отклоняющихся данных, по нашему мнению, позволило бы раньше выявить фатальное патологическое состояние. В то же

время наш клинический опыт свидетельствует о низкой настороженности медицинского персонала медицинских организаций уровней 1 и 2 по отношению к показателям вне референсных пределов. Это утверждение подтверждается и статистически значимой ассоциацией с исходом низкой частоты регистрации витальных и лабораторных показателей. А уровень медицинской организации явился значимым вмешивающимся фактором, ассоциированным с исходом для всех, в том числе незначимых предикторов. Обращает на себя внимание значимая ассоциация с исходом вмешивающегося фактора «консультации реаниматолога реанимационно-консультативного центра». Низкая частота регистрации данных, на наш взгляд, свидетельствует о низкой исполнительской дисциплине медицинских работников и невыполнении требований приказа № 209н Минздрава России [11], который регламентирует обязательное заполнение всех граф медицинской карты стационарного больного.

Интерпретация результатов исследования

Известно, что в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения простое повышение частоты регистрации данных объективного обследования детей при госпитализации, повышение частоты выполнения необходимых параклинических тестов, частоты динамического наблюдения при необходимости и мониторинга показателей витальных функций позволяет значительно снизить количество летальных исходов [12]. Значимость обязательной регистрации жизненно важных показателей подтверждается и исследованием [13], выявившим, что величина показателей ЧСС и ЧД при госпитализации в медицинскую организацию у детей в возрасте 0–18 лет, как правило, характеризуется тахикардией и тахипноэ и превышает уровень 95-го центиля, определенного протоколом PALS (от Pediatric Advance Life Support — *расширенная реанимация в педиатрии*). Исследование Т. Куличенко и соавт. [14], основанное на аудите педиатрических стационаров в одном из крупных регионов Российской Федерации, показало, что около 2/3 изученной медицинской документации характеризовалось неудовлетворительным качеством регистрации необходимых показателей при госпитализации пациентов в стационар и проведении лечения. При этом в течение года аудита значимо увеличить частоту регистрации данных пациентов при ведении медицинской карты не удалось. С. Пискуновой и соавт. [15] показано, что обязательное выполнение минимально необходимого лечебно-диагностического протокола, направленного на установление клинического диагноза перед таким же обязательным обращением в реанимационно-консультативный центр за консультацией ребенка с неотложным состоянием, позволило существенно снизить летальность в медицинских организациях 1-го уровня.

Значимой причиной того, что в нашем исследовании в медицинской документации имеются незарегистрированные показатели витальных функций, является зачастую отсутствие настороженности медицинского персонала по отношению к пациенту. Именно этим, по нашему

мнению, определяется и тот факт, что частота пропущенных показателей ниже в ОРИТ по сравнению с приемным покоем медицинской организации. Пропущенные показатели не позволяют распознать жизнеугрожающее состояние на доклинической стадии и предотвратить его. Этим же можно объяснить и оказание реанимационной помощи ряду пациентов вне ОРИТ. В то же время показано, что корректная внутригоспитальная маршрутизация с выделением пациентов высокого риска существенно улучшает исходы лечения [16], а применение единой общепринятой системы оценки состояния повышает эффективность оказания медицинской помощи, существенно облегчая взаимодействие между медицинским персоналом клиник различного уровня при проведении совместных терапевтических мероприятий [17].

Несмотря на отмеченные недостатки, значительное большинство врачей обычно имеют необходимые знания о порядке обследования пациента при госпитализации. F. Thabet и соавт. [18], изучавшие знание современных протоколов диагностики и лечения сепсиса, назначения антибактериальной терапии и проведения расширенной реанимационной помощи среди специалистов по интенсивной терапии в педиатрии, установили, что 61 (76%) из 80 экспертов успешно справились с заданием.

В ходе нашего исследования не было выявлено существенных временных различий исходов в зависимости от продолжительности периода с момента поступления в медицинскую организацию до первичной консультации пациента анестезиологом-реаниматологом медицинской организации. Однако А. Шмаков и соавт. [19] показали, что время до начала интенсивной терапии более 15 мин повышает риск летального исхода в 10 раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена ассоциация частоты регистрации витальных и лабораторных показателей с исходом при госпитализации в приемный покой и ОРИТ медицинской организации. Соответственно, относительно простые действия, направленные на контроль за полнотой регистрации витальных и лабораторных показателей, могут явиться резервом снижения количества летальных исходов у детей, госпитализированных для оказания экстренной медицинской помощи.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторский коллектив выражает признательность редакторам журнала «Вопросы современной педиатрии» за неоценимую помощь при подготовке рукописи к печати.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Д. В. Прометной

<http://orcid.org/0000-0003-4653-4799>

Ю. С. Александрович

<http://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

К. В. Пшениснов

<http://orcid.org/0000-0003-1113-5296>

Е. Д. Теплякова

<http://orcid.org/0000-0002-3585-7026>

С. А. Разумов

<https://orcid.org/0000-0002-3167-4652>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larsen GY, Donaldson AE, Parker HB, Grant MJC. Preventable harm occurring to critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(4):331–336. doi: 10.1097/01.PCC.0000263042.73539.99.
2. Stang AS, Wingert AS, Hartling LP, Amy C. Adverse events related to emergency department care: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e74214. doi: 10.1371/journal.pone.0074214.
3. Duarte Sda C, Stipp MA, da Silva MM, de Oliveira FT. Adverse events and safety in nursing care. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(1):136–146. doi: 10.1590/0034-7167.2015680120p.
4. Pearson GA, editor. *Why children die: a pilot study 2006; England (South West, North East and West Midlands), Wales and Northern Ireland*. London: CEMACH; 2008. 269 p.
5. Monroe K, Wang D, Vincent C, et al. Patient safety factors in children dying in a paediatric intensive care unit (PICU): a case notes review study. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(10):863–868. doi: 10.1136/bmjqs.2010.048504.
6. Singh H, Thomas EJ, Wilson L, et al. Errors of diagnosis in pediatric practice: a multisite survey. *Pediatrics*. 2010;126(1):70–79. doi: 10.1542/peds.2009-3218.
7. Warrick C, Patel P, Hyer W, et al. Diagnostic error in children presenting with acute medical illness to a community hospital. *Int J Qual Health Care*. 2014;26(5):538–546. doi: 10.1093/intqhc/mzu066.
8. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Шмаков А.Н. Предикторы летального исхода у госпитализированных в экстренном порядке детей: результаты ретроспективного когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5 — С. 424–430. [Prometnoy DV, Aleksandrovich YuS, Shmakov AN. Death predictors in children hospitalized in emergency: a retrospective cohort study. *Current pediatrics*. 2017;16(5):424–430. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1807.
9. Приказ Министерства здравоохранения Ростовской области №29 «О совершенствовании медицинской помощи детям» от 16.01.2015. [Order of the Ministry of Health of Rostov Region № 29 «O sovershenstvovanii meditsinskoi pomoshchi detyam» dated January 16, 2015. (In Russ.)] Доступно по: <http://minzdrav.donland.ru/Default.aspx?pageid=52199>. Ссылка активна на 12.10.2018.
10. Mok WQ, Wang W, Liaw SY. Vital signs monitoring to detect patient deterioration: An integrative literature review. *Int J Nurs Pract*. 2015;21 Suppl 2:91–98. doi: 10.1111/ijn.12329.
11. Приказ Минздрава России №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» от 10.05.2017. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N203n «Ob utverzhdenii kriteriev otsenki kachestva meditsinskoi pomoshhi» dated May 10, 2017. (In Russ.)] Доступно по: <https://minjust.consultant.ru/documents/35361?items=1&page=1>. Ссылка активна на 12.10.2018.
12. Fitzgerald E, Mlotha-Mitole R, Ciccone EJ, et al. A pediatric death audit in a large referral hospital in Malawia. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):75. doi: 10.1186/s12887-018-1051-9.
13. Sepanski RJ, Godambe SA, Zaritsky AL. Pediatric vital sign distribution derived from a multi-centered emergency department database. *Front Pediatr*. 2018;6:66. doi: 10.3389/fped.2018.00066.
14. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 4 — С. 229–241. [Kulichenko TV, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. The influence of quality assurance and supportive supervision on the quality of medical care in children's hospitals of the municipal level of the Rostov region. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):229–241. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v14i4.1754.
15. Пискунова С.Г., Шаршов Ф.Г., Прометной Д.В., и др. Анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения оказания экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 1 — С. 74–81. [Piskunova SG, Sharshov FG, Prometnoy DV, et al. The analysis of effectiveness of the optimized intensive care consultative system of urgent medical care to children in the territory of Rostov region. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):74–81. (In Russ.)] doi: 10.17816/PED8174-81.
16. Monangi S, Setlur R, Ramanathan R, et al. Analysis of functioning and efficiency of a code blue system in a tertiary care hospital. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(2):245–249. doi: 10.4103/sja.SJA_613_17.
17. de Groot JF, Damen N, de Loos E, et al. Implementing paediatric early warning scores systems in the Netherlands: future implications. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):128. doi: 10.1186/s12887-018-1099-6.
18. Thabet FC, Zahraa JN, Chehab MS. Adherence to surviving sepsis guidelines among pediatric intensivists: A national survey. *Saudi Med J*. 2017;38(6):609–615. doi: 10.15537/smj.2017.6.17737.
19. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Елизарьева Н.Л., и др. Факторы ятрогенного риска развития критических состояний у детей с инфекционной патологией // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2018. — Т. 15. — № 2 — С. 16–20. [Shmakov AN, Aleksandrovich YuS, Elizaryeva NL, et al. Iatrogenic risk factors of critical states in children with infectious pathology. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2018;15(2):16–20. (In Russ.)] doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-16-20.

Н.В. Бучинская^{1, 2}, М.М. Костик¹, О.Л. Колобова¹, Л.Н. Мельникова¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания?

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 07.12.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственная болезнь обмена, проявляющаяся в детском возрасте системным поражением тканей и органов, постоянно прогрессирующим течением, приводящим к инвалидизации. Диагностика мягких форм заболевания особенно затруднительна по причине отсутствия специфических симптомов. Характерным симптомом мягких форм МПС I (как и для других типов МПС) является тугоподвижность суставов у детей в сочетании с грыжей, частыми инфекциями или поражениями клапанов сердца. Часто тугоподвижность при МПС I трактуется как проявление ревматологических заболеваний (артрогриппоз, ювенильный идиопатический артрит). В статье предложен простой алгоритм диагностики МПС I, помогающий исключить заболевание с помощью простого теста на определение активности фермента α -L-идуронидазы в сухой капле крови.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, тугоподвижность, сухой артрит, алгоритм, диагностика.

(Для цитирования: Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 473–479. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978)

ВВЕДЕНИЕ

Всего известно порядка 7000 редких заболеваний, из них около 80% имеют генетическую природу. Общая распространенность редких заболеваний составляет примерно 1,3 на 2000 населения [1, 2]. Редкие заболевания характеризуются сложным и уникальным клиническим течением и оказывают хроническое негативное воздействие на социальные и психологические аспекты жизни

пациентов. Пациенты с редким заболеванием ищут помощи у врачей в отношении диагноза и терапии, однако несовершенство диагностических протоколов и отсутствие специализированных центров оказания помощи пациентам с редкими заболеваниями приводит к задержке диагностики и назначения терапии. Одним из редких заболеваний, диагностика которого оставляет желать лучшего, является мукополисахаридоз I типа [3, 4].

Natalia V. Buchinskaya^{1, 2}, Mikhail M. Kostik¹, Oksana L. Kolobova¹, Larisa N. Melnikova¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation² Diagnostic Centre (Medical Genetic), St. Petersburg, Russian Federation

How Not to Miss the Mild Forms of Mucopolysaccharidosis Type I in Patients With Articular Manifestations of the Disease?

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a hereditary metabolic disease that manifests itself in childhood by systemic damage to tissues and organs, a constantly progressive course leading to disability. Diagnosis of mild forms of the disease is particularly difficult due to the absence of specific symptoms. A specific symptom of the mild forms of MPS I (as for other types of MPS) is joint stiffness in children combined with hernia, frequent infections, or valvular defects. Stiffness in MPS I is often interpreted as a manifestation of rheumatological diseases (arthrogriposis, juvenile idiopathic arthritis). The article offers a simple algorithm for diagnosing MPS I, which helps to eliminate the disease using a simple test for determining the activity of an enzyme called alpha-L-iduronidase in a dried blood spot.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I, MPS, stiffness, dry arthritis, algorithm, diagnosis.

(For citation: Buchinskaya Natalia V., Kostik Mikhail M., Kolobova Oksana L., Melnikova Larisa N. How Not to Miss the Mild Forms of Mucopolysaccharidosis Type I in Patients With Articular Manifestations of the Disease? Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (6): 473–479. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978)

Мукополисахаридоз (МПС) — группа редких (орфанных) заболеваний (с частотой 1 случай на 100 000 новорожденных) со сходной клинической картиной, связанных с накоплением гликозаминогликанов (мукополисахаридов) и отличающихся друг от друга степенью вовлеченности органов и систем, а также тяжестью течения заболевания [5]. МПС характеризуется мультисистемностью поражения, хроническим прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни [6]. В настоящий момент выделяют 7 типов МПС (I, II, III, IV, VI, VII, IX). При этом самая высокая заболеваемость среди этой группы принадлежит МПС I (0,69–1,66 на 100 000 новорожденных) и IIIa типов (0,29–1,89) [7].

МПС I типа (МПС I) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, в основе заболевания лежат изменения в гене *IDUA*, кодирующем лизосомальный фермент α -L-идуронидазу, что приводит к снижению его активности. Ген локализован на 4-й хромосоме (4p16.3) и содержит 14 экзонов [8]. Всего описано более 100 вариантов генов, приводящих к развитию МПС (согласно сведениям Базы данных генетических мутаций, Human Gene Mutation Database) [9]. Снижение активности фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (гепарансульфата и дерматансульфата) в лизосомах клеток. Поскольку гликозаминогликаны являются компонентом межклеточного вещества, синовиальной жидкости и роговицы, то их накопление приводит к поражениям многих органов и систем, в том числе костно-суставной системы [8, 10]. Для МПС I характерна фенотипическая гетерогенность, которая может быть обусловлена вариантом гена и степенью остаточной активности фермента [11]. В зависимости от клинической картины выделяют различные по тяжести течения фенотипы заболевания — тяжелую (синдром Гурлер) и мягкую (синдром Шейе) формы МПС I. Также выделяют промежуточную форму — синдром Гурлер–Шейе, которая, согласно европейским клиническим рекомендациям, также относится к мягким формам МПС I [12]. Тяжелую форму МПС I отличает ранний возраст манифестации симптомов (первые 6–12 мес жизни) и скорость прогрессирования заболевания [11–13].

В некоторых случаях тяжелую форму заболевания определяет тип повреждения генов. Изучение генотип-фенотипических корреляций показало, что не для всех вариантов повреждений генов описана прямая корреляция с фенотипом МПС I, поэтому форму заболевания определяет, как правило, клиническая картина [8, 14].

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП I

Клиническая картина МПС I

МПС I характеризуется значительной клинической гетерогенностью в отсутствии специфических симптомов, характерных для данного заболевания [14]. Так, для тяжелых форм МПС I, в том числе для ранних этапов заболевания, характерен выраженный лицевой дисморфизм: высокий лоб, широкие брови, синофриз, гипертелоризм, короткий нос с запавшей переносицей, толстые губы, макрогlossия, низкое расположение ушных раковин, короткая шея. Лицевой дисморфизм, но менее выраженный, характерен и для мягких форм МПС I [5, 11]. В табл. 1 представлены основные симптомы, характерные для различных форм МПС I, и вероятный период их проявления [11].

Симптомы МПС I начинают развиваться сразу после рождения ребенка. Манифестация заболевания при различных формах МПС I варьирует в значительной степени, и это связано как с генотипом заболевания, так и с другими, до конца не изученными факторами. Каждый пациент с МПС уникален в отношении порядка появления симптомов, их эволюции и прогрессирования [14].

Вследствие клинической гетерогенности ранняя диагностика МПС I наиболее вероятна при тяжелом течении заболевания, однако при мягких формах МПС I диагноз устанавливается с большим опозданием. В табл. 2 приведено сравнение возраста появления симптомов и постановки диагноза для различных форм МПС I по данным международного регистра пациентов [11]. Задержка в постановке диагноза может возникнуть вследствие стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов [11]. Ввиду выраженных фенотипических особенностей синдром Гурлер диагностируется в РФ уже в возрасте 12–14 мес, в Северо-Западном федеральном округе, по данным последнего регионального исследова-

Таблица 1. Распространенность и возраст появления основных симптомов у пациентов с различными формами мукополисахаридоза I [11]

Table 1. The prevalence and age of onset of the main symptoms among patients with various forms of mucopolysaccharidosis I [11]

Симптомы	Синдромы		
	Гурлер	Гурлер–Шейе	Шейе
	Число пациентов (%) / Медиана (лет)		
Кифоз/гибус	70/1,0	34/4,6	21/7,9
Тугоподвижность суставов, контрактуры	38/1,6	57/4,2	69/7,6
Грыжи пупочная и паховые, рецидивирующие	59/0,8	60/3,2	54/4,6
Гепатомегалия	70/1,1	67/4,4	48/9,4
Спленомегалия	51/1,2	47/4,6	28/11,0
Поражение клапанов сердца	49/1,3	59/5,7	68/11,7
Когнитивные нарушения	46/1,2	31/3,8	9/9,2
Помутнение роговицы	71/1,1	68/4,4	70/10,5
Карпальный туннельный синдром	8/2,3	28/7,4	51/12,5
Апноэ во сне, нарушения сна, храп	52/1,2	49/4,0	27/8,7

Таблица 2. Возраст появления симптомов и постановки диагноза при разных формах мукополисахаридоза I типа [11]
Table 2. The age of onset of symptoms and diagnosis in various forms of mucopolysaccharidosis I [11]

Показатель	Синдромы*		
	Гурлер	Гурлер–Шейе	Шейе
Возраст появления симптомов, лет	0,5	1,8	5,3
Возраст постановки диагноза, лет	1,0	4	9,4
Задержка диагностики, лет	0,5	2,2	3,1

Примечание. * — представлены медианные значения.

Note. * Median values are presented.

ния, — в возрасте 18 мес [15]. В мире, по данным регистра пациентов с МПС I, средний возраст установления диагноза к 2010 г. составлял примерно 0,8 года [16], к 2014 г. — 1 год [11].

Самая ранняя диагностика наблюдается при тяжелых фенотипах МПС I. Синдром Гурлер характеризуется выраженной задержкой развития и когнитивными нарушениями, тугоподвижностью суставов и контрактурами, низкорослостью, поражением сердца и легких, гепатоспленомегалией, помутнением роговицы и тугоухостью. Симптомы заболевания появляются уже на первом году жизни и быстро прогрессируют. Без лечения продолжительность жизни пациентов с синдромом Гурлер не превышает 10 лет [5, 11]. Синдром Гурлер–Шейе характеризуется незначительными когнитивными нарушениями или нормальным интеллектом, но соматические симптомы заболевания (поражения сердца, нарушение дыхания) сокращают продолжительность жизни пациентов, которая не превышает 20–30 лет. Синдром Шейе отличается поздним дебютом, менее выраженной симптоматикой и медленным прогрессированием заболевания. Интеллектуальные нарушения для этой формы МПС I нехарактерны, продолжительность жизни может соответствовать таковой в общей популяции [5, 11]. В целом для мягких форм МПС I характерно меньше системных проявлений заболевания, чем при тяжелых МПС I, и именно диагностика мягких форм МПС I в педиатрической практике представляет определенную сложность. При этом необходимо учитывать, что задержка диагностики приводит к необратимому прогрессированию симптомов заболевания и инвалидности даже при мягких формах МПС I [17].

Клиническая диагностика мягких форм МПС I

На сегодняшний день диагностика мягких форм МПС I оставляет желать лучшего: больше половины пациентов остаются без диагноза в течение всей жизни, а пациенты, которым этот диагноз был установлен, имеют поздний старт терапии в связи с поздней диагностикой [18]. Слабая выраженность фенотипических проявлений в сочетании с низкой информированностью врачей о мягких формах МПС I приводит к тому, что у значительной доли таких пациентов заболевание остается нераспознанным в течение всей жизни. У ~20% пациентов с мягкими формами МПС I заболевание диагностируют в среднем через 5 лет после дебюта симптоматики, 14% пациентов сообщают о посещении более 7 врачей-специалистов до установления верного диагноза [19]. Медиана возраста установления диагноза синдрома Шейе, по данным за 2012 г., составляет 9,4 года [16], синдрома Гурлер–Шейе (данные за 2014 г.) в странах Азии — 1,2–13,1, Европы — 0,9–9,4, Латинской Америки — 1,7–8,5, Северной Америки — 1,0–8,3 года [11]. Поздняя диагностика мягких форм МПС I может быть

продемонстрирована следующим примером: в России каждый год рождается примерно 18 детей с МПС I при заболеваемости 1:100 000 новорожденных [12]. Это подтверждается российскими статистическими данными по регионам: заболеваемость МПС I типа в Центральном [20] и Северо-Западном федеральных округах РФ [15] составляет 0,82 и 1,0 на 100 000 новорожденных соответственно. Из 18 пациентов порядка 40%, согласно данным международных регистров, могут иметь мягкую форму МПС I [16], т.е. в общей сложности в России ориентировочно проживает 144 пациента с мягкой формой МПС I. Однако фактически мягкие формы МПС I диагностированы у 14 пациентов. Это означает, что 90% пациентов с МПС I живут с «другим» диагнозом [21].

С целью ранней диагностики мягких форм возможно исключение заболевания у пациентов с комбинацией частых симптомов, характерных для МПС I. Одним из самых распространенных и очевидных проявлений мягких форм МПС I является тугоподвижность суставов (контрактуры суставов). При МПС I, как отмечалось выше, происходит накопление гликозаминогликанов, которые через активацию толл-подобных рецепторов (TL4) [22] провоцируют серию метаболических и иммунных реакций в костях, суставах и соединительной ткани, чем обуславливают развитие костно-суставных симптомов МПС. В большинстве случаев последствия накопления гликозаминогликанов необратимы, что делает своевременную диагностику и старт ферментозаместительной терапии (ФЗТ) МПС ключевыми прогностическими факторами [23]. Согласно данным регистра пациентов с МПС I, костно-суставные проявления при мягких формах заболевания встречаются у 70% больных, а первые признаки поражения суставов проявляются в возрасте 4–8 лет [11]. Для МПС I характерны тугоподвижность суставов и другие костно-суставные поражения (боль в суставах, контрактуры суставов, невоспалительный отек суставов, вторичный остеоартроз), этиология которых остается невыясненной после проведения стандартных инструментальных и лабораторных исследований. Важная характеристика костно-суставных проявлений при МПС I — это отсутствие сопутствующего выраженного воспалительного процесса и отека суставов [10, 24]. Ортопедические и суставные изменения (подобные ревматологическим проявлениям) при МПС разных типов являются частыми манифестными симптомами заболевания, особенно у пациентов без выраженных лицевых дисморфий, а также у больных раннего возраста [25, 26].

Часты примеры ошибочных диагнозов. По данным наблюдения 13 пациентов с синдромом Шейе, опубликованного в 2006 г., у некоторых пациентов правильный диагноз был установлен после 20 или даже 50 лет жизни. Один из пациентов получил курс глюкокортикостероидной терапии, наблюдаясь с диагнозом «Артрит». При

этом у пациента были суставные симптомы — универсальный и часто встречающийся признак мягких форм МПС [24, 25]. Чаще всего пациентам с МПС ошибочно устанавливают ювенильный ревматоидный артрит, артрогриппоз, реже — мышечные дистрофии, заболевания соединительной ткани, неспецифический остеогенез, полимиозит, дерматомиозит, полинейропатию, фибромилгию, склеродермию, болезнь Пертеса [27, 28].

Важно отметить, что в случае мягких форм МПС именно суставные проявления являются одним из ведущих поводов обращения пациентов к детским ревматологам и ортопедам [19]. Врачи ортопеды и ревматологи играют важную роль в предварительной диагностике МПС (и МПС I в частности).

Алгоритмы клинической диагностики МПС I

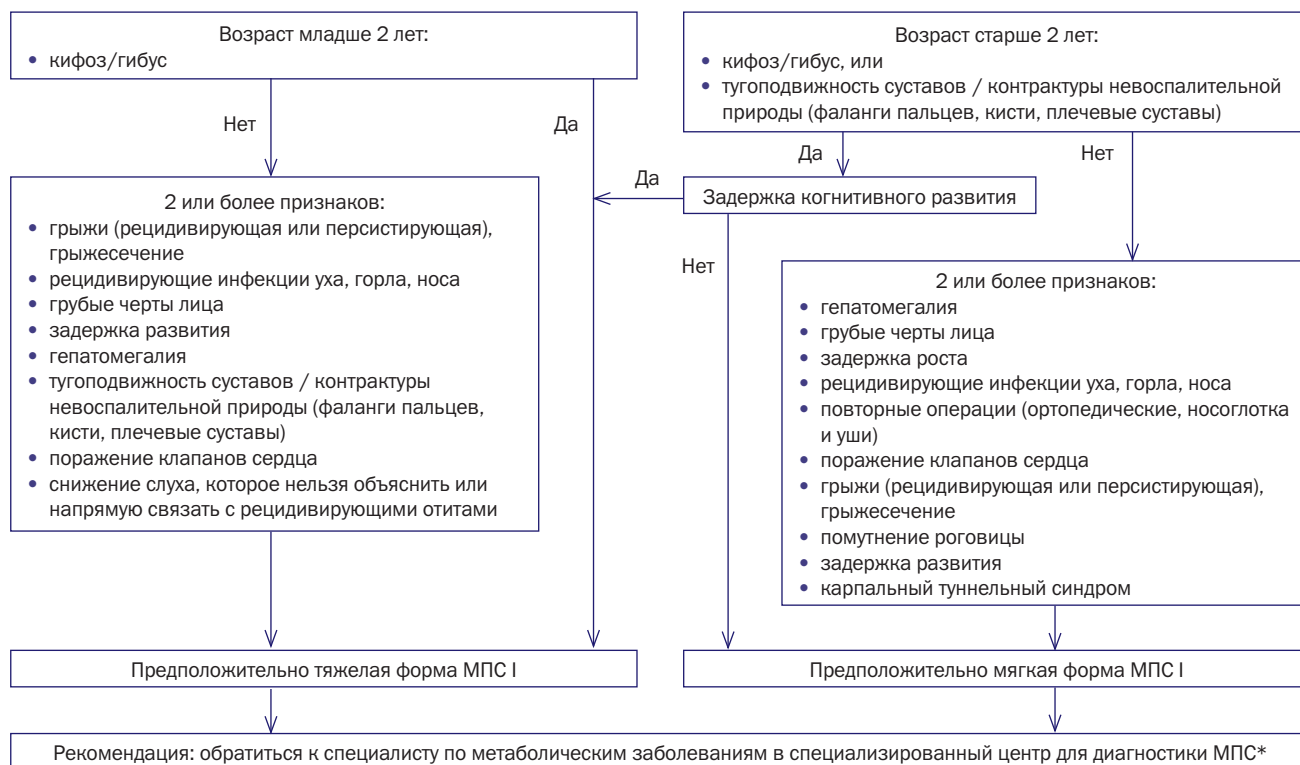
Алгоритмы диагностики могут улучшить выявление МПС I или сократить время от момента появления симптомов до постановки диагноза. Совершенствуя клиническую диагностику МПС I, группа европейских экспертов в области педиатрии и метаболических заболеваний в 2016 г. разработала алгоритм ранней диагностики заболевания. Алгоритм создан на основе клинических данных 35 пациентов с МПС I типа, из них 16 имели синдром Гурлер, 10 — синдром Гурлер–Шейе и 9 — синдром Шейе (рис. 1) [29]. Основным симптомом, который положен в основу диагностического алгоритма, является кифоз в груднопоясничном отделе позвоночника (гибус). У детей до двухлетнего возраста этот симптом является основанием для проведения скрининга на МПС I. При его сочетании с задержкой развития высока вероятность тяжелой формы МПС I. У детей старше 2 лет к высоко-

значимым симптомам, помимо кифоза, относятся тугоподвижность суставов и контрактуры без воспалительных изменений (т.е. без клинической картины артрита). Авторы указывают, что применение данного алгоритма позволило бы диагностировать заболевание у 91% пациентов в более ранние сроки [29].

Для мягких форм в алгоритме выделены наиболее специфичные признаки — контрактуры суставов в сочетании с дополнительными проявлениями. Наиболее часто встречающимися ранними симптомами у пациентов с мягкими формами были рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и уха (отиты, затяжные риниты и фарингиты), помутнение роговицы, аномалии клапанов сердца, грыжи, карпальный туннельный синдром, гепатомегалия и др. [16, 18, 19, 28, 29]. В упрощенном виде алгоритм диагностики мягких форм МПС I у пациентов с суставными симптомами можно представить в виде схемы (рис. 2).

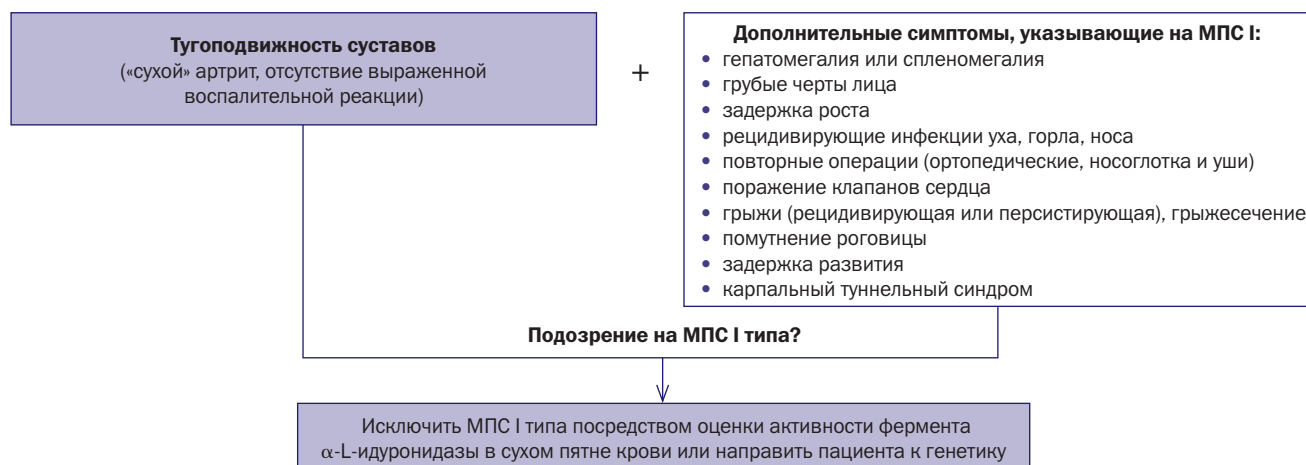
Аргументом в пользу исключения МПС I, согласно указанному выше алгоритму, является исследование, выполненное в Бразилии. В данном исследовании среди 55 детей с костно-суставными проявлениями неизвестной причины (боли, скованность, контрактуры в суставах, невоспалительная артропатия, вторичный остеоартроз) был выявлен 1 пациент с мукополисахаридозом (в данном случае это был II тип МПС со сходными симптомами МПС I). Выявление МПС в столь небольшой выборке пациентов является значимым событием, т.к. распространенность МПС разных типов в общей популяции составляет 1:22000, и выявление пациента с редким заболеванием в малой выборке является индикатором достаточно эффективной диагностики [30].

Рис. 1. Алгоритм ранней клинической диагностики мукополисахаридоза I типа [29]
Fig. 1. Algorithm for early clinical diagnosis of mucopolysaccharidosis type I [29]



Примечание. МПС — мукополисахаридоз. * В России необходимо обратиться к генетику в медико-генетическую консультацию.
Note. МПС — mucopolysaccharidosis. * In Russia, it is necessary to visit a geneticist in a genetic consultation.

Рис. 2. Алгоритм диагностики мягких форм мукополисахаридоза I у пациентов с суставными проявлениями заболевания
Fig. 2. Algorithm for diagnosing the mild forms of mucopolysaccharidosis I in patients with articular manifestations of the disease



Примечание. Источник: иллюстрация авторов.
 Note. Source: Author's illustration.

Важность ранней диагностики и своевременного начала терапии именно мягких форм мукополисахаридоза I типа показана на сравнительных исследованиях результатов лечения сиблингов с разными сроками начала ферментозаместительной терапии [31]: девочки с синдромом Шейе в возрасте 17 лет (старт ФЗТ в возрасте 5 лет) и ее младшего брата в возрасте 12 лет (старт ФЗТ в возрасте 5 мес). Мальчик, которому своевременно был поставлен диагноз и начата ФЗТ, через 12 лет не имел грубых черт лица, снижение слуха и задержки роста, его IQ был равен 116. Подросток имел небольшое ограничение движений в лучезапястных суставах и суставах IV и V пальцев кисти; клапаны сердца были изменены минимально; имело место минимальное помутнение роговицы. У старшей сестры с поздним стартом ФЗТ имели место грубые черты лица, задержка роста, тугоподвижность и контрактуры крупных суставов, карпальный туннельный синдром, поражение клапанов сердца и гипертрофия правого предсердия. Девочка имела хронический средний отит и тугоухость средней степени, IQ 80, также имело место снижение жизненной емкости легких. Авторы считают, что при мягкой форме мукополисахаридоза I типа (синдроме Шейе) начало ФЗТ до момента клинических проявлений может значительно замедлить или предотвратить развитие многих симптомов заболевания. Аналогичные примеры необходимости раннего начала ФЗТ показаны у сибсов с другими формами мукополисахаридоза [32, 33].

Лабораторная диагностика МПС I

При наличии клинических признаков МПС I необходимо провести лабораторную диагностику с применением биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Биохимическое тестирование включает определение активности фермента α -L-идуронидазы в лейкоцитах крови или фибробластах и является «золотым стандартом» диагностики МПС. Исследование активности фермента возможно в сухих пятнах крови, удобных для транспортировки. Альтернативным биохимическим методом исследования является флуорометрическое определение концентрации гликозаминогликанов в моче. При МПС I в моче повышается концентрация гепарансульфата и дерматансульфата [34]. Однако при мягких формах МПС значительного повышения экскреции гликозамино-

гликанов с мочой может и не наблюдаться. Описаны случаи синдрома Шейе с нормальной экскрецией дерматана и гепарансульфата [24]. В соответствии с современными рекомендациями, положительный результат биохимического теста необходимо подтвердить молекулярно-генетическим исследованием. С целью выявления носителей в семье с известным типом повреждения генов, а также для проведения пренатальной диагностики используют секвенирование по Сэнгеру (чаще) или секвенирование нового поколения [35].

Лечение МПС I

В настоящий момент используются два основных подхода к лечению больных МПС I: трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток, только для тяжелой формы) и ферментозаместительная терапия (для всех форм заболевания). В некоторых работах показаны хорошие результаты при комбинации этих методов [36].

Только при тяжелых формах МПС I в качестве метода терапии рассматривается трансплантация костного мозга. Данный метод терапии используется у детей в возрасте 2–2,5 лет до развития необратимых когнитивных изменений, а также до формирования тяжелых изменений внутренних органов, что ставит под сомнение безопасность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Основными плюсами трансплантации костного мозга следует считать вероятность существенного снижения темпов прогрессирования заболевания, возможность когнитивного развития, снижение риска сдавлений спинного мозга, продление жизни пациента, существенное улучшение качества жизни [37]. Основными недостатками трансплантации являются трудности с подбором донора, риски трансплантационных осложнений, таких как генерализованные инфекции, токсический эффект химиотерапевтических препаратов на измененные внутренние органы вследствие основного заболевания, отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина», необходимость приема иммуносупрессивных препаратов. К сожалению, вышеперечисленные осложнения в сочетании с поражением внутренних органов у пациентов с МПС могут быть причиной летальных исходов в пери- или посттрансплантационном периодах. Вероятность летального исхода зависит от соматического состояния пациента, возраста проведения транспланта-

ции, наличия ФЗТ в предтрансплантационном периоде (сокращает летальность) и составляет в среднем 10–15% в разных странах [38, 39]. Некоторым пациентам после трансплантации костного мозга может потребоваться ФЗТ. Процедура выполняется в обязательном порядке всем пациентам с момента установления диагноза до этапа проведения трансплантации с целью улучшения соматического состояния ребенка, а также в течение нескольких месяцев после самой манипуляции, поскольку трансплантированные гемопоэтические клетки вырабатывают недостаточное количество фермента в раннем посттрансплантационном периоде [39].

Ключевую роль в необходимости ранней диагностики мягких форм МПС I играет возможность применения патогенетической ФЗТ для таких пациентов, у которых она наиболее эффективна, в сравнении с пациентами, имеющими тяжелые варианты течения [11]. При мягких формах МПС I ФЗТ является пожизненной терапией и проводится рекомбинантной человеческой α -L-идуронидазой (ларонидазой) в виде еженедельных внутривенных инфузий. На сегодняшний день ФЗТ с применением рекомбинантного фермента остается основной патогенетической терапией при мягких формах МПС I [16, 40, 41]. Ферментный препарат зарегистрирован в Европейском союзе в 2003 г., в Российской Федерации — в 2008 г. ФЗТ используется при всех формах МПС I, но лучшие исходы следует ожидать при мягких формах (синдром Гурлер–Шейе, синдром Шейе), когда нет ментального дефицита [12, 13]. Данная специфика эффекта терапии обусловлена большой молекулярной массой фермента и невозможностью проникновения рекомбинантного фермента через гематоэнцефалический барьер [37].

Основными эффектами терапии следует считать улучшение респираторной функции, уменьшение частоты и тяжести инфекций, расширение двигательной активности ребенка, увеличение объема движений в суставах, частичное снижение темпов прогрессирования поражения скелета и внутренних органов, снижение экскреции гликозаминогликанов, сокращение размеров печени и селезенки, что обеспечивает увеличение ежедневной активности и улучшение качества жизни [12, 42]. Несмотря на эффективность ФЗТ, остаются ткани и органы с низкой биодоступностью для ферментных препаратов — это костная и хрящевая ткань, сердце, центральная нервная система, ткани глаза и роговица [43]. В настоящий момент ведутся разработки по преодолению гематоэнцефалического барьера с помощью специальных

растворимых рецепторов, что может расширить возможности ФЗТ при тяжелых формах МПС I [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из путей по улучшению диагностики мягких форм МПС I может быть исключение заболевания у пациентов с характерными костно-суставными симптомами и дополнительными проявлениями МПС I (грыжи, помутнение роговицы, гепатомегалия, поражение клапанов). При клиническом подозрении на МПС I возможно проведение оценки активности фермента/ферментов в сухом пятне крови в качестве скринингового теста. Простой диагностический алгоритм исключения МПС I у пациентов с костно-суставными проявлениями заболевания может потенциально уменьшить время до постановки диагноза и сократить число ранее не диагностированных пациентов с мягкими формами МПС I, а значит, предложить им своевременную патогенетическую терапию и продлить их жизнь.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Новартис, Санофи.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi.

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

ORCID

Н. В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

М. М. Костик

<http://orcid.org/0000-0002-1180-808>

О. Л. Колобова

<https://orcid.org/0000-0002-6980-8046>

Л. Н. Мельникова

<https://orcid.org/0000-0002-6437-2546>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ekins S. Industrializing rare disease therapy discovery and development. *Nat Biotechnol.* 2017;35(2):117–118. doi: 10.1038/nbt.3787.
2. Zuryski Y, Frith K, Leonard H, Elliott E. Rare childhood diseases: how should we respond? *Arch Dis Child.* 2008;93(12):1071–1074. doi: 10.1136/adc.2007.134940.
3. Denis A, Mergaert L, Fostier C, et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy.* 2010;97(2–3):173–179. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.05.017.
4. Bavisetty S, Grody WW, Yazdani S. Emergence of pediatric rare diseases: review of presents policies and opportunities for improvement. *Rare Dis.* 2013;1:e23579. doi: 10.4161/rdis.23579.
5. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.

6. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:24. doi:10.1186/1750-1172-3-24.
7. Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, et al. Mucopolysaccharidoses seen in adults in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2017;84(6):663–670. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.01.008.
8. Terlatto NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med.* 2003;5(4):286–294. doi: 10.1097/01.GIM.0000078027.83236.49.
9. Chkioua L, Khedhiri S, Kassab A, et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type I in Tunisia: identification of novel mutation and eight Novel polymorphisms. *Diagn Pathol.* 2011;6:39. doi: 10.1186/1746-1596-6-39.

10. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v26–33. doi: 10.1093/rheumatology/ker393.
11. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25.
12. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S32–46. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
13. Wraith JE, Jones S. Mucopolysaccharidosis type I. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12 Suppl 1:102–106.
14. Clarke LA. *Mucopolysaccharidosis Type I* [Internet]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews®. Seattle, WA, USA: University of Washington; 1993–2018 [updated 2016 Feb 11; cited 2018 Oct 31]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301341>.
15. Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления в Северо-Западном Федеральном округе России: распространенность, диагностика, фермент-замещающая терапия и оценка качества жизни детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб.; 2016. — 24 с. [Buchinskaya NV. *Lizosomnye bolezni nakopleniya v Severo-Zapadnom Federal'nom okruge Rossii: rasprostranennost', diagnostika, ferment-zameshchayushchaya terapiya i otsenka kachestva zhizni detei*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2016. 24 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.docme.ru/doc/1406478/lizosomnye-bolezni-nakopleniya-v-severo-zapadnom-federal-n>. Ссылка активна на 12.12.2018.
16. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x.
17. Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):132. doi: 10.1186/s13052-018-0551-4.
18. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):421–427. doi: 10.1007/s10545-010-9113-7.
19. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolisaccharidosis I: a real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:67–73. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.07.006.
20. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. — М.; 2012. — 43 с. [Zakharova EYu. *Otsenka otnositel'nykh chastot i optimizatsiya metodov biokhimicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 44 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://earthpapers.net/otsenka-otnositelnyh-chastot-i-optimizatsiya-metodov-biohimicheskoy-i-molekulyarno-geneticheskoy-diagnostiki-nasledstvenn>. Ссылка активна на 12.12.2018.
21. Lampe C. Attenuated mucopolysaccharidosis: are you missing this debilitating condition? *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):401–402. doi: 10.1093/rheumatology/ker375.
22. Simonaro CM, Ge Y, Eliyahu E, et al. Involvement of the Toll-like receptor 4 pathway and use of TNF-alpha antagonists for treatment of the mucopolysaccharidoses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(1):222–227. doi: 10.1073/pnas.0912937107.
23. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidosis and other connective tissue diseases. *Am J Pathol*. 2008;172(1):112–122. doi: 10.2353/ajpath.2008.070564.
24. Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):196–202.
25. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7:18. doi: 10.1186/1546-0096-7-18.
26. Link B, de Camargo Pinto LL, Giugliani R, et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. *Orthop Rev (Pavia)*. 2010;2(2):e16. doi: 10.4081/or.2010.e16.
27. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):872–877. doi: 10.1080/08035250510031584.
28. Manger B. Rheumatological manifestations are key in the early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I. *Eur Musculoskelet Rev*. 2008;1–6.
29. Tylki-Szymańska A, De Meirleir L, Di Rocco M, et al. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1402–1408. doi: 10.1111/apa.14417.
30. da Rocha Siqueira TC, de Souza CF, Lompa P, et al. Screening for attenuated forms of mucopolysaccharidoses in patients with osteoarticular problems of unknown etiology. *JIMD Rep*. 2016;26:99–102. doi: 10.1007/8904_2015_484.
31. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4.
32. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, et al. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab*. 2013;108(3):172–177. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.12.010.
33. Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-year follow up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:69–75. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.08.007.
34. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, et al. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):4–17. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.003.
35. Brusius-Facchin AC, Rojas Malaga D, Leistner-Segal S, Giugliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(10):855–866. doi: 10.1080/14737159.2018.1523722.
36. Silience D, Waters K, Donaldson S, et al. Combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type VI. *JIMD Rep*. 2012;2:103–106. doi: 10.1007/8904_2011_56.
37. Aldenhoven M, van den Broek BT, Wynn RF, et al. Quality of life of Hurler syndrome patients after successful hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2017;1(24):2236–2242. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011387.
38. Eisengart JB, Jarnes J, Ahmed A, et al. Long-term cognitive and somatic outcomes of enzyme replacement therapy in untransplanted Hurler syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:64–68. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.07.012.
39. Yasuda E, Mackenzie W, Ruhnke K, et al. Long-term follow-up of post hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome: clinical, biochemical, and pathological improvements. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;2:65–76. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.12.006.
40. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184065. doi: 10.1371/journal.pone.0184065.
41. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub4.
42. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–240. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
43. Safary A, Akbarzadeh Khiavi M, Mousavi R, et al. Enzyme replacement therapies: what is the best option? *Bioimpacts*. 2018;8(3):153–157. doi: 10.15171/bi.2018.17.
44. Giugliani R, Giugliani L, de Oliveira Poswar F, et al. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha): an open label phase 1-2 trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):110. doi: 10.1186/s13023-018-0849-8.

DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1979

Л.В. Ольхова^{1, 2}, О.Г. Желудкова³, В.Е. Попов⁴, А.Н. Кисляков¹, Т.В. Басалай¹, С.В. Горбатов¹, Д.А. Скобеев¹, Н.И. Зелинская³¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Российская Федерация⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Экстраневральное метастазирование эпендимомы у детей: клинический случай

Контактная информация:

Ольхова Людмила Владимировна, врач детский онколог отделения клинической онкологии Морозовской детской клинической больницы; врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (495) 959-88-01, e-mail: rykova87@mail.ru

Статья поступила: 13.12.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Обоснование. Эпендимомы представляют собой группу опухолей глиального происхождения, обычно возникающих в области задней черепной ямки, реже — в боковых желудочках и спинном мозге. Чаще всего рецидивирование эпендимомы происходит в местах первичной локализации либо в центральной нервной системе. Метастазирование эпендимомы за пределы краниоспинальной системы происходит крайне редко. **Описание клинического случая.** Представлен клинический пример экстраневрального метастазирования в кости и костный мозг у пациентки в возрасте 10 лет с анапластической эпендимомой супратенториальной локализации после комплексной терапии. Проведен обзор опубликованных случаев развития экстраневрального метастазирования эпендимомы у детей. Предпринята попытка рассмотреть возможные факторы риска их развития. **Заключение.** Эпендимомные опухоли способны к экстраневральному метастазированию в костную и гематopoietическую системы. Продолженный рост и метастазирование обуславливают крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, экстраневральное метастазирование, эпендимома, дети, прогноз.

(Для цитирования: Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Попов В.Е., Кисляков А.Н., Басалай Т.В., Горбатов С.В., Скобеев Д.А., Зелинская Н.И. Экстраневральное метастазирование эпендимомы у детей: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 480–489. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1979)

480

Liudmila V. Olkhova^{1, 2}, Olga G. Zheludkova³, Vladimir E. Popov⁴, Alexey N. Kislyakov¹, Timur M. Basalay¹, Svetlana V. Gorbatyh¹, Dmitry A. Skobeev¹, Natalya I. Zelinskaya³

¹ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation² Russian Children's Clinical Hospital of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation³ Russian Scientific Centre for X-ray Radiology, Moscow, Russian Federation⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Extraneural Metastasis of Ependymoma in Children: A Clinical Case

Background. Ependymomas are a group of glial tumours, usually occurring in the posterior cranial fossa, less often — in the lateral ventricles and spinal cord. Most often, the recurrence of ependymomas occurs in primary sites, or in the central nervous system (CNS). Ependymoma metastasis beyond the craniospinal system occurs rarely if ever. **Description of a Clinical Case.** A clinical example of extraneural metastasis to the bones and bone marrow in a 10-year-old patient with supratentorial anaplastic ependymoma after complex therapy has been presented. A review of published cases of the development of extraneural ependymoma metastasis in children has been presented. An attempt was made to consider possible risk factors for their development.

Conclusion. Ependymal tumours are capable of extraneural metastasis to the bone and hematopoietic systems. Continued growth and metastasis lead to extremely unfavourable prognosis for the disease.

Key words: clinical case, extraneural metastasis, ependymoma, children, prognosis.

(For citation: Olkhova Liudmila V., Zheludkova Olga G., Popov Vladimir E., Kislyakov Alexey N., Basalay Timur M., Gorbatyh Svetlana V., Skobeev Dmitry A., Zelinskaya Natalya I. Extraneural Metastasis of Ependymoma in Children: A Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (6): 480–489. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1979)

ОБОСНОВАНИЕ

Эпендимомы — это опухоли глиального происхождения, обычно возникающие в области задней черепной ямки, реже — в боковых желудочках и спинном мозге [1, 2]. Это третья по распространенности в педиатрической практике опухоль центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4], доля которой в общей структуре опухолей данной локализации составляет 8–10% [1, 5]. Эпендимомы представляют гетерогенную группу опухолей с разными иммуногистохимическими характеристиками, результатами лечения и прогнозом. Они часто рецидивируют в местах первичной локализации [6]. Также общим для этих опухолей является лептоменингеальное распространение в другие отделы ЦНС через цереброспинальную жидкость [2]. Частота рецидивов у детей достигает 74% (половина — локальный рецидив) в среднем в течение двух лет от момента постановки диагноза [6]. Крайне редким является развитие экстракраниальных метастазов эпендимомы, частота которых составляет 3,7% всех случаев развития экстракраниальных метастазов [7]. Описаны случаи развития экстракраниальных метастазов в легкие, плевру, печень, кости, лимфатические узлы, кожу и мягкие ткани. Метастазирование в кости и костный мозг описано только в нескольких наблюдениях (табл.).

Представляем описание крайне редкого клинического случая анапластической эпендимомы супратенториальной локализации с развитием экстракраниального метастазирования в кости скелета и костный мозг. Данная клиническая демонстрация подтверждает способность эпендимарных опухолей к экстракраниальному метастазированию, определяющему крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Представлен клинический пример пациентки Б., 10 лет. Из анамнеза известно, что девочка больна с мая 2013 г., когда появились приступы судорог в правых конечностях (преимущественно в руке), головная боль с тошнотой, атаксия при ходьбе. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 08.07.2013, выявлено объемное образование левой теменной области. По данным энцефалографии выявлена эпилептическая активность. 12.07.2013 в Национальном центре педиатрии и детской хирургии города Бишкека (Киргизия) выполнена операция — открытая биопсия опухоли левой теменной области. По данным МРТ головного мозга от 30.07.2013 выявлена зона неоднородного сигнала с имбицией кровью размерами 38×30×35 мм. Выполнен пересмотр гистологических препаратов в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (Москва). Заключение (от 05.08.2013): «Анапластическая эпендимома, WHO grade III».

Физикальная диагностика

При первичном поступлении в федеральный центр 12.08.2013 по инициативе родителей: при осмотре не лихорадит, жалобы на сильную головную боль, рво-

ту. Кожа бледная, чистая. Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: девочка в сознании, преимущественно лежит, вялая. Контактна, ориентирована, на осмотр реагирует вяло. В течение дня — приступы сильной головной боли с тошнотой и рвотой. По черепным нервам: I пара — обоняние без изменений; II пара — острота зрения не нарушена; III, IV, VI пары — глазные щели S = D, зрачки округлой формы, фотореакция прямая и сосудистая; V пара — нижняя челюсть по средней линии, движения нижней челюсти не ограничены; VII пара — нарушение функции мимических мышц, сглажена носогубная складка справа; VIII пара — слух ориентировочно не нарушен, нистагма нет; IX и X пары — глотание и фонация не нарушены, глоточный и небный рефлексы удовлетворительные; XI пара — напряжений в трапециевидной и грудинно-ключично-сосцевидной мышцах нет; XII пара — девиации языка нет, атрофии мышц языка и фасцикуляций нет. В двигательнорефлекторной сфере: атаксичная походка. Правосторонний гемипарез до 2 баллов: движения в полном объеме в условиях разгрузки (в соответствии с апробированной шестибальной шкалой «Оценка мышечной силы» [21].

Предварительный диагноз

C71.8 Анапластическая эпендимома левой лобно-теменной области. Состояние после резекции опухоли в июле 2013 г. Симптоматическая эпилепсия.

Диагностические процедуры

МРТ головного мозга нативно и с контрастным усилением от 13.08.2013 (здесь и далее: МРТ-исследования выполнены в Морозовской ДГКБ, Москва): в лобной и теменной доле левого полушария выявляется обширное опухолевое образование неоднородной структуры за счет включений очагов кровоизлияния с вовлечением кортикальных отделов и окруженное зоной перифокального отека, размерами 80×50×60 мм. Заключение: «МР-картина продолженного роста объемного образования левой лобно-теменной области с признаками перенесенного кровоизлияния».

МРТ головного и спинного мозга нативно и с контрастным усилением от 20.08.2013 (рис. 1): в левой лобно-теменной области определяется постоперационная кистозная полость с четкими неровными контурами, имеющая неоднородный МР-сигнал от содержимого, вероятно, за счет наличия геморрагического компонента; по контурам полости определяется неоднородно повышенный МР-сигнал (обусловленный геморрагическим пропитыванием) размерами 7,8×4,8×5,0 см, также отмечается невыраженный перифокальный отек прилежащих отделов вещества мозга. После внутривенного введения контрастного вещества отмечается выраженное повышение интенсивности МР-сигнала от твердой мозговой оболочки на уровне операционного доступа. Также на фоне геморрагического пропитывания контуров кистозной полости нельзя исключить патологического накопления

Таблица. Анализ клинических примеров экстракраниальных метастазов эпендимомы (по данным PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; период публикации: 1963–2014 гг.)
Table. Analysis of the clinical cases of extraneural ependymoma metastases (according to PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; publication period: 1963–2014)

Автор, год издания	Возраст, лет	Пол	Гистологический вариант	Число операций	Число курсов ЛТ	Число линий ПХТ	Статус первичной опухоли	Срок выявления ЭНМ, мес	Локализация ЭНМ	ОВ, мес
Glasauer F, 1963 [8]	2,5	М	АЭ	3	1	Нет	Прогрессия	15	Л, С, ЛУ (внутригрудные)	15
Duffner P, 1981 [9]	9	Ж	АЭ	3	1	1	Прогрессия	45	ПЛ, Д, К, ЛУ (внутригрудные)	45
Morris D, 1983 [10]	10	Ж	Э	5	2	4	Прогрессия	60	Л, К (правое бедро)	144
Campbell A, 1984 [11]	2,5	М	АЭ	1	1	Нет	Прогрессия	7	Л, С, ЛУ (внутригрудные)	7
Dunst J, 1987 [12]	2	Ж	АЭ	4	4	Нет	Прогрессия	51	Шейные ЛУ	56
Newton H, 1992 [13]	3	М	АЭ	1 + ВПШ	2	4	Стабилизация	35	ИП, внутригрудные ЛУ	нд
	3	Ж	Э	2	2	1	Прогрессия	40	Л, П, К (позвоночник), Д, ЛУ (подмышечные и внутригрудные)	41
	3,5	М	АЭ	3	1	1	Прогрессия	15	Л, С, П, ЛУ (внутригрудные)	17
	16	М	МПЭ	3 + ВПШ	1	1	Прогрессия	288	ИП	290
Graf M, 1999 [14]	15	М	МПЭ	2	1	1	Прогрессия	432	Л, ПЛ, П, ЛУ (грудные и внутрибрюшинные)	480
Kinoshita M, 2004 [15]	11	Ж	АЭ	16	5	6	Прогрессия	15	ЛУ (шейные)	84 (жива)
Varan A, 2006 [16]	нд	М	Э	1	1	1	Прогрессия	16,2	П	16,2
Kumar P, 2007 [17]	10	М	АЭ	3	2	2	Прогрессия	108	ПЖК, ЛУ	120
Hussain M, 2010 [2]	6	Ж	АЭ	4	2	3	Стабилизация	70	К (позвонки, ребра, череп, таз, предплечье)	72
Payet M, 2012 [18]	12	М	АЭ	2	1	2	Прогрессия	25	ПЛ, К (множественные)	30
Fischer C, 2012 [19]	6	Ж	АЭ	3	1	1	Прогрессия	27	П, Л, ЛУ, К (позвонки)	36
Alzahrani, 2014 [20]	7	М	АЭ	2 + ВПШ	2	1	Прогрессия	60	Л	70

Примечание. АЭ — анапластическая эпендимома, Э — эпендимома, МПЭ — миксоапилярная эпендимома, ЭНМ — экстракраниальные метастазы, ЛТ — лучевая терапия, ПХТ — полихимиотерапия, ВПШ — вентрикулоперитонеальное шунтирование, Л — легкие, ПЛ — плевра, П — печень, К — кости, Д — диафрагма, ЛУ — лимфатические узлы, ИП — интраперитонеальные метастазы, С — средостение, ПЖК — кожа и подкожная жировая клетчатка, ОВ — общая выживаемость, нд — нет данных (на момент публикации пациент был жив).
Note. AE — anaplastic ependymoma, E — ependymoma, MPE — mucorapillary ependymoma, ENM — extraneural metastases, RT — radiation therapy, PChT — polychemotherapy, VPS — lymph nodes, IPM — intraperitoneal metastases, M — mediastinum, ST — skin and subcutaneous tissue, OS — overall survival, N/A — not available (the patient was alive at the time of publication).

парамагнетика на данном уровне. Признаков метастатического поражения спинного мозга не выявлено.

Цитологическое исследование люмбального ликвора от 23.08.2013: опухолевые клетки не найдены. Цитологическое исследование выполнено после дообследования пациентки (МРТ всех отделов ЦНС нативно и с контрастным усилением с целью исключения метастатического процесса по ликворным путям).

МРТ головного мозга нативно и с контрастным усилением от 19.03.2014 и 16.05.2014: картина без динамики; в левом полушарии головного мозга, преимущественно в теменной доле, сохраняется обширная постманипуляционная ликворная полость; обширная зона глиозных изменений, распространяющаяся до лобной и затылочной долей, общими размерами 40×46 мм. МР-данных за опухолевую патологию не получено.

МРТ спинного мозга нативно и с контрастным усилением от 03.06.2014 (рис. 2): выявлено метастатическое поражение тел шейных, грудных и поясничных позвонков (общее количество 12), имеющих как очаговый, так и диффузный характер, с участками лакунарного накопления парамагнетика на постконтрастной фазе в структуре метастатического узла. Идентичные очаги поражения выявлены в крестце и подвздошных костях.

Компьютерная томография (КТ) позвоночника и костей таза от 05.06.2014: подозрение на метастазирование в тела позвонков шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, кости таза.

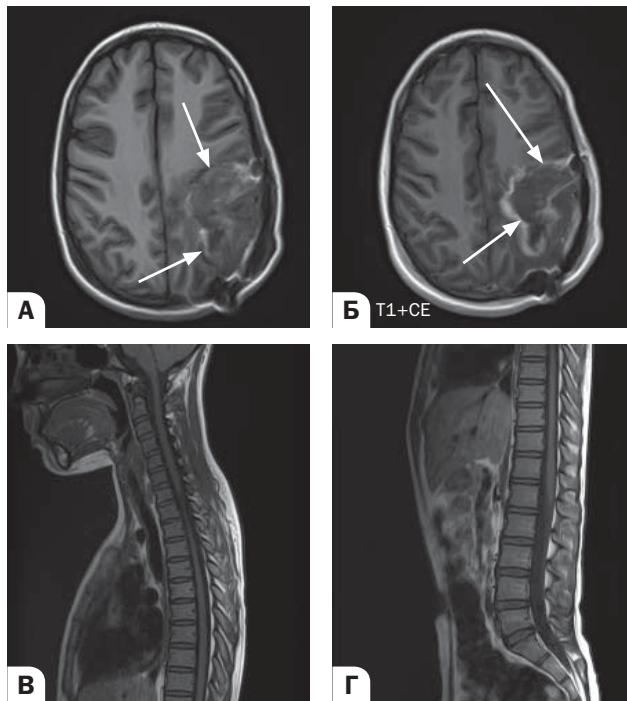
В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению опухолей головного и спинного мозга [3] все нижеперечисленные исследования были выполнены при появлении подозрений на экстракраниальное метастазирование эпендимомы после комплексного лечения:

- КТ органов грудной клетки от 05.06.2014: признаков патологических изменений воспалительного характера в легких не выявлено;
- КТ головного мозга, орбит, костей черепа и головного мозга нативно и с контрастным усилением от 16.06.2014: признаки опухолевого роста в левой лобно-теменной области с распространением на мозолистое тело и контрлатеральное полушарие. КТ-данных за наличие деструктивных изменений в костях черепа не получено;
- КТ плечевых суставов и ключиц от 16.06.2014: на серии КТ отмечается диффузное повышение плотности головки и верхней трети губчатого вещества плечевой кости слева;
- остеосцинтиграфия от 10.06.2014: выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата в левой теменной кости, головке левой плечевой кости, телах позвонков 3-го шейного, 11-го грудного, 2–5-го поясничных позвонков (рис. 3);
- миелограмма от 20.06.2014: поражение костного мозга, 35% опухолевых клеток;
- трепанобиопсия плечевой кости от 20.06.2018: метастатическое поражение клетками эпендимомы (рис. 4; в, г).

Клинический диагноз

Основной диагноз. Анапластическая эпендимома левой лобно-теменной области. Состояние после резек-

Рис. 1. Пациентка Б., 10 лет: МРТ головного (А, Б) и спинного (В, Г) мозга нативно и с контрастным усилением (от 20.08.2013)
Fig. 1. Patient B.'s MRI of the brain (A, B) and spinal cord (C, D) natively and with contrast enhancement as of Aug 20, 2013



Примечание. Состояние после субтотального удаления опухоли от 14.08.2013. В зоне оперативного вмешательства определяется дефект, имеющий неоднородный МР-сигнал за счет наличия геморрагического компонента (А, указано стрелками). После внутривенного контрастирования отмечается выраженное накопление парамагнетика по контуру резекции (Б, указано стрелками), на фоне которого нельзя исключить наличие остаточной опухоли. Признаков метастазирования опухоли в спинном мозге не выявлено (В, Г).

Note. The condition after subtotal removal of the tumour as of Aug 14, 2013. In the area of surgical intervention there is a defect with a heterogeneous MR signal due to the presence of a hemorrhagic component (A). After IV contrasting, a marked accumulation of the paramagnet along the resection contour (B) is noted, against the presence of a residual tumour cannot be ruled out. Signs of tumour metastasis in the spinal cord are not detected (C, D).

ции опухоли (июль 2013 г.). Прогрессирование болезни: продолженный рост опухоли. Состояние после повторной резекции опухоли (август 2013 г.), химиолучевой терапии (август 2013–май 2014 г.). Прогрессия на фоне терапии темозоломидом, продолженный рост опухоли, метастазирование в тела позвонков шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, кости таза, костный мозг.

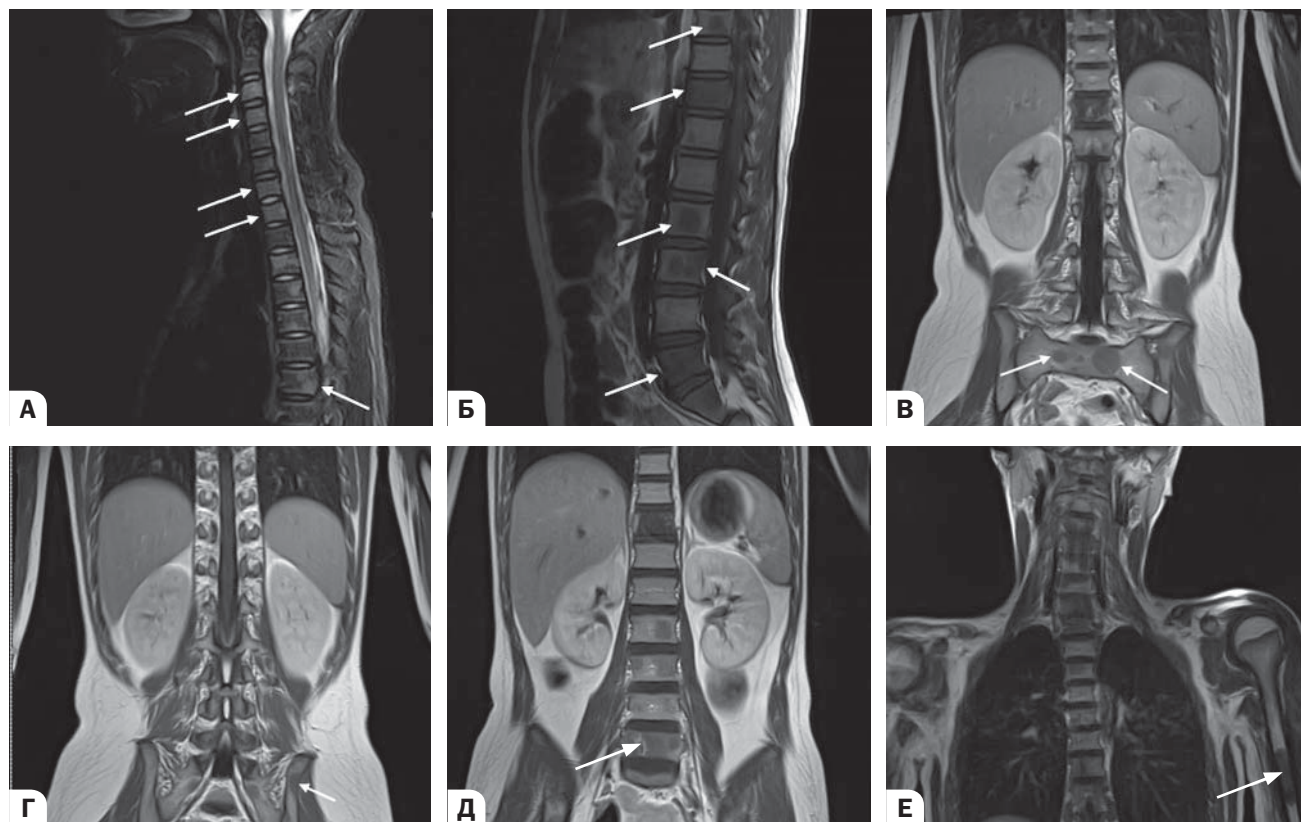
Сопутствующий диагноз. Правосторонний спастический гемипарез. Симптоматическая височная эпилепсия.

Дифференциальная диагностика

Проводился дифференциальный диагноз выявленных очаговых изменений костей скелета с туберкулезом позвоночника (диагноз исключения). С этой целью были выполнены КТ грудной клетки (очаговых изменений в легких не выявлено) и туберкулиновые пробы (проба Манту и Диаскинтест отрицательны). Больная проконсультирована фтизиатром, которым отмечено, что, вероятнее всего, имеет место метастатический процесс в позвоноч-

Рис. 2. Пациентка Б., 10 лет: МРТ спинного мозга нативно и с контрастным усилением (от 03.06.2014)

Fig. 2. Patient B.'s MRI of the spinal cord natively and with contrast enhancement as of Jun 3, 2014

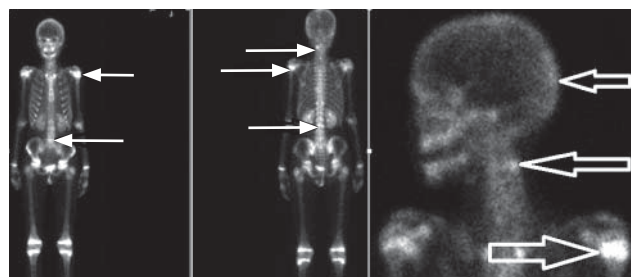


Примечание. Данные МР-изображения демонстрируют метастатическое поражение тел шейных, грудных, поясничных позвонков, крестца и подвздошных костей, как диффузного так и очагового характера (указано стрелками на изображениях А, Б, В, Г). Поражение костного мозга имеет гипоинтенсивный сигнал на T₁-взвешенных изображениях, с инверсией сигнала на последовательностях с жироподавлением. На постконтрастных сериях в некоторых очагах отмечается локальное накопление парамагнетика (изображение Д, стрелка). В диафизе левой плечевой кости определяется гипоинтенсивная на T₁-ВИ зона перестройки костного мозга с четким контуром без нарушения целостности кортикальной пластинки (mts) (изображение Е, стрелка).
Note. These MR images show metastatic lesions of the bodies of the cervical, thoracic, lumbar vertebrae, sacrum and iliac bones, both of diffuse and focal nature (white arrows — Figures A, B, C, D). Bone marrow affection has a hypointense signal on T₁-weighted images, with signal inversion on sequences with fat suppression. On post-contrast series, a local accumulation of the paramagnet is noted in some foci (blue arrow — Figure D). In the left humeral shaft there is a T₁-W₁ hypointensive area of bone marrow rearrangement with a clear contour without disturbing the integrity of the cortical plate (mts) — Figure F.

нике и костях таза. Рекомендовано проведение сцинтиграфии костей скелета, затем — решение вопроса о проведении трепанобиопсии.

Рис. 3. Пациентка Б., 10 лет: остеосцинтиграфия (от 10.06.2014)

Fig. 3. Osteoscintigraphy of Patient B



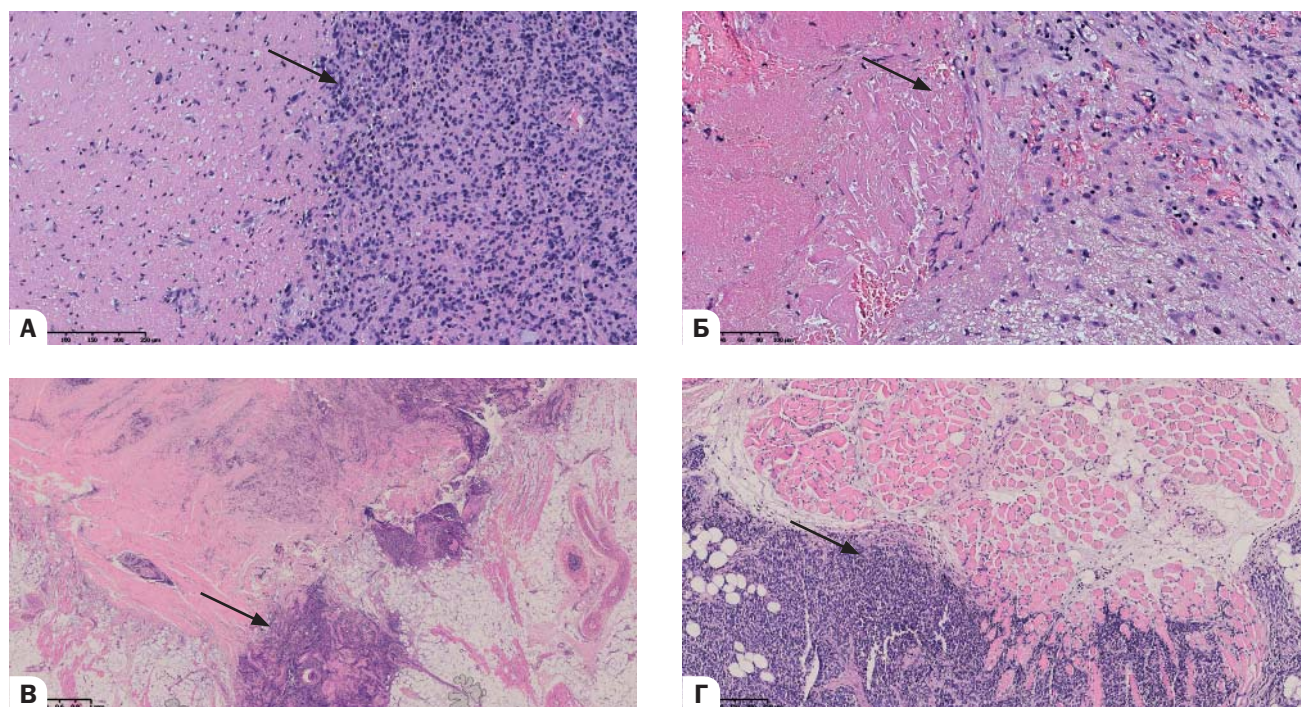
Примечание. Визуализируется патологическое накопление радиофармпрепарата в левой теменной кости, головке левой плечевой кости, телах позвонков 3-го шейного, 11-го грудного, 2–5-го поясничных позвонков (стрелки).
Note. A pathological accumulation of the radiopharmaceutical agent in the left parietal bone, left humeral head, vertebral bodies of the C3, T11, L1–L5 vertebrae is visualized.

Медицинские вмешательства

14.08.2013 в Морозовской ДГКБ выполнена операция — повторное удаление опухоли левой лобно-теменной области.

Протокол операции. Разрез мягких тканей по старому рубцу с откидыванием кожно-апоневротического лоскута к уху. По центру разреза сверху по направлению к сагитальному синусу выполнен разрез длиной 3 см, лоскуты отодвинуты в стороны. С помощью микробура сформирован костный лоскут размером 5×5 см. Кверху от трепанационного окна после первой операции сформирован второй лоскут 15×50 мм. Твердая мозговая оболочка (ТМО) напряжена, резко утолщена в центральных отделах, пульсация ее ослаблена. Под микрохирургическим контролем ТМО вскрыта крестообразно. Отмечено прорастание ТМО рубцовой и опухолевой тканями; визуализирована опухолевая ткань темно-вишневого цвета, местами плотная, богато васкуляризованная, которая несколькими тяжами распространялась к рогу левого бокового желудочка и сосудистому венозному треугольнику. Тупо, остро, с помощью электрокоагуляции и ультразвуковой деструкции

Рис. 4. Пациентка Б., 10 лет: гистологические препараты опухолевой ткани после трепанобиопсии плечевой кости от 20.06.2018
Fig. 4. Histological specimens of the tumour tissue of Patient B. Hematoxylin-eosin stain



Примечание. Первичный материал представлен высококлеточной опухолевой тканью, относительно отграниченной от резидуальной глиальной ткани. Цитологический субстрат мономорфный, представлен опухолевыми клетками среднего размера со средним количеством цитоплазмы (А, стрелка); гистологическая картина первичной опухоли с некрозами (Б, стрелка); экстраневральные метастазы (В, Г, стрелки) с инфильтративным опухолевым ростом в мышечную и жировую ткани представлены клетками, имеющими аналогичные цитологические характеристики в сравнении с таковыми в гистологических препаратах первичной опухоли. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$.

Note. The initial material is represented by high-cell tumour tissue, relatively delimited from residual glial tissue. The cytological substrate is monomorphic, represented by medium-sized tumour cells with an average amount of cytoplasm (A); histological picture of the primary tumour with necrosis (B); extraneural metastases (C) (D) with infiltrative tumour growth in muscle and adipose tissue, represented by cells with similar cytological characteristics in comparison with those in the histological specimens of the primary tumour.

по границе со здоровым мозговым веществом опухолевая ткань удалена totally в пределах здоровых тканей, образовалась полость $55 \times 65 \times 45$ мм. ТМО ушита наводящими швами и герметизирована с применением искусственной оболочки $2,5 \times 2,5$ см в передних отделах. Костные лоскуты уложены на место и фиксированы между собой, к лобной и теменным костям. Послойные швы на рану.

Гистологическое заключение. Опухолевая ткань отграничена от ткани мозга, богато васкуляризирована, в ней отмечаются признаки микрососудистой пролиферации. В ткани опухоли наблюдается значительное число географических некрозов с псевдопалисадной окантовкой. Местами неопластические клетки формируют периваскулярные псевдорозетки, выполненные их отростками, перпендикулярно направленными к стенке сосудов. Опухолевые клетки относительно мономорфны, среднего размера, со средним количеством бледной или оптически пустой цитоплазмы и практически не определяемыми клеточными границами. Базофильные ядра округлой, овоидной, реже полигональной и неправильной формы; организация хроматина тонкодисперсная или мелкоглыбчатая, ядрышки не визуализируются. Встречаются единичные крупные элементы с анаплазированными ядрами. Митотическая активность очень высока: в одном поле зрения при увеличении 400 может насчитываться

до 4–5 фигур митозов; кроме того, наблюдаются и апоптотические тельца. Иммуногистохимическое исследование показало фокальную экспрессию клетками опухоли GFAP, преимущественно в периваскулярных регионах. Экспрессия INI1 сохранена. Слабая фокальная экспрессия p53. Реакция с антителами к нейрофиламенту (neurofilament), синаптофизину (synaptophysin), хромогранину А (chromogranin A) получена в резидуальной ткани мозга. Клетки опухоли негативны в реакциях с антителами к панцитокератину (pancytokeratin; AE1/AE3), EMA, CD34, EGFR, CD99, SMA. Пролiferативный индекс, определяемый по уровню экспрессии Ki-67, составляет 30–40%. Заключение: Анапластическая эпендимомма, WHO grade III (см. рис. 4).

С 29.08.2013 по 08.10.2013 в Российском научном центре рентгенорадиологии (Москва) пациентка получила локальную лучевую терапию (аппарат Varian True Beam; Varian Medical Systems Inc., США) тормозным излучением (6, 18 MB) под контролем компьютерной томографии в коническом пучке СВСТ (Iterative Cone Beam CT) в режиме классического фракционирования, разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой 55 Гр. Параллельно получала монокимиотерапию винкристином в дозе $1,5 \text{ мг/м}^2$ еженедельно, всего 5 введений [3].

По данным ПЭТ-КТ (позитронная эмиссионная томография + КТ) и МРТ (исследования выполнены в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург), после проведения химиолучевой терапии сохранялась остаточная опухоль по контуру операционной полости. Затем с ноября 2013 г. по май 2014 г. проведено 7 курсов монокимиотерапии темозоломидом перорально из расчета 150 мг/м^2 в течение 5 сут: лечение пациентки переносила удовлетворительно. Контрольные обследования свидетельствовали о стабилизации болезни. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению опухолей головного и спинного мозга [3], под стабилизацией болезни следует понимать уменьшение размеров первичного очага опухоли или любого из метастазов на КТ/МРТ-снимках менее чем на 50%, при этом неврологический статус стабильный либо с положительной динамикой. Результаты контрольных обследований (МРТ головного и спинного мозга) изложены в разделе «Диагностические исследования».

Динамика и исходы

По данным комплексного исследования в июле 2013 г. метастазирования в пределах центральной нервной системы не выявлено (МРТ головного и спинного мозга, исследование люмбального ликвора). Пациентка получала химиолучевую терапию.

С 01.06.2014 отмечалось ухудшение состояния пациентки: выраженный болевой синдром в поясничной области, нарастающий по интенсивности, не купируемый введением анальгетиков (метамизол натрия, ибупрофен). По данным комплексного обследования (МРТ спинного мозга; КТ позвоночника и костей таза, легких, головного мозга, орбит, костей черепа и головного мозга, плечевых суставов и ключиц нативно и с контрастным усилением; остеосцинтиграфия, костно-мозговая пункция, трепанобиопсия плечевой кости) выявлено прогрессирование болезни: продолженный рост опухоли, метастазирование в тела 12 позвонков шейного, грудного и поясничного отделов, кости таза, костный мозг. По решению консилиума (от 22.06.2014), созванного в Морозовской ДГКБ, с учетом тяжести состояния больной, проведенного объема лечения, гистологического диагноза, распространенности опухолевого процесса ребенок признан

инкурабельным; проводилась симптоматическая терапия. Летальный исход констатирован 31.07.2014 — через 2 мес от момента выявления экстракраниального метастазирования и через 12 мес от манифестации заболевания.

Прогноз

В отношении опухолей эпэндимарного происхождения общая выживаемость зависит в том числе от гистологического варианта, объема проведенного лечения и локализации/распространенности выявленных метастатических очагов. При выявлении экстракраниального метастазирования опухолей головного мозга прогноз для жизни пациента неблагоприятный. С учетом объемов предшествующего лечения пациентов (сочетания хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов) возможности выбора куративных опций для терапии рецидивов заболевания в виде экстракраниального метастазирования часто ограничены. В данном клиническом наблюдении общая выживаемость составила 12 мес.

Временная шкала для пациентки Б., 10 лет, представлена на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпэндимомы — это опухоль, развивающаяся из клеток, выстилающих стенки мозговых желудочков и центрального канала позвоночника. Эпэндимомы составляют 8–10% всех опухолей ЦНС у детей, занимая 3-е место после медуллобластомы/примитивных нейроэктодермальных опухолей и астроцитом различной степени дифференцировки [1, 5]. Пик заболеваемости эпэндимомы у детей попадает на возрастную группу 0–4 года (5,2 случая на 1 млн детского населения) [22], снижается до 1,5 на 1 млн в возрасте 5–14 лет и до 0,9 случаев на 1 млн детского населения в группе 15–19 лет [22]. Данная группа опухолей встречается в два раза чаще у мальчиков, чем у девочек [22]. У детей в 90% случаев эпэндимомы — это интракраниальные опухоли, из которых 60–70% развиваются в задней черепной ямке, наиболее часто в IV желудочке, реже в боковых желудочках (20–25%) [1, 22, 23]. В 10% случаев эпэндимомы обнаруживаются в спинном мозге [23].

В соответствии с гистологической классификацией, предложенной Всемирной организацией здравоохране-

Рис. 5. Пациентка Б., 10 лет: хронология течения болезни, ключевые события
Fig. 5. Patient B.: Chronology of the disease course, key events



ния в 2016 г., выделяются следующие варианты эпендимом [4]:

- субэпендимомы;
- миксопапиллярная эпендимомы;
- эпендимомы папиллярная, светлоклеточная, танцитарная, RELA fusion-позитивная;
- анапластическая эпендимомы.

Эпендимомы, включая анапластический вариант, часто рецидивируют в местах первичной локализации. Также общим для этих опухолей является лептоменингеальное распространение в другие отделы ЦНС через цереброспинальную жидкость [2]. Крайне редким, необычным вариантом течения эпендимом является развитие экстракраниальных метастазов, то есть распространение вне ЦНС, истинная частота которых в настоящее время остается неизвестной. По данным С. Rickert, из 245 опубликованных случаев экстракраниальных метастазов у детей в возрасте до 18 лет на эпендимомы приходится 9, что составляет 3,7% [7].

Впервые развитие экстракраниальных метастазов эпендимомы было описано в 1955 г. L. Weiss [24] у молодого мужчины с опухолью спинного мозга (конского хвоста), у которого были диагностированы множественные экстракраниальные метастазы в кости скелета, лимфатические узлы, печень, легкие и почечные лоханки. L. Weiss [24] предложил четыре критерия для однозначного определения экстракраниальных метастазов опухолей ЦНС: должны присутствовать характеристики опухоли ЦНС (1); манифестация опухоли ЦНС должна произойти ранее выявления метастатических очагов (2); прочие первичные опухоли должны быть исключены по результатам аутопсии (3); опухоль ЦНС и метастазы должны быть гистологически идентичными (4). Впоследствии достижения в области иммуногистохимии значительно облегчили идентификацию и определение характеристик первичной опухоли и метастатических очагов, исключая тем самым существование других вторичных опухолей и необходимость использования всех четырех критериев.

Существует несколько теорий, которые пытаются объяснить редкость развития экстракраниального метастазирования. Одна из теорий, предложенная R. Willis еще в 1974 г., положила начало изучению данного патологического процесса, в том числе и в эксперименте [25]. R. Willis полагал, что отсутствие лимфатических сосудов в ЦНС и быстрый экспансивный рост злокачественных опухолей, в результате которого происходит сдавление кровеносных сосудов, лишают клетки опухоли возможности лимфогенного и гематогенного распространения вне пределов ЦНС. Еще одной причиной редкого экстракраниального метастазирования он считал недостаточность времени для развития и манифестации метастазов вне ЦНС вследствие низкой выживаемости больных с церебральными новообразованиями. По мнению R. Willis, нейроглиальные элементы не способны к росту вне пределов краниоспинальной системы [25].

Другие исследования опровергают большинство постулатов данной теории. Было доказано, например, что ликвор дренируется в лимфатическую систему: имеются многочисленные наблюдения гематогенного распространения экстракраниальных метастазов [26]. H. Zimmerman

в 1957 г. описал способность клеток нейронального происхождения к экстракраниальному росту. Путем инъекции клеток глиомы в каудальную вену у мышей он продемонстрировал развитие экстракраниальных метастазов в плевральной и перитонеальных полостях [27].

Необходимо подчеркнуть, что одной из общих закономерностей развития экстракраниальных метастазов является то, что подавляющее большинство метастазов данного типа отмечается после выполнения оперативных вмешательств на первичном опухолевом очаге, чаще неоднократных. При удалении первичной опухоли происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что обуславливает возможное гематогенное распространение опухолевых клеток за пределы краниоспинальной системы [13, 25, 26]. Трепанация и интраоперационное рассечение мозговых оболочек также провоцируют инвазию опухолевых клеток в прилежащие к зоне операции кости и мягкие ткани, вследствие чего становится возможным развитие экстракраниальных метастазов в области послеоперационных рубцов [26]. Описан единичный случай выявления экстракраниальных метастазов в момент постановки диагноза без выполнения оперативного вмешательства [13]. Также возможной причиной относительного роста частоты экстракраниальных метастазов в последнее время является увеличение общей выживаемости и продолжительности жизни пациентов благодаря интенсивным комплексным схемам противоопухолевой терапии [9, 26].

Отдельно стоит отметить метастазирование опухолевых клеток по ходу шунтирующих систем с током цереброспинальной жидкости, которое является известным и доказанным фактом. По мнению ряда авторов [13, 23], данный механизм экстракраниального метастазирования следует выделить в отдельную группу в связи с тем, что эти случаи относятся к экстракраниальным метастазам лишь по форме, в действительности же имеет место «ятрогенное» вовлечение искусственных ликворопроводящих путей [26].

Следует акцентировать внимание на том, что диагностика экстракраниального метастазирования иногда затруднена. В случаях, если больной находится в тяжелом состоянии, с признаками нарушения сознания, либо по возрасту не может четко сформулировать жалобы, то своевременно диагностировать данный патологический процесс затруднительно с учетом его редкости. У пациентов, как правило, появляются новые жалобы и симптомы, связанные с поражением того или иного органа в зависимости от локализации поражения. К примеру, пациенты с поражением костей предъявляют жалобы на боли в костях, суставах, позвоночнике, а при рентгенологическом исследовании у них могут выявляться деструктивные костные изменения [9, 10, 13]. В настоящее время диагностику данного состояния технически легче проводить с учетом внедрения современных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография), особенно при соблюдении определенной настороженности в отношении потенциального метастазирования любых новообразований, в том числе и эпендимарного ряда.

Большинство авторов сообщают о единичных случаях развития этого патологического процесса. Так, A. Varan и соавт. [16] проанализировали 1011 случаев опухолей ЦНС и только 10 (0,99%) из них имели экстракраниальные метастазы, 6 из которых были представлены медуллобластомой и только один — эпендимомой. Наибольшее число случаев экстракраниального метастазирования эпендимом представлено в работе Н. Newton [13]: из 81 случая эпендимом только у 5 пациентов (четверо из которых дети) отмечались экстракраниальные метастазы. Напротив, по данным В. De и соавт. [6], среди 82 детей с первичным диагнозом «эпендимома» в 74% случаев отмечен рецидив заболевания, в том числе локальный (67%), отдаленные метастазы (23%), но ни одного случая развития экстракраниального метастазирования.

В табл. представлено описание 17 случаев экстракраниального метастазирования эпендимом у детей. Показано, что эпендимомы в детском возрасте чаще метастазируют вне ЦНС в лимфатические узлы (65%), легкие (47%), кости (35%) и печень (29%), реже в средостение и плевру (по 17%), интраперитонеально (12%). Все случаи развития экстракраниальных метастазов в брюшной полости и по брюшине были связаны с постановкой вентрикулоперитонеальной шунтирующей системы [13]. В большинстве случаев (88%) развитие экстракраниального метастазирования сочеталось с локальным рецидивом заболевания (аналогично описанному нами клиническому случаю). Средний возраст пациентов составил 7,5 лет (от 2 до 16 лет). По гендерному составу преобладают мальчики (в 59% случаев). Среди гистологических вариантов преобладал анапластический — 70% случаев. Все пациенты перенесли оперативное вмешательство на первичном очаге, при этом количество операций варьировало от 1 до 16 (в среднем 4). Лучевая терапия также проводилась во всех представленных клинических случаях, а химиолучевую терапию получали лишь 82% пациентов. Средний срок выявления очагов экстракраниального метастазирования составил 77 мес (от 7 до 432), при этом более отсроченное развитие метастазов отмечается у пациентов с миксопапиллярным вариантом опухоли. Средняя общая выживаемость составила 95 мес (от 7 до 480). Четкой корреляции между гистологическим вариантом эпендимомы и локализацией выявленных экстракраниальных метастатических очагов не отмечено. В качестве куративных опций при выявлении экстракраниальных метастазов чаще использовалась полихимио- и лучевая терапия.

Наши данные по презентации пациентки с анапластической эпендимомой соответствуют полученным данным в части совпадения локального рецидива опухолевого процесса с экстракраниальным метастазированием. Данное наблюдение с метастазами в кости и костный мозг относится к довольно редкому, по сравнению с другими органами и системами, месту распространения опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий потенциал к диссеминации и агрессивная гистобиологическая природа, характерная для боль-

шинства злокачественных опухолей, нарушение гематоэнцефалического барьера, отсутствие герметичности мозговых оболочек после неоднократных оперативных вмешательств, снижение иммунного статуса играют первостепенную роль в развитии экстракраниального метастазирования и определяются в разной степени у всех больных с экстракраниальными метастазами. В качестве потенциального фактора риска системного распространения заболевания могут служить ликворошунтирующие операции, выполняемые у подавляющего большинства первичных больных.

При появлении неврологических симптомов, не характерных для данной локализации опухоли головного или спинного мозга, или соматических симптомов у пациентов с опухолями ЦНС необходимо исключать развитие опухолевой диссеминации, в том числе и за пределы краниоспинальной системы. Малое число наблюдений, неоднородность патогенеза, широкое разнообразие клинических проявлений, трудность их интерпретации служат причиной отсутствия единых взглядов в отношении диагностики пациентов с экстракраниальными метастазами эпендимомы. Представленный клинический случай подтверждает способность эпендимарных опухолей к экстракраниальному метастазированию, определяющему крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента (законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 20.06.2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л. В. Ольхова

<https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

О. Г. Желудкова

<https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

В. Е. Попов

<https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>

Т. В. Басалай

<https://orcid.org/0000-0003-0400-938X>

Д. А. Скобеев

<https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

С. В. Горбатов

<https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г., Самоchatova Е.В. *Практическое руководство по детским болезням*. — М.: Медпрактика; 2004. — С. 602–634. [Kokolina VF, Romyantsev AG, Samochatova EV. *Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam*. Moscow: Medpraktika; 2004. pp. 602–634. (In Russ).]
2. Hussain M, Mallucci C, Abernethy L, et al. Anaplastic ependymoma with sclerotic bone metastases. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(6):1204–1206. doi: 10.1002/pbc.22604.
3. Опухоли головного и спинного мозга у детей. Клинические рекомендации [интернет]. Российское общество детских онкологов (РОДО); 2017 [доступ от 21.03.2012]. [Opuholi golovnogo i spinnogo mozga u detei. *Klinicheskie rekomendatsii*. Rossiiskoe obshchestvo detskikh onkologov (RODO); 2017. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/701>.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
5. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ, et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry. *Br J Cancer*. 2000;83(3):397–403. doi: 10.1054/bjoc.2000.1313.
6. De B, Khakoo Y, Souweidane MM, et al. Patterns of relapse for children with localized intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2018;138(2):435–445. doi: 10.1007/s11060-018-2815-7.
7. Rickert CH. Extranural metastases of paediatric brain tumours. *Acta Neuropathol*. 2003;105(4):309–327. doi: 10.1007/s00401-002-0666-x.
8. Glasauer FE, Yuan RH. Intracranial tumors with extracranial metastases. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 1963;20:474–493. doi: 10.3171/jns.1963.20.6.0474.
9. Duffner PK, Cohen ME. Extranural metastases in childhood brain tumors. *Ann Neurol*. 1981;10(3):261–265. doi: 10.1002/ana.410100311.
10. Morris D, Steinert H, Wiernik P. Ineffectiveness of chemotherapy in patients with metastatic ependymoma of the cauda equina. *J Surg Oncol*. 1983;22(1):33–36. doi: 10.1002/jso.2930220109.
11. Campbell AN, Chan HS, Becker LE, et al. Extranural metastases in childhood primary intracranial tumors. A report of 21 cases and review of the literature. *Cancer*. 1984;53(4):974–981. doi: 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<974::aid-cnrcr2820530426>3.0.co;2-c.
12. Dunst J, Klinger M, Thierauf P. [Ependymoma with cervical lymph node metastases. (In German).] *Klin Padiatr*. 1987;199(1):19–21. doi: 10.1055/s-2008-1026752.
13. Newton HB, Henson J, Walker RW. Extranural metastases in ependymoma. *J Neurooncol*. 1992;14(2):135–142. doi: 10.1007/bf00177617.
14. Graf M, Blaeker H, Otto HF. Extranural metastasizing ependymoma of the spinal cord. *Pathol Oncol Res*. 1999;5(1):56–60. doi: 10.1053/paor.1999.0056.
15. Kinoshita M, Izumoto S, Kagawa N, et al. Long-term control of recurrent anaplastic ependymoma with extracranial metastasis: importance of multiple surgery and stereotactic radiosurgery procedures — case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004;44(12):669–673. doi: 10.2176/nmc.44.669.
16. Varan A, Sari N, Akalan N, et al. Extranural metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center. *J Neurooncol*. 2006;79(2):187–190. doi: 10.1007/s11060-006-9123-3.
17. Kumar P, Rastogi N, Jain M, Chhabra P. Extranural metastases in anaplastic ependymoma. *J Can Res Ther*. 2007;3(2):102–104. doi: 10.4103/0973-1482.34689.
18. Payet M, Conter C, Labrousse F, et al. Clear cell ependymoma with trisomy 19 developing bone metastases. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(5):739–742. doi: 10.1007/s00381-011-1656-x.
19. Fischer C, Haque SS, Huse JT, et al. Extranural ependymoma: distant bone, lung, liver, and lymph node metastases following bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):143–145. doi: 10.1002/pbc.24268.
20. Alzahrani A, Alassiri A, Kashgari A, et al. Extranural metastasis of an ependymoma: a rare occurrence. *Neuroradiol J*. 2014;27(2):175–178. doi: 10.1002/pbc.24268.
21. McPeak L. *Six-point scale muscle strength*. Nashville, TN; 1996.
22. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan DA. *Pediatric CNS tumors*. Springer International Publishing; 2017. 387 p. doi: 10.1007/978-3-319-30789-3.
23. *Детская онкология. Национальное руководство*. / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. — М.: Практическая медицина; 2012. — 684 с. [Detskaya onkologiya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Ed by M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 684 p. (In Russ).]
24. Weiss L. A metastasizing ependymoma of the cauda equina. *Cancer*. 1955;8(1):161–171. doi: 10.1002/1097-0142(1955)8:1<161::aid-cnrcr2820080123>3.0.co;2-k.
25. Levene A. Review of "The spread of tumours in human body" by Willis RA, 3rd edition. *J Clin Path*. 1974;27:432–433.
26. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А., и др. Патогенез и особенности клинического течения экстракраниальных метастазов нейроэктодермальных опухолей головного мозга в детском возрасте // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. — 2007. — Т. 39. — № 2 — С. 111–114. [Kim AV, Khachatryan VA, Samochernykh KA, et al. Pathogenesis and clinical course peculiarities of extraneural metastases in cerebral neuroectodermal tumors at a childish age. *Neurologicheskii vestnik*. 2007;39(2):111–114. (In Russ).]
27. Zimmerman HM. The natural history of intracranial neoplasms, with special reference to the gliomas. *Am J Surg*. 1957;93(6):913–924. doi: 10.1016/0002-9610(57)90667-0.

М.С. Шамсутдинова, Ю.А. Алымова, А.Ю. Вашура

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

Нутритивная поддержка ребенка с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом на различных этапах противоопухолевого лечения: клинический случай

Контактная информация:

Шамсутдинова Мариам Султановна, врач-диетолог отдела нутритивной поддержки НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, тел.: +7 (495) 287-65-70, доб. 2193, e-mail: maryam.nutriciolog@gmail.com

Статья поступила: 29.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Обоснование. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз — злокачественное заболевание с клональным нарушением гемопоэза, характеризующееся чрезмерной пролиферацией моноцитарного и гранулоцитарного роста. В настоящее время единственным способом излечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Проведение агрессивного лечения сопровождается развитием большого количества осложнений, в том числе нутритивных. Проведение нутритивной поддержки таких пациентов сопряжено с множеством трудностей вследствие особенностей лечения, состояния больного и осложнений терапии. **Описание клинического случая.** Ребенок с диагнозом ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, возраст 1 год 11 мес, получил противоопухолевое лечение — химиотерапию и трансплантацию костного мозга. В процессе лечения и после него развились тяжелые осложнения, потребовавшие проведения разных, в зависимости от клинической ситуации, типов нутритивной поддержки. Иллюстрируется, насколько важной является своевременная нутритивная поддержка и насколько длительно и тяжело могут протекать нутритивные нарушения у таких детей даже после окончания основной терапии. **Заключение.** Детям с онкологическими заболеваниями целесообразна превентивная нутритивная поддержка питательными смесями до начала лечения даже при нормальных нутритивных показателях. При потенциальной длительной невозможности адекватной алиментации *per os* целесообразно рассматривать постановку гастростомы для осуществления энтерального питания, поскольку проблемы с аппетитом могут быть очень длительными.

Ключевые слова: дети, онкология, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, нутритивный статус, нутритивная поддержка, энтеральное питание.

(Для цитирования: Шамсутдинова М.С., Алымова Ю.А., Вашура А.Ю. Нутритивная поддержка ребенка с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом на различных этапах противоопухолевого лечения: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (6): 490–495. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1980)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) представляет собой злокачественное заболевание с клональным нарушением гемопоэза, характеризующееся чрезмерной пролиферацией моноцитарного и гранулоцитарного роста [1]. Уровень ежегодной заболеваемости составляет от 1 до 2 случаев на 1 млн человек [2].

Достичь ремиссии и увеличить продолжительность жизни у части пациентов удается за счет интенсивной химиотерапии [2]. Вместе с тем в настоящее время единственным эффективным способом излечения ЮММЛ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с предшествующим кондиционированием (высокодозная химиотерапия непосредственно перед проведением трансплантации) [3]. Однако такое агрессивное лечение сопровождается развитием большого числа осложнений, в том числе нутритивных нарушений [4].

Нутритивная (белково-энергетическая) недостаточность — распространенная проблема среди детей, госпитализируемых со злокачественными новообразованиями крови. В основном нутритивная недостаточность связана с уменьшением поступления нутриентов и увеличением их потерь вследствие осложнений, связанных с токсичностью химиотерапии: поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, инфекционные осложнения, снижение аппетита, инверсия вкуса, метаболические и гормональные нарушения [5, 6]. В этой связи требуется адекватная и своевременная нутритивная поддержка, поскольку нутритивная недостаточность оказывает негативное влияние на результаты лечения и прогноз у этих детей вследствие усиления побочных эффектов химиотерапии, снижения переносимости проводимого лечения и устойчивости к осложнениям терапии, снижения скорости

репарации тканей или, наоборот, эскалации катаболических процессов в организме [7]. В то же время адекватное нутритивное сопровождение таких детей сопряжено с множеством трудностей, обусловленных особенностями интенсивного и токсического лечения [7], тяжелым и иногда нестабильным состоянием пациента и осложнениями терапии (прежде всего гастроинтестинальными) [8]. Этим обусловлены выбор методов и способов проведения нутритивной поддержки, а также необходимость ее динамической коррекции.

Для иллюстрации вышесказанного приводим описание опыта нутритивной поддержки ребенка со злокачественным заболеванием крови на разных этапах его лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент А., возраст 1 год 11 мес, проживающий в Костроме, находился на лечении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ ДГОИ) с диагнозом «Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, высокая группа риска. Аллогенная трансплантация костного мозга от родственного гаплотипичного донора (матери)».

Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, первых родов. Течение беременности с угрозой выкидыша в 27 нед. Роды оперативные, путем кесарева сечения на 37–38-й нед. Вес при рождении 3630 г, длина тела 53 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Находился на естественном вскармливании до 3 мес. Далее получал детскую молочную адаптированную смесь. Прикорм введен по возрасту. Профилактические прививки до 1 года 5 мес — соответственно графику. Семейный и наследственный анамнез неотягощены.

В ноябре 2016 г. в связи с длительно сохраняющейся лихорадкой, некупируемой нестероидными противовос-

палительными средствами, нарастанием неврологической симптоматики в виде утраты речи, нарушения походки был госпитализирован в педиатрическое отделение детской больницы по месту жительства с подозрением на аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, вторичный гемофагоцитарный синдром на фоне персистирующей цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса Эпштейна–Барр, а также острый лейкоз. В гемограмме: лейкоциты 29 тыс./мкл (норма 6,05–9,85), гемоглобин 92 г/л (норма 115–138), тромбоциты 24 тыс./мкл (норма 204–356). В декабре 2016 г. ребенок поступил в НМИЦ ДГОИ, где по клиническим и лабораторным данным (включая данные костномозговой пункции) был поставлен диагноз: «Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, высокая группа риска».

Оценку и мониторинг нутритивного статуса ребенка проводили с момента поступления в клинику по антропометрическим показателям: рост (см), масса тела (кг), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ, мм), окружность мышц плеча (ОМП, мм). Измерение КЖСТ проводили с помощью электронного калипера Ассу-Measure (США). Измерение окружности плеча осуществляли гибкой сантиметровой лентой на уровне средней трети плеча левой (нерабочей) руки. ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Величину ОМП вычисляли по формуле:

$$\text{ОМП (мм)} = \text{ОП (мм)} - 3,14 \times \text{КЖСТ (мм)},$$

где ОП — окружность плеча.

Перцентильные значения полученных показателей определяли по стандартным номограммам Всемирной организации здравоохранения [9].

Mariam S. Shamsutdinova, Yulia A. Alymova, Andrey Yu. Vashura

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Nutritional Support for a Child With Juvenile Myelomonocytic Leukaemia at Various Stages of Antineoplastic Therapy: A Clinical Case

Background. Juvenile myelomonocytic leukaemia is a malignant disease with clonal impairment of haematopoiesis, characterized by excessive proliferation of monocytic and granulocytic sprout. Currently, the only way to cure it is hematopoietic stem cell transplantation. Vigorous treatment is accompanied by the development of a large number of complications, including nutritional ones. Nutritional support for these patients is fraught with many difficulties due to the treatment characteristics, patient's condition, and complications of therapy. **Description of a Clinical Case.** A child diagnosed with juvenile myelomonocytic leukaemia, 1 year and 11 months old, received antineoplastic therapy — chemotherapy and bone marrow transplantation. In the course of treatment and after it, severe complications developed, which required various types of nutritional support, depending on the clinical situation. It is illustrated how important timely nutritional support is and how long and difficult nutritional disorders can proceed in these children even after termination of the main therapy. **Conclusion.** Preventive nutritional support with infant formulas is advisable for children with oncological diseases prior to treatment even with normal nutritional indicators. With the potential long-term impossibility of adequate alimentation per os, it is advisable to consider the placement of a gastrostomy tube for enteral nutrition since problems with appetite can be very long. **Key words:** children, oncology, juvenile myelomonocytic leukaemia, nutritional status, nutritional support, enteral nutrition.

(For citation: Shamsutdinova Mariam S., Alymova Yulia A., Vashura Andrey Yu. Nutritional Support for a Child With Juvenile Myelomonocytic Leukaemia at Various Stages of Antineoplastic Therapy: A Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 490–495. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1980)

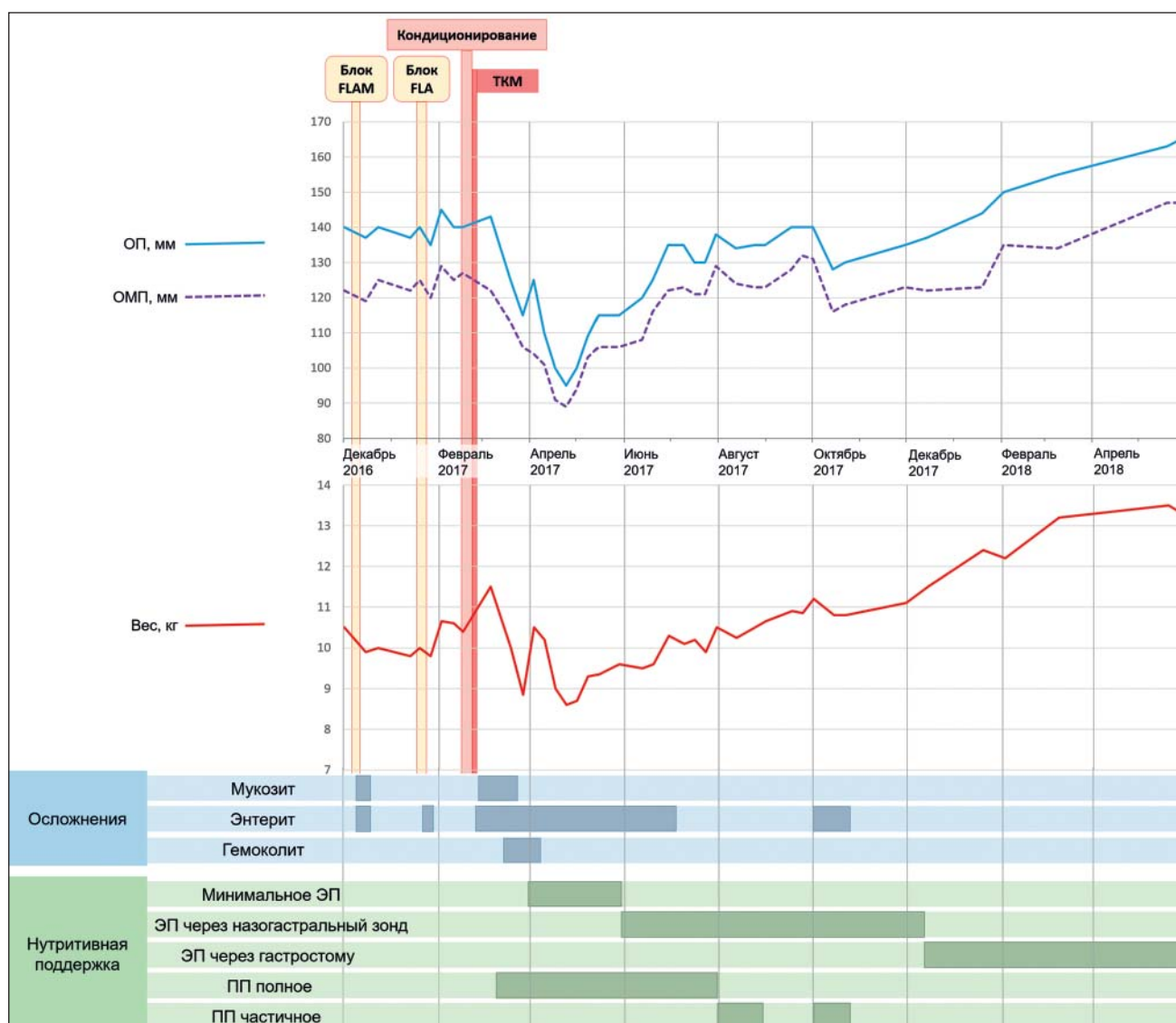
При первичной оценке нутритивного статуса в декабре 2016 г. (на момент поступления в стационар) у ребенка было диагностировано отставание в росте (11-й перцентиль, при норме от 15-го перцентиля), однако остальные показатели нутритивного статуса были нормальными (значения ИМТ соответствовали 23-му перцентилю при норме 15–85, ОМП — в коридоре 25–50-го перцентиля при норме выше 10).

Поскольку ЮММЛ является абсолютным показанием для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [3], после постановки диагноза проводился поиск донора. За этот период пациенту проведено 2 блока высокодозной химиотерапии (рис.): FLAM (внутривенно флударабин 30 мг/м², цитарабин 2000 мг/м², митоксантрон 10 мг/м²), FLA (внутривенно флударабин 30 мг/м², цитарабин 2000 мг/м²). Терапию

больной перенес удовлетворительно, с кратковременными осложнениями в виде мукозита (воспаление слизистой оболочки ротовой полости, глотки, пищевода) и энтерита. Аппетит во время проведения блоков химиотерапии был сохранен, ребенок получал питание перорально в составе блюд основного рациона (щадящий стол с учетом требований низкомикробности — максимальное снижение поступления микроорганизмов и их спор через гастроинтестинальный тракт в условиях аплазии кроветворения и «выключения» иммунной защиты). Отрицательной динамики показателей нутритивного статуса не отмечалось.

Далее после 6-дневного кондиционирования (высокодозная химиотерапия перед проведением трансплантации в составе флударабин 150 мг/м², треоульфан 42 мг/м², мелфалан 140 мг/м², а также циклофосфамид

Рис. Пациент А., возраст 1 год 11 мес: динамика нутритивных показателей, проводимого лечения и его осложнений, питания
Fig. Patient A., age 1 year 11 months: the dynamics of nutritional indicators, administered treatment and its complications, nutrition



Примечание. FLAM — высокодозная химиотерапия флударабином, цитарабином, митоксантроном, FLA — высокодозная химиотерапия флударабином, цитарабином, ТКМ — трансплантация костного мозга, ОП — окружность плеча, ОМП — окружность мышц плеча, ЭП — энтеральное питание, ПП — парентеральное питание. Источник: М.С. Шамсутдинова и соавт., 2018.
Note. FLAM — high-dose chemotherapy with fludarabine, cytarabine, mitoxantrone, FLA — high-dose chemotherapy with fludarabine, cytarabine, BMT — bone marrow transplantation, AC — arm circumference, AMC — arm muscle circumference, EN — enteral nutrition, PN — parenteral nutrition. Source: M. S. Shamsutdinova et al., 2018.

100 мг/м² на 3-й и 4-е сут после трансплантации) была проведена трансплантация костного мозга (ТКМ) от гаплоидентичного донора (матери).

В раннем посттрансплантационном периоде (в первые 100 сут от момента ТКМ) у ребенка на фоне индуцированной аплазии кроветворения развились осложнения, которые были связаны прежде всего с инфекцией гастроинтестинального тракта и дыхательной системы. Так, с первой недели после ТКМ у пациента развились энтероколит, мукозит, пневмония, что негативно сказалось на его аппетите и в целом на возможности адекватной алиментации энтеральным путем. А с 3-й нед развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» — кожная, печеночная, кишечная формы (энтероколит с гемоколитом, т.е. осложнения уже имеющихся гастроинтестинальных нарушений). Основное лечение после ТКМ было направлено на ликвидацию осложнений, в частности выполнялись противомикробная, противогрибковая, противовирусная терапия, заместительные гемотрансфузии, гемостатическая терапия, обезболивание, иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды).

На фоне осложнений после ТКМ, описанных выше, у ребенка резко сократилась и фактически стала временно невозможной эффективная энтеральная алиментация, что отрицательно сказалось на нутритивном статусе: ребенок начал стремительно терять массу тела, которая за 18 сут снизилась с 11,5 кг до 9,3. Таким образом, нормальный нутритивный статус (показатели массы тела относительно возраста, ИМТ, ОМП в пределах референсных значений) у пациента до ТКМ в течение 18 сут трансформировался в острую тяжелую нутритивную недостаточность (показатели ИМТ и ОМП < 5-го перцентиля). Кроме того, в конце первой недели после проведения ТКМ возник дефицит висцерального пула белка (гипоальбуминемия 24 г/л; норма 38–54). Учитывая описанные выше гастроинтестинальные нарушения, потерю веса, в конце первой недели после ТКМ было назначено полное парентеральное питание, на фоне которого отрицательная динамика нутритивного статуса сохранилась, а возможность какой-либо энтеральной алиментации отсутствовала в течение месяца. В этой связи была назначена консультация диетолога с последующим динамическим наблюдением пациента. По итогу первичной консультации диетолога на 39-е сут от ТКМ на фоне проводимого полного парентерального питания было назначено минимальное энтеральное питание глюкозо-электролитным раствором в дробном регулярном режиме по 30–50 мл за прием. Уменьшение проявлений мукозита и, в частности, болевого синдрома в ротовой полости позволило осуществлять питание перорально с постепенным увеличением разового объема, а далее, через неделю, начать постепенную замену глюкозо-электролитного раствора на олигомерную изокалорическую смесь.

На фоне основного лечения и нутритивной поддержки (полное парентеральное и минимальное энтеральное питание) отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности симптомов энтерита, купирования гемоколита, незначительной прибавки массы тела (см. рис.). Уменьшение выраженности энтероколита позволило перейти к увеличению объема смеси методом сипинга (пероральный дробный прием питательных смесей в регулярном режиме) и включить блюда

щадящего рациона. Однако из-за сохраняющихся проблем с аппетитом, тошноты, периодического абдоминального болевого синдрома попытки регулярного приема олигомерной смеси методом сипинга и приема пищи в рамках щадящего рациона успеха не имели вплоть до 90-х сут от ТКМ. Суточный объем смеси не превышал 180 мл и варьировал в различные дни от 50 до 180 мл, а прием блюд щадящего рациона был нерегулярным, попытки расширить рацион были безуспешными (прежде всего, из-за сохраняющейся тошноты и отсутствия аппетита). Более того, развились симптомы динамической кишечной непроходимости (появление и учащение рвоты, отсутствие дефекации), в связи с чем для дальнейшего энтерального питания ребенку был установлен назогастральный зонд. Продолжено минимальное энтеральное питание олигомерной смесью, но уже через назогастральный зонд с последующим наращиванием объема вводимой смеси с 50 до 120 мл за раз и ежедневным увеличением разового объема на 10 мл. Дополнительно проводилась терапия с целью стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта (метоклопрамид, неостигмин). Минимальное энтеральное питание с увеличивающимся объемом пациент переносил удовлетворительно. Полное парентеральное питание было продолжено, поскольку обеспечить нутритивную потребность ребенка с сохраняющейся тяжелой нутритивной недостаточностью в нутриентах энтеральным питанием не представлялось возможным.

По мере купирования симптомов энтерита, приблизительно на 160-е сут от ТКМ, энтеральное питание через назогастральный зонд олигомерной смесью путем постепенной замены одного-двух кормлений ежедневно было заменено на полимерную. При достижении объема энтерального питания, позволяющего стабильно обеспечивать около 40% суточной нутритивной потребности, начато снижение объема парентерального питания с дальнейшим увеличением энтеральной составляющей нутритивной поддержки.

Со 165-х сут от ТКМ динамика нутритивного статуса имела выраженный положительный тренд вследствие увеличения объема энтерального питания и поступления нутриентов в целом, а также в результате купирования инфекционных и гастроинтестинальных осложнений. Тяжелая нутритивная недостаточность фактически была купирована, показатели нутритивного статуса соответствовали умеренной нутритивной недостаточности (показатели ИМТ — 13-й перцентиль, ОМП — 25–50-й перцентиль), что позволило продолжить снижение объема парентерального питания и увеличить объем энтерального питания.

На 195-е сут от ТКМ парентеральное питание было полностью отменено, нутритивная поддержка ребенка (в контексте обеспечения нутритивной потребности) стала осуществляться через назогастральный зонд в полном объеме. Однако на период реактивации гастроинтестинальных проблем (на 227-е сут от ТКМ) парентеральное питание было временно возвращено в частичном объеме (см. рис.).

Энтеральное питание через назогастральный зонд (при регулярных заменах зонда — каждые 2–4 нед в зависимости от материала) длилось около 6,5 мес. К тому моменту ребенок стал получать гиперкалорическую смесь (1,5 ккал/мл), переносил ее введение

удовлетворительно. Нутритивный статус пациента восстановился до нормальных значений (ИМТ — 19-й перцентиль, ОМП — 10–25-й перцентиль). Вместе с тем у ребенка сохранялась проблема почти полного отсутствия аппетита, несмотря на улучшение его состояния и самочувствия, купирования гастроинтестинальных проблем. В связи с этим было принято решение о наложении низкопрофильной гастростомы для проведения дальнейшего энтерального питания на последующем этапе реабилитации пациента. После гастростомии ребенок продолжил полную энтеральную алиментацию с сохранением положительных изменений показателей нутритивного статуса. Несмотря на то что ребенок относительно больше стал принимать пищу пероральным путем, проблема восстановления полноценной алиментации *per os* остается открытой.

Прогноз. Касательно прогноза нутритивного статуса и связанных с ним проблем, с одной стороны, питание ребенка лечебными смесями через гастростому в адекватном объеме должно обеспечить его нутритивную потребность и, как следствие, рост и развитие органов и систем. С другой стороны, серьезной проблемой является нарушение аппетита, имеющее, судя по всему, нейрогенный характер и не позволяющее восстановить полноценную пероральную алиментацию как минимум в среднесрочной перспективе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано выше, нутритивная недостаточность часто сопутствует лечению онкологических заболеваний у детей [4, 5]. Описанный клинический случай — не исключение. Так, у пациента на фоне противоопухолевой терапии и ее негативных эффектов, обусловленных как прямым цитотоксическим действием, так и индуцированной аплазией кроветворения с последующими инфекционными осложнениями, резко сократилось поступление нутриентов с пищей, ухудшилось переваривание/всасывание пищи в кишечнике, увеличилась нутритивная потребность на фоне ускоренного катаболизма. Все это привело к тому, что у ребенка с нормальным нутритивным статусом (принципиально не имеющего проблем с питанием до заболевания и на момент начала лечения) за достаточно короткий срок развилась тяжелая нутритивная недостаточность, что является не единичным случаем и нередко описывается в литературе [8, 10]. Кроме того, на фоне развития реакции «трансплантат против хозяина» (прежде всего кишечной формы с тяжелым энтероколитом) энтеральная алиментация, в ракурсе ее эффективности, на довольно длительный срок стала полностью невозможна из-за снижения переваривающей и всасывательной функции кишечника, значительного ухудшения самочувствия, тошноты и рвоты, болевого синдрома и снижения аппетита. Все это время пациент получал нутритивную поддержку парентерально. Это происходило на фоне продолжающихся негативных эффектов противоопухолевой терапии и гиперкатаболизма, часто имеющего место в таких случаях [3, 5, 6].

Важно при этом заметить, что отсутствие минимальной энтеральной алиментации с трофической для гастроинтестинального тракта целью [10, 11] в течение почти 3 мес на фоне тяжелого энтероколита стало приводить к усугублению кишечных проблем, в частности развитию

динамической непроходимости. Дело в том, что даже в минимальных объемах пероральное питание осуществлять регулярно стало невозможно из-за тошноты, рвоты, отсутствия аппетита и общего ухудшения самочувствия. Постановка назогастрального зонда в данном случае решила вопрос возможности проведения минимального энтерального питания в регулярном режиме. Вполне вероятно, что более ранняя (возможно, до ТКМ либо при первом развитии тяжелых осложнений после ТКМ) постановка гастростомы позволила бы предотвратить развитие таких нарушений, как парез кишечника, и сократить длительность гастроинтестинальных проблем. Данный подход с его эффективностью (более раннего, превентивного энтерального питания) описан многими зарубежными исследователями [5, 6, 12].

Проводимое минимальное энтеральное питание в регулярном режиме вместе с эффектом прокинетики купировало ранние проявления пареза кишечника и в конечном счете позволило далее осуществлять нутритивную поддержку энтеральным путем в постепенно увеличивающемся объеме. Здесь важно учесть, что начальную энтеральную поддержку ребенок получал олигомерной (полузлементной) питательной смесью. Расчет был в том, чтобы обеспечить трофику кишечника с минимальной на него нагрузкой и минимальным его раздражением, с постепенно увеличивающимся по переносимости объемом смеси. Как только достаточная функция гастроинтестинального тракта была восстановлена, было начато постепенное введение полимерной формулы. Увеличение объема энтерального питания и его удовлетворительная переносимость позволили перейти к этапу сокращения парентерального питания, которое было постепенным и только к 195-м сут после ТКМ было полностью отменено. Это показывает, насколько длительным может быть процесс восстановления адекватной энтеральной алиментации и важность парентеральной поддержки у таких детей. Следует отметить, что большинство исследователей не рекомендуют длительное использование полного парентерального питания в пользу максимально возможного энтерального [6, 12]. Хотя часть из них отмечает возможность затяжных гастроинтестинальных нарушений или значительные осложнения острых (после проведения ТКМ), что может сделать невозможным обеспечение нутритивной потребности энтерально [3, 13].

В описываемом случае нутритивная поддержка и параллельное купирование осложнений химиотерапии позволили улучшить нутритивный статус пациента вплоть до восстановления нормальных показателей ИМТ и ОМП. Но сохранилась существенная проблема — отсутствие аппетита, предполагающее невозможность достаточной пероральной алиментации и явившееся показанием для постановки гастростомы пациенту. Это позволило продолжить адекватное питание ребенку с устойчивой эффективностью, убрать назогастральный зонд. Последний, очевидно, негативно влиял на психоэмоциональное состояние пациента, ограничивал прием пищи *per os*, предрасполагал к развитию проблем, прежде всего образованию пролежней и развитию инфекции носовых ходов, связанных с длительным нахождением в них зонда. К сожалению, удаление зонда не решило в достаточной степени проблем с аппетитом и питанием ребенка обычным путем. Вопрос о решении подобной проблемы у таких пациентов до настоящего дня остается

открытым и, судя по всему, требует комплексного, в том числе психологического и возможно, психиатрического, вмешательства [12, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивная поддержка детей с онкологическими заболеваниями имеет множество нюансов, требующих комбинирования различных методов и способов нутритивной поддержки. Это актуально как во время противоопухолевого лечения, так и после, поскольку восстановление нормальной функции желудочно-кишечного тракта и аппетита индивидуально и может быть длительным. Противоопухолевая терапия может сопровождаться тяжелыми осложнениями, способными стремительно привести к нутритивной недостаточности даже у детей с изначально нормальным нутритивным статусом, которые не имели проблем с аппетитом и питанием. Именно поэтому становится очевидной роль адекватной и своевременной нутритивной поддержки, которую желательно начинать как можно раньше, руководствуясь принципом индивидуального подхода. Авторы считают целесообразным начинать таким больным превентивную нутритивную поддержку питательными смесями до начала лечения, даже при нормальных нутритивных показателях. Поскольку у таких пациентов на этапе лечения шансы полноценной пероральной алиментации часто снижаются или вовсе теряются, целесообразно рассматривать возможность постановки зонда (или гастростомы, если существует потенциальный риск длительного перерыва

в пероральной алиментации) еще до того, как разовьются тяжелые осложнения химиотерапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ОАО «ПРОГРЕСС».

FINANCING SOURCE

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. Ю. Вашура — получение грантов на исследование и разработку проектов компании Groupe Danone.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Andrey Yu. Vashura — receiving grants for research and development of the projects of Groupe Danone.

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

ORCID

М. С. Шамсутдинова

<http://orcid.org/0000-0002-8733-7233>

Ю. А. Алымова

<http://orcid.org/0000-0003-0949-6383>

А. Ю. Вашура

<http://orcid.org/0000-0002-4296-3345>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. Passmore SJ, Chessells JM, Kempster H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol*. 2003;121(5):758–767. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04361.x.
3. Масчан М.А., Хачатрян Л.А., Скворцова Ю.В., и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ювенильном миеломоноцитарном лейкозе: анализ опыта одного центра и обзор литературы // *Онкогематология*. — 2011. — Т. 6. — № 1 — С. 45–56. [Maschan MA, Khachatryan LA, Skvortsova YuV, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in juvenile myelomonocytic leukemia: analyse of one center experience and literature review. *Onkogematologiya*. 2011;6(1):45–56. (In Russ).]
4. Kapucu S, Karacan Y. Physiological problems in patients undergoing autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2014;1(1):50–54. doi: 10.4103/2347-5625.135821.
5. Bauer J, Jurgens H, Fruhwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr*. 2011;2(2):67–77. doi: 10.3945/an.110.000141.
6. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, et al. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):249–275. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.12.003.
7. Viana MB, Murao M, Ramos G, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994;71(4):304–310. doi: 10.1136/adc.71.4.304.
8. Hough R, Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong

- (emergency complications of disease and treatment). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):251–258. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
9. WHO. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. France: WHO; 2006. p. 312 [cited 2018 Nov 15]. Available at: https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/.
10. Gangadharan A, Choi SE, Hassan A, et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget*. 2017;8(14):24009–24030. doi: 10.18632/oncotarget.15103.
11. van der Linden NC, Kok A, Leermakers-Vermeer MJ, et al. Indicators for enteral nutrition use and prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy placement in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(2):225–232. doi: 10.1177/0884533616682684.
12. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer*. 2008;16(5):447–451. doi: 10.1007/s00520-007-0388-7.
13. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute graft versus host disease: a comprehensive review. *Anticancer Res*. 2017;37(4):1547–1555. doi: 10.21873/anticancer.11483.
14. Najafi S, Haghighat S, Raji Lahiji M, et al. Randomized study of the effect of dietary counseling during adjuvant chemotherapy on chemotherapy induced nausea and vomiting, and quality of life in patients with breast cancer. *Nutr Cancer*. 2018;1–10. doi: 10.1080/01635581.2018.1527375.
15. Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and taste disorders resulting from cancer and chemotherapy. *Curr Pharm Des*. 2016;22(15):2253–2263. doi: 10.2174/1381612822666160216150812.

Льготная редакционная подписка



Союз
педиатров
России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1. Телефон: +7 (916) 650-01-27, e-mail: sales@spr-journal.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.

Извещение	Форма №ПД-4 ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4 ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Онкопедиатрия ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@spr-journal.ru

Электронные версии журналов
Союза педиатров России
на сайте www.spr-journal.ru