



Союз  
педиатров  
России

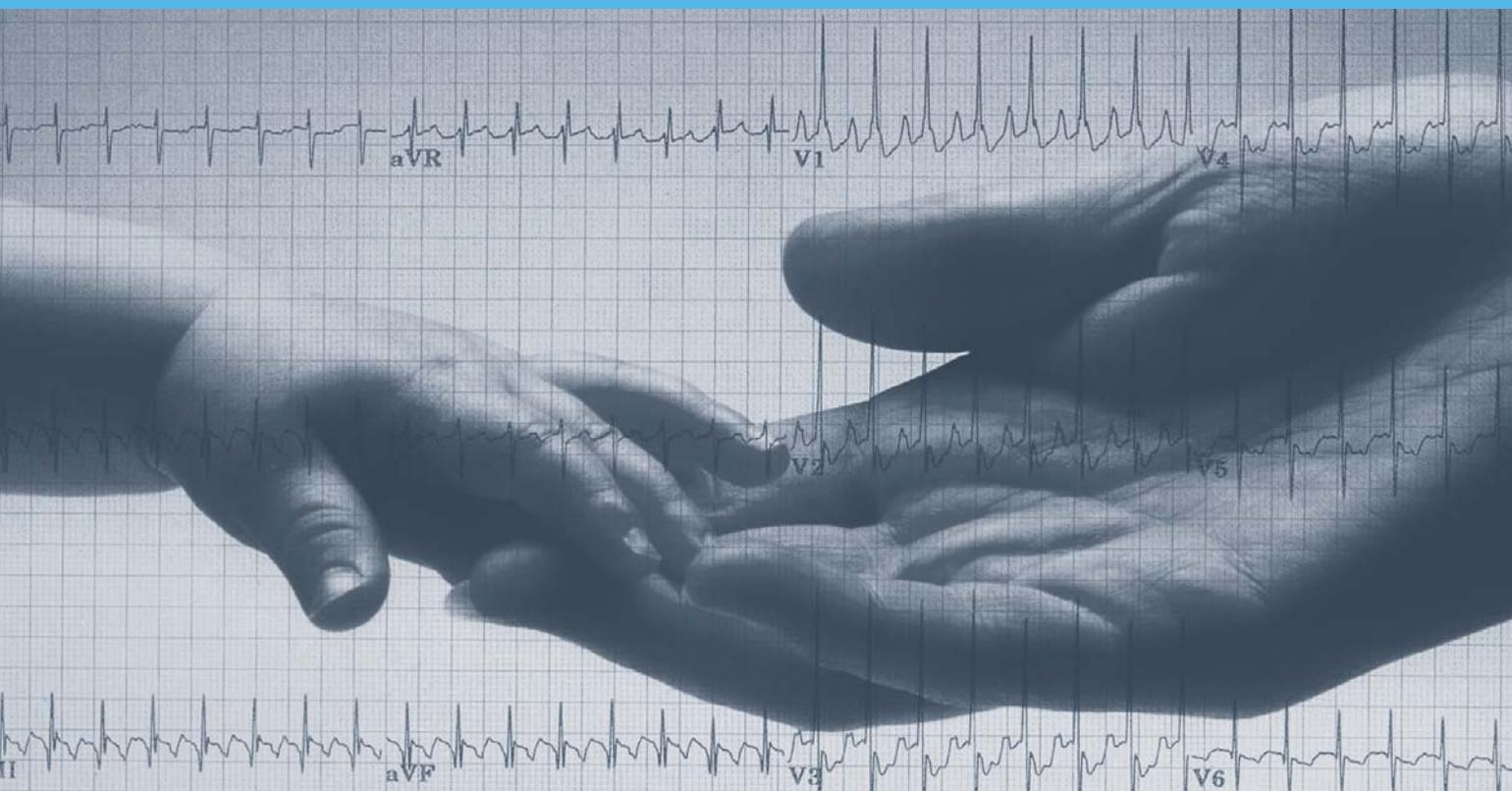
ISSN 1682-5527 (Print)  
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России  
*Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia*

# Вопросы современной педиатрии

*CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)*

**2019 / том 18 / № 5**



Online версия журнала  
[www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru) [vsp.spr-journal.ru](http://vsp.spr-journal.ru)



# XXII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» совместно с I ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ ДЕТСКИХ ДЕРМАТОЛОГОВ

21 - 23 февраля 2020 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли

## Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XXII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I Всероссийской конференцией детских дерматологов.

В рамках Конгресса проводятся I Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья», II Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей», II Всероссийский Форум «Волонтеры-медики – детям России», III Национальная Ассамблея «Защищенное поколение», IX Евразийский форум по редким болезням, X Форум детских медицинских сестер и XIII Международный форум детских хирургов и травматологов-ортопедов.

Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, в том числе первичной, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные проблемы педиатрии.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования участники Конгресса будут обеспечены **12 образовательными кредитами**.

На церемонии открытия Конгресса – 21 февраля 2020 года в 18:00 – будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2019 года»
- «Детская медицинская сестра 2019 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2019 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2019 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2019 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии».

На церемонии закрытия Конгресса – 23 февраля 2020 года – будут подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**.

К участию в конкурсах приглашаются все желающие. Подробная информация об участии в конкурсах размещена на сайте [www.congress-pediatr-russia.ru](http://www.congress-pediatr-russia.ru)

### Заявки принимаются:

- на публикацию тезисов – до 31 декабря 2019 г. в электронной форме на сайте [www.congress-pediatr-russia.ru](http://www.congress-pediatr-russia.ru)
- на доклады и симпозиумы – до 10 января 2020 г. на электронный адрес [kongress2020@pediatr-russia.ru](mailto:kongress2020@pediatr-russia.ru)
- на участие в конкурсах «Детский врач 2019 года», «Детская медицинская сестра 2019 года», «Медицинская организация педиатрического профиля 2019 года», «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2019 года», «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2019 года» – до 31 декабря 2019 г. на электронный адрес [konkurs@pediatr-russia.ru](mailto:konkurs@pediatr-russia.ru)
- на участие в конкурсе «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии» – до 31 декабря 2019 г. на электронный адрес [konkurs@pediatr-russia.ru](mailto:konkurs@pediatr-russia.ru)
- на Конкурс научных работ молодых ученых – до 24 января 2020 г. на электронный адрес [konkursmu@pediatr-russia.ru](mailto:konkursmu@pediatr-russia.ru)

Информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам в Москве:  
+7 (495) 681-76-65, +7 (499) 132-02-03, +7 (499) 132-02-07  
а также на сайтах:  
[www.congress-pediatr-russia.ru](http://www.congress-pediatr-russia.ru), [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru), [www.academypediatrics.ru](http://www.academypediatrics.ru),  
[www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)  
e-mail: [info@pediatr-russia.ru](mailto:info@pediatr-russia.ru)



# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз  
педиатров  
России

## 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

Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.  
(Базель, Швейцария);  
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,  
проф., академик РАН (Москва,  
Россия)

### Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Ответственный секретарь

Островская А.С.

### Выпускающий редактор

Суходчова Е.Л.

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru  
Телефон (916) 129-35-36  
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru  
Телефон (916) 650-03-48

### Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,  
корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,  
офис 2-8  
Телефон (499) 132-02-07,  
(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. Индексируется в базе данных Scopus**

### 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.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

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.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н.,  
проф., член.-корр. РАН

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

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

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),  
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф.  
академик РАН

Петозлло-Мантовани М. (Фоджиа,  
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.б.н.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рыков М.Ю. (Москва), к.м.н., доцент

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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.

Шен К. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария),  
проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

313

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 5

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»  
117335, г. Москва, ул. Вавилова,  
д. 81, корп. 1, этаж 2,  
помещение № XLIX, офис 2-8.  
Телефон: (499) 132-02-07,  
(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 / 2019 / ТОМ 18 / № 5

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- И.А. Костик, М.М. Костик  
324 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ PANS/PANDAS**

- Н.В. Шахова  
339 **ПЕРИОСТИН — БИОМАРКЕР БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Е.С. Васичкина, Т.Л. Вершинина, Т.С. Ковальчук, Е.Н. Блинова, Е.В. Малкина, Т.М. Первунина  
346 **ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЕ I ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

- Т.Ю. Ерюшова, А.И. Аминова, С.А. Лахова, З.Ф. Гумбатова, М.К. Астамиров, О.Ю. Брунова  
354 **ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, У ПОДРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

- Е.А. Лигостаева, Н.А. Цурикова, И.А. Цыганок, Н.Н. Кобзева, В.Ю. Авдеенко  
362 **ТЕРАПИЯ КАНАКИНУМАБОМ СЕСТЕР С КОЛХИЦИНРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

- А.Ю. Никифоров, Т.Л. Костюкова, С.Ю. Нагаева, А.Ф. Виноградов, Л.П. Сиженкова  
369 **КОРЬ У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

- Р.Х. Шангареева, Г.Р. Валеева, И.Г. Чендулаева, А.А. Мирасов, Р.Р. Зайнуллин, П.Ю. Солдатов  
374 **ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОГЛАТЫВАНИЯ ДЕТЬМИ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ГРАНУЛ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

### ОБМЕН ОПЫТОМ

- Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова, К.Е. Эфендиева, А.А. Алексеева, Е.А. Вишнёва, В.Г. Калугина, П.С. Аримова

- 380 **ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТИТОВ У ДЕТЕЙ**

- Н.Н. Мурашкин, А.А. Савелова, Р.А. Иванов, Д.В. Федоров, Л.А. Опрятин, В. Ахмад  
386 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У ДЕТЕЙ**

### В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- М.Г. Ипатова, Е.А. Деордиева, О.А. Швец, А.А. Мухина, А.А. Моисеева, Ю.А. Родина, П.В. Шумилов, А.В. Павлова, Е.В. Райкина, А.Ю. Асанов, М.М. Литвинова, А.Ю. Щербина  
393 **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ШВАХМАНА-ДАЙМОНДА В РОССИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 401 **КОНГРЕСС РАСПМ: ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕРИНАТОЛОГИИ**

# 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

Namazova-Baranova L.S., PhD,  
professor, academician of RAS  
(Moscow, Russian Federation);  
Van Den Anker D., PhD, prof.  
(Basel, Switzerland)

### Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD

### Publishing editor

Sukhacheva E.L.

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru  
Phone: (916) 129-35-36  
Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru  
Phone: (916) 650-03-48

### Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC  
Office 2-8, Unit № XLIX, 81-1  
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,  
Moscow, Russian Federation  
tel.: (499) 132-02-07,  
(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. The journal is  
indexed in Scopus.**

### Editorial board

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

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

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

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

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

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

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

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

Klochkova O.A. (Moscow), MD

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

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

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant  
professor

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

Makarova S.G. (Moscow), PhD

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

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, assistant  
professor

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

Rykov M.Yu. (Moscow), PhD, assistant  
professor

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

Shen K. (Beijing, China), PhD, professor

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

Talalae 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.

315

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 5

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG  
Office 2-8, Unit № XLIX, 81-1  
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,  
Moscow, Russian Federation  
tel.: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.  
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-  
lance over non-violation of the legislation in the sphere  
of mass communications and protection of cultural  
heritage.

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

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

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

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,  
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.  
Tel. +7 (499) 737-78-04.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»  
For natural persons 82574  
For juridical persons 82575

# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2019 / V. 18 / № 5

## CONTENT

### LITERATURE REVIEW

- Inna A. Kostik, Mikhail M. Kostik  
**324 CURRENT APPROACHES TO PANS/PANDAS DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT**
- Natalia V. Shakhova  
**339 PERIOSTIN AS A BIOMARKER OF BRONCHIAL ASTHMA**

### CLINICAL OBSERVATION

- Elena S. Vasichkina, Tatyana L. Vershinina, Tatyana S. Kovalchuk, Ekaterina N. Blinova, Elizaveta V. Malkina, Tatyana M. Pervunina  
**346 DAMAGES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AT MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I: CLINICAL CASES**
- Tatiana Yu. Eryushova, Alfiia I. Aminova, Sofiia A. Lakhova, Zarnigar F. Gumbatova, Murat K. Astamirov, Olga Yu. Brunova  
**354 CHALLENGES IN DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH ACUTE INTESTINAL INFECTION IN ADOLESCENT: CLINICAL CASE**
- Elena A. Ligostaeva, Nadezhda A. Tsurikova, Irina A. Tsiganok, Nataliya N. Kobzeva, Vadim Yu. Avdeenko  
**362 TWO SISTERS WITH COLCHICINE-RESISTANT FORM OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ON THE CANAKINUMAB THERAPY: CLINICAL CASE**
- Andrey Yu. Nikiforov, Tatiana L. Kostyukova, Svetlana Yu. Nagaeva, Anatoly F. Vinogradov, Lyubov P. Sizhenkova  
**369 MEASLES IN THE CHILD: CLINICAL CASE**
- Roza Kh. Shangareeva, Gulnaz R. Valeeva, Irina G. Chendulaeva, Alik A. Mirasov, Robert R. Zaynullin, Pavel Yu. Soldatov  
**374 CONSEQUENCES OF HYDROGEL GRANULES SWALLOWING BY CHILDREN: CASE STUDY**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Yliya G. Levina, Leyla S. Namazova-Baranova, Kamilla E. Efendiyeva, Anna A. Alexeyeva, Elena A. Vishnyova, Vera G. Kalugina, Polina S. Arimova  
**380 LOCAL GLUCOCORTICOIDS IN TREATMENT OF CHILDREN WITH DERMATITIS**
- Nikolay N. Murashkin, Alena A. Savelova, Roman A. Ivanov, Dmitri V. Fedorov, Leonid A. Opryatin, Wasel Ahmad  
**386 MODERN VIEW ON THE ROLE OF EPIDERMAL BARRIER IN ATOPIC PHENOTYPE DEVELOPMENT IN CHILDREN**

### A DOCTOR'S AID

- Maria G. Ipatova, Ekaterina A. Deordieva, Oksana A. Shvets, Anna A. Mukhina, Anna A. Moiseeva, Yulya A. Rodina, Petr V. Shumilov, Anna V. Pavlova, Elena V. Raikina, Aliy Yu. Asanov, Maria M. Litvinova, Anna Y. Shcherbina  
**393 GENETIC AND CLINICAL FEATURES OF SHWACHMAN–DIAMOND SYNDROME IN RUSSIAN POPULATION: PROSPECTIVE STUDY**

### INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 401 RUSSIAN ASSOCIATION OF SPECIALISTS IN PERINATAL MEDICINE CONGRESS: CURRENT PROBLEMS IN PERINATOLOGY**



# Возвращая ДЕТСТВО

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

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

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 777н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом» [Электронный ресурс] Официальный портал Министерства здравоохранения Российской Федерации [cr.rosminzdrav.ru](http://cr.rosminzdrav.ru) 29.11.2018 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8396-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-777n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-detyam-pri-yunosheskom-artrite-s-sistemnym-nachalom>; 2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 668н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом» [Электронный ресурс] Официальный портал Министерства здравоохранения Российской Федерации [cr.rosminzdrav.ru](http://cr.rosminzdrav.ru) 29.11.2018 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9018-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-7-noyabrya-2012-g-668n-ob-utverzhdenii-standarta-speciializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-detyam-pri-yunosheskom-artrite-s-sistemnym-nachalom>; 3. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТЕМРА®

**АКТЕМРА® (Тоцилизумаб).** Регистрационный номер: ЛП-003186. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Гигантоклеточный артрит у взрослых пациентов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артериитом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гипертриглицеридемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, повышение АД, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипертриглицеридемия, анафилактические реакции, нефролитиаз, гипогликемия. **Условия хранения:** хранить при температуре 28°С в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

**АКТЕМРА® (Тоцилизумаб).** Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; Активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гипертриглицеридемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипогликемия, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°С в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

 **АКТЕМРА®**  
тоцилизумаб

АО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



RU/ACSTE/1812/0055

# Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



## Превенар 13

Едиственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов\*

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

### \*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения  
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминии фосфате.

#### ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

#### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;  
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ - инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплинией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующие на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реновасцентом острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

##### Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет - в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

##### Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в оголенную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

##### Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

##### Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

##### Лица в возрасте 12 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

#### Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата; первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы - с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

#### Пожилые пациенты

Иммунногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

#### Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

#### СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Файзер Айрланд Фармасьютикалс, Ирландия Грейндж Касти Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия  
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

#### УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

#### ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. 000 «Файзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300  
2. 000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@prevox.ru  
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 696-4538, (499) 578-0230

ООО «Файзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы<sup>1,2</sup>

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА

СМЕШАННАЯ АСТМА

T2-АСТМА<sup>3</sup>  
Дупиксент®  
(дупилумаб)

## ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ<sup>4</sup>

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой<sup>1</sup>

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ  
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

✓ до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией<sup>\*\*2</sup>

ПОЛНАЯ ОТМЕНА  
ПГКС

✓ у **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией<sup>\*\*5</sup>

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ<sub>1</sub>

▲ до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией<sup>\*\*4</sup>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду

\* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12-17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru  
SARU.DUP.19.05.0717a Декабрь 2019

SANOFI GENZYME

Дупиксент®  
(дупилумаб)

РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

## ТУГОПДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА<sup>1</sup>



БЕЗ  
ОТЕКА



БЕЗ  
ВОСПАЛЕНИЯ



БЕЗ  
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I<sup>3</sup>

ОГРУБЕНИЕ ЧЕРТ ЛИЦА		69-73%
ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ		59-68%
ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ		28-67%
ГРЫЖИ		54-60%
КИФОСКОЛИОЗ		21-34%

РАСШИФРУЙ КОД МПС



ТУГОПДВИЖНОСТЬ  
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ  
СИМПТОМЫ

ОТПРАВЬТЕ СУХИЕ ПЯТНА КРОВИ: 8-800-100-24-94

В СЛУЧАЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА МПС I ТИПА  
НАПРАВЬТЕ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ГЕНЕТИКУ<sup>6</sup>

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО СМОТРИТЕ СОДЕРЖАНИЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. ROLANDO SMAZ, GIOVANNI VALENTINO COPPA, ISABELLE KONÉ-PAUT, BIANCA LINK, GREGORY M PASTORES, MARIA RUIA ELGHOUY, CHARLES SPENCER, CARTER THORNE, NICOL WULFRAAT AND BERNHARD MANGER. JOINT CONTRACTURES IN THE ABSENCE OF INFLAMMATION MAY INDICATE MUCOPOLYSACCHARIDOSIS. PEDIATRIC RHEUMATOLOGY 2009, 7: 18  
2. MANKER B. RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS ARE KEY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I. EUROPEAN MUSCULOSKELETAL REVIEW. 2008. PP. 1-6  
3. MICHAEL BELCK ET AL. THE NATURAL HISTORY OF MPS I: GLOBAL PERSPECTIVES FROM THE MPS I REGISTRY. GENETICS IN MEDICINE | VOLUME 16 | NUMBER 10 | OCTOBER 2014  
4. KAKKIS ED, MIENZER J, TILLER OG, ET AL. ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I. N ENGL J MED 2001;344:182-8.  
5. MIENZER J, WEAITH JE, CLARKE LA. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I: MANAGEMENT AND TREATMENT GUIDELINES. PEDIATRICS 2009;123:19-29  
6. S. BRUNI ET AL. THE DIAGNOSTIC JOURNEY OF PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I: A REAL-WORLD SURVEY OF PATIENT AND PHYSICIAN EXPERIENCES. MDL GENET METAB REP. 2016 SEP; 8: 67-73.

СКОРО В ПРОДАЖЕ

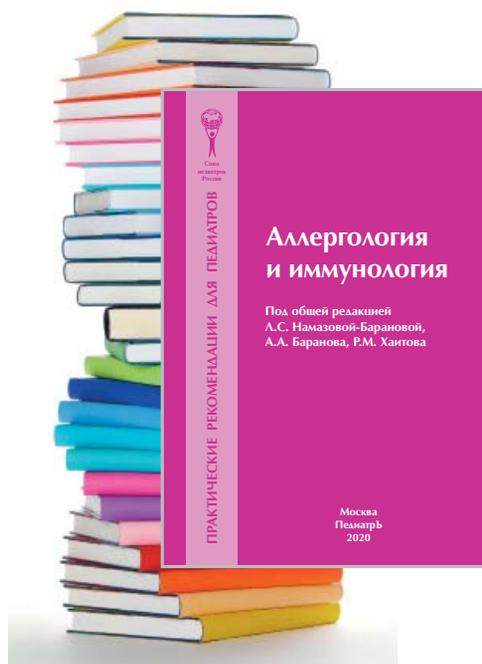
## Аллергология и иммунология. Практические рекомендации для педиатров

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

М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 512 с.

Ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей подготовлены рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы и вакцинации, в основу которых положены принципы доказательной медицины. Рассматриваются вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы; особое внимание уделено алгоритму действий 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, аллергологов-иммунологов, дерматологов, врачей общей практики, студентов медицинских вузов.



EAU THERMALE  
**Avène**

успокаивающая сила воды

### XeraCalm A.D

Эффективно успокаивает сухую,  
склонную к зуду кожу<sup>1</sup>.

Для кожи, склонной к атопическому дерматиту и зуду, характерен порочный круг: расчесывание разрушает кожный барьер, кожа становится раздраженной и уязвимой.

**XeraCalm A.D Eau Thermale Avène** – линейка средств, которые успокаивают зуд<sup>2</sup> благодаря эксклюзивному биотехнологическому активному компоненту I-modulia®.

В результате использования кожа надолго успокоена и надежно защищена. И вся семья наконец обретает спокойствие.

#### ИННОВАЦИЯ

**СТЕРИЛЬНАЯ КОСМЕТИКА: ГАРАНТИРОВАННАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.**



- Только тщательно отобранные компоненты
- Без консервантов
- Эксклюзивная туба с высокой степенью герметичности
- Не нарушает микробиом кожи

Узнать больше о стерильной косметике вы можете на сайте:  
[www.avene.ru](http://www.avene.ru)

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

**Avène**  
PARIS

Pierre Fabre  
Dermo-Cosmétique



<sup>1</sup> Среднее время исчезновения зуда 5 дней (Исследование IV фазы при участии 1711 пациентов Observational study Obs RV4429A/RV4427A 2014 001 2014-2018) Франция, Заморские территории, Италия. 75% пациентов использовали XeraCalm A.D 1-2 раза в день в течение 7 дней для лечения ксероза, сопровождающегося зудом.

<sup>2</sup> Вызванный сухостью кожи.



# Адвантан®

для взрослых, детей и младенцев  
с 4х месяцев для лечения  
дерматита и экземы<sup>1</sup>

- 27 лет успешного применения
- Топический стероид №1 в выписке педиатров<sup>3</sup>
- Быстрое начало действия и быстрое избавление от зуда и других симптомов<sup>4,5</sup>



**Инструкция по медицинскому применению препарата Адвантан®** – сокращенная версия. **Действующее вещество:** метилпреднизолона ацелонат 0,1%. **Лекарственная форма:** мазь для наружного применения, крем для наружного применения, эмульсия для наружного применения. **Фармакодинамика:** подавляет воспалительные и аллергические кожные реакции. После многократного нанесения на большие поверхности (40–60 % поверхности кожи), а также применения под окклюзионную повязку не отмечается нарушения функций надпочечников. При применении до 12 недель у взрослых и до 4 недель у детей (в том числе, раннего возраста) не было выявлено развития атрофии кожи. **Показания к применению:** Атопический дерматит, истинная экзема, микробная экзема, аллергический и простой контактный дерматит, профессиональная экзема (для всех форм, кроме эмульсии), дисгидротическая экзема (для всех форм, кроме эмульсии). **Дополнительно для эмульсии:** себорейный дерматит, фотодерматит, солнечный

ожог. **Противопоказания:** гиперчувствительность, туберкулез, сифилис и вирусные инфекции кожи, розацеа, периоральный дерматит, участки кожи с реакцией на вакцинацию, детский возраст до 4 месяцев. **Способ применения и дозы:** 1 раз в сутки. Длительность – до 12 нед у взрослых и до 4 нед у детей. **Побочное действие:** очень редко – местные реакции (зуд, жжение, эритема, сыпь); редко – фолликулит, гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация, аллергические реакции. При применении >4 недель или на площади >10% кожи, возможны атрофия, телеангиэктазии, стрии, акнеформные изменения и системные эффекты кортикостероидов. **Особые указания:** При наличии инфекционных осложнений необходимо дополнительное специфическое лечение. Избегать попадания в глаза. **Беременность и лактация:** Если польза превышает риск. При лактации не наносить на молочные железы. **Лекарственные взаимодействия:** не выявлено. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Регистрационное удостоверение:**

П N013563/03, П N013563/02, П N013563/04, П N013563/01

**Источники информации:** 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Адвантан®. 2. Blume-Peytavi U, Wahn U. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:508–15. 3. Ipsos, Prindex, осень 2018. 4. Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Nov;26 Suppl 6:9–13. 5. Mensing H, Lorenz B. Experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in patients suffering from acute and chronic eczema. Z Hautkrankh 1998; 73: 281–285.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»

Адрес: 123315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 2  
Тел.: +7(495) 789-11-60, e-mail: info.ru@leo-pharma.com  
www.leo-pharma.ru

MAT-26999-07-19

Информация для специалистов здравоохранения



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

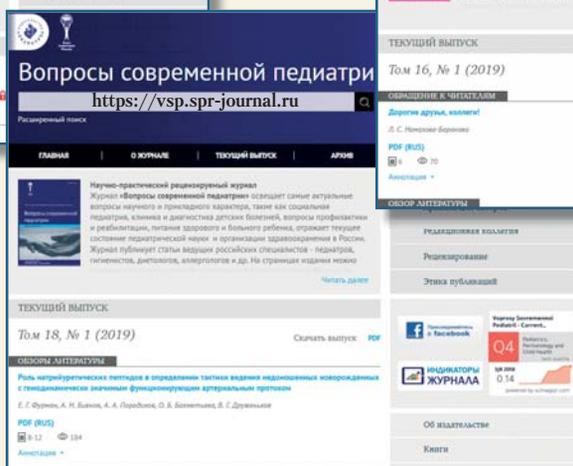
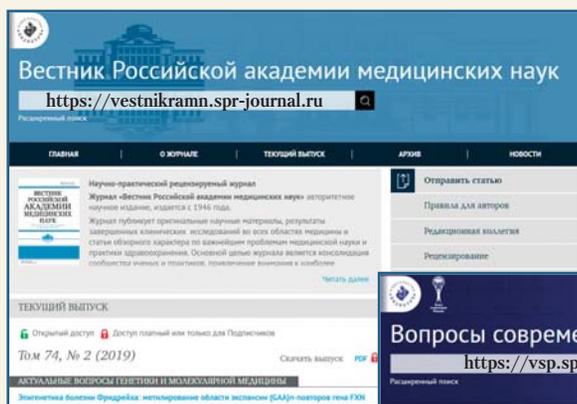
## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- 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, Academic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07  
+7 (916) 650-01-27

sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru

И.А. Костик<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> Детский санаторий — Реабилитационный центр «Детские Дюны», Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS

### Контактная информация:

Костик Инна Анатольевна, кандидат медицинских наук, невролог Санкт-Петербургского ГБУЗ «Детский санаторий — РЦ «Детские Дюны»

Адрес: 197701, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, 37-й км Приморского шоссе, д. 1, тел.: +7 (812) 246-22-88, e-mail: innakostik@yandex.ru

Статья поступила: 01.08.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

*PANS — педиатрический острый нейropsychический синдром, который характеризуется внезапным началом обсессивно-компульсивного синдрома, сопровождается тревогой, эмоциональной лабильностью и другими симптомами. PANDAS, или педиатрические аутоиммунные нейropsychические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией, являются подтипом PANS. В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении PANS/PANDAS. Проанализированы варианты выбора противовоспалительной и иммунотропной терапии, включающей применение нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза, ритуксимаба, мопетила микофенолата.*

**Ключевые слова:** дети, PANDAS, PANS, CANS, PITAND, обсессивно-компульсивный синдром, тики, гиперкинезы, стрептококк, этиология, диагностика, лечение.

*(Для цитирования:* Костик И.А., Костик М.М. Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (5): 324–338. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2055)

### ВВЕДЕНИЕ

Педиатрические аутоиммунные нейropsychические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией, или PANDAS (англ. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus), характеризуются наличием тиков и обсессивно-компульсивного синдрома (ОКС). Клиническая картина напоминает ревматическую хорею, что нередко становится причиной ошибки в диагнозах [1].

История изучения PANDAS начинается с 90-х годов прошлого века, когда группа ученых из Национального института психического здоровья (США) описала пациентов, у которых наблюдался ОКС, в некоторых случаях с тиками, который манифестировал после перенесенной инфекции, как правило, стрептококковой [1–3]. Этой же группой были определены пять диагностиче-

ских критериев расстройства: 1) наличие ОКС с тиками или без них; 2) начало в препубертатном возрасте; 3) острое начало и волнообразное течение; 4) ассоциация со стрептококковой инфекцией, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А; 5) ассоциация с неврологическими симптомами (часто хореоформные гиперкинезы в пальцах рук и ног, моторная гиперактивность) [1]. Кроме того, были описаны такие неспецифические признаки PANDAS, как эмоциональная лабильность, снижение школьной успеваемости, импульсивность, склонность к депрессии, тревожность, ночные кошмары, ритуалы, связанные с отходом ко сну, ухудшение почерка [1, 3]. В дальнейшем исследователи обратили внимание на клиническую неоднородность PANDAS (разная степень выраженности и полиморфизм клинических проявлений), трудности установления вза-

Inna A. Kostik<sup>1</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> Children's Sanatorium-Rehabilitation Centre «Detskiye Duny», Saint Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Current Approaches to PANS/PANDAS Diagnostics and Management

*PANS, or Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, is characterized by the sudden onset of obsessive-compulsive syndrome and accompanied by anxiety, emotional lability and other symptoms. PANDAS, or Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections, is a subtype of PANS. Modern data on PANS/PANDAS etiology, pathogenesis, diagnostics and management is presented in this article. Therapeutic decisions on using anti-inflammatory and immunotropic therapy including non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, rituximab and mycophenolate mofetil are analysed.*

**Key words:** children, PANDAS, PANS, CANS, PITAND, obsessive-compulsive syndrome, tic, hyperkinesis, streptococcus, etiology, diagnostics, management.

*(For citation:* Kostik Inna A., Kostik Mikhail M. Current Approaches to PANS/PANDAS Diagnostics and Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019; 18 (5): 324–338. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2055)

имосвязи между стрептококковой инфекцией и началом ОКС или тиков, недостаток надежных диагностических маркеров [4], что обусловило введение нового названия заболевания — «педиатрический острый нейропсихический синдром» (*англ.* Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome, PANS), ключевым феноменом которого является острое начало симптомов [4]. Согласно принятым в 2013 г. рекомендациям, PANDAS следует считать подтипом PANS [5]. При этом было отмечено, что не во всех случаях стрептококковая инфекция лежит в основе патогенеза PANS, но все случаи PANDAS ассоциированы со стрептококком [5]. Были предложены следующие критерии PANS [5]:

- 1) резкое, драматическое начало ОКС или резкое ограничение потребления пищи;
- 2) наличие нейропсихических симптомов ( $\geq 2$  одновременно) с острым началом:
  - тревога;
  - эмоциональная лабильность и/или депрессия;
  - раздражительность, агрессия и/или оппозиционное поведение;
  - поведенческая регрессия;
  - снижение школьной успеваемости (связанное с синдромом дефицита внимания/гиперактивностью);
  - сенсорные или моторные аномалии;
  - соматические симптомы, включая нарушение сна, энурез, частое мочеиспускание;
- 3) симптомы не объясняются другими известными заболеваниями.

В 2012 г. ряд авторов предложил более широкий термин — «острый нейропсихический синдром у детей» (*англ.* Childhood Acute Neuropsychiatric Syndrome, CANS), включающий все психоневрологические симптомы с острым молниеносным началом в детстве [6]. Предложенный термин не требует ассоциации с конкретным микроорганизмом, ограничения симптомов тиками или ОКС или же повторения симптомов, но требует острого драматического начала [7]. Также в литературе можно встретить термин «педиатрические инфекционные аутоиммунные нейропсихические расстройства» (*англ.* Pediatric Infection-Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders, PITAND) [2]. Терминологическая путаница усложняет постановку диагноза и указывает на неоднородность этиологии и патогенеза ряда схожих по клинической картине заболеваний [8].

## **PANS/PANDAS: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА**

### **Этиология**

Опубликовано большое количество исследований, в которых изучалась связь стрептококковой инфекции с нейропсихическими расстройствами. Некоторые из них подтверждают такую связь [9, 10]. Как правило, речь о результатах ретроспективных исследований, в которых ученые пытались найти маркеры, отличающие PANDAS от тиков, синдрома Туретта или ОКС [11, 12]. Другие исследователи отрицают эту связь [13, 14].

PANS может иметь различную этиологию, в том числе генетическую и иммунологическую, с предшествующей инфекцией или без таковой [15]. Предполагается, что PANS имеет постинфекционное происхождение, однако не обнаружено связи с началом PANS ни для одного микроорганизма, кроме стрептококка. Вместе с тем обсуждается роль *Mycoplasma pneumoniae* [16], вируса гриппа H1N1 [5], вируса Эпштейна–Барр [17], *Borrelia burgdorferi* [18].

## **Патогенез**

Стрептококки — грамположительные микроорганизмы с клеточной стенкой, в основе которой пептидогликан и тейхоевые кислоты со встроенными белками. За антигенное разнообразие отвечает полисахарид клеточной стенки, ему отводится ведущая роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [19]. Стрептококк способен выделять ферменты и токсины, имеющие большое значение в патогенезе стрептококковой инфекции [20]. Среди белков клеточной стенки наиболее изучен М-протеин, который обеспечивает выживаемость стрептококка после фагоцитоза, способствуя таким образом длительной персистенции в организме человека различных антигенов, и высокий уровень антител даже при отсутствии признаков болезни [21–23]. В структуре М-протеина имеются эпитопы, которые перекрестно реагируют с различными тканями человека (мозга, кардиомиоцитов и т.д.). Таким образом, молекулярная мимикрия является патогенетическим механизмом развития аутоиммунных заболеваний, когда собственные противострептококковые антитела реагируют на аутоантигены хозяина [24]. Перекрестной реактивностью обладают следующие антигены стрептококка: гиалуроновая кислота, капсулы стрептококка, N-ацетил-глюкозамин/полисахарид группы А, антигены наружной мембраны с молекулярной массой 60 и 67 кДа [19].

Предполагается, что патогенез PANDAS сходен с патогенезом хорей Сиденгама [25]. Антинейрональные антитела класса иммуноглобулинов (immunoglobulin, Ig) G, экспрессированные В-лимфоцитами, вступают в реакцию с мозговыми антигенами (допаминовыми рецепторами, лизоганглиозидом, тубулином) и активируют кальцийзависимую кальмодулин-протеинкиназу II. Последняя активирует тирозингидроксилазу в допаминергических нейронах, что приводит к повышению уровня допамина и способствует дальнейшей манифестации симптомов [26, 27].

Иммунологические исследования показали, что мишенью для аутоантител, которые обнаруживаются как при ревматической хорее, так и при PANDAS, является D2-допаминовый рецептор (D2R) [28]. На мышинных моделях было показано, что стрептококковая инфекция индуцирует выработку антител к допаминовым рецепторам. При этом у мышей, иммунизированных *Streptococcus pyogenes*, развивались obsessive поведенческие и двигательные проблемы [29]. Известно, что в 75–80% случаях PANS выявляются нарушения в иммунной системе [30]. Предполагается, что в патогенезе аутоиммунных нейропсихических расстройств играет роль дефект регуляторных Т-клеток, которые в норме должны предотвращать развитие аутоиммунных реакций. В исследовании 2007 г. показано снижение регуляторных Т-клеток у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами синдрома Туретта, у них же обнаружено значительное снижение количества CD8(+), Vbeta18(+) Т-клеток [31]. Показано также, что стрептококкспецифичные Т-лимфоциты нарушают структурные и функциональные свойства гематоэнцефалического барьера, что позволяет циркулирующим IgG и CD4+ Т-клеткам проникать в мозг и вызывать нейровоспаление через гиперпродукцию интерлейкина 17 А [32].

Некоторые авторы высказывают мнение, что развитие PANDAS может быть связано не только со стрептококком, но и с другими инфекциями [5, 16–18]. Несмотря на длительное изучение связи стрептококка с развитием PANDAS, точка в этом вопросе еще не поставлена. Не исключено, что эти пациенты имеют генетическую

предрасположенность к некоторым инфекциям и склонны к патологическому иммунному ответу с выработкой перекрестных антител к микробным и мозговым антигенам [33, 34].

В последнее время проведено большое количество исследований патофизиологии тиков, синдрома Туретта и ОКС. Учитывая роль базальных ганглиев в моторном контроле и других нарушениях движения, исследователи сформулировали гипотезу о существовании кортико-стриато-таламокортикальных цепей, а именно нескольких параллельных изолированных схем обратной связи с выходами из полосатого тела, которые нацелены на первичные двигательные области и конкретные премоторные и префронтальные области коры [35]. Основная функция этих схем заключается в контроле и выборе целевого двигательного, когнитивного и мотивационного поведения, формировании привычек [35, 36]. К сожалению, четкого понимания появления тиков еще нет, но наиболее убедительной является теория увеличения активности дополнительной моторной области до начала появления тиков [37]. Предполагается также, что эта область играет роль в формировании чувствительных феноменов, предшествующих исполнению тиков (продромальные позывы). Магнитно-резонансная томография головного мозга показала уменьшение размеров хвостатого ядра у детей и взрослых с синдромом Туретта [38] с отрицательной корреляцией между размерами хвостатого ядра в детском возрасте и тяжестью симптомов в старшем возрасте [39]. В исследовании E. Sowell и соавт. было обнаружено уменьшение размеров коры в сенсомоторной области, а также в других регионах (вентральная лобная кора, дорзальная теменная кора) у детей с синдромом Туретта [40].

### Клинические проявления

Клиническая картина складывается из симптомов ОКС с тиками или без них и может дополняться эмоциональной лабильностью, тревогой, поведенческой регрессией, энурезом, снижением школьной успеваемости. Следует отметить, что при неврологическом осмотре может наблюдаться нормальный неврологический статус.

Внезапное начало ОКС описано как для PANDAS, так и для PANS [13, 41]. ОКС встречается с частотой 1–3% в общей популяции [42] и характеризуется наличием obsessions (повторяющиеся или постоянные мысли, побуждения, воспринимаемые как навязчивые) и/или compulsions (повторяющиеся умственные или поведенческие действия, воспринимаемые как обязательные в ответ на obsessions). У детей наблюдается два возрастных пика заболеваемости ОКС. Первый — в 8–12 лет (так называемый ОКС с ранним началом), характеризуется частой коморбидностью с тиками или синдромом Туретта [36]. Этот тип ОКС чаще диагностируют у мальчиков, он может проявляться как сочетанием obsessions и compulsions, так и изолированными compulsions [42]. При ОКС с ранним началом только 30% пациентов отвечают на проводимую фармакологическую терапию [43]. Второй пик приходится на постпубертатный возраст [42]. Симптомы ОКС при позднем начале подобны таковым у взрослых пациентов; среди больных больше девочек [42]. Как правило, пациенты критически относятся к своему состоянию, часто испытывают стыд по поводу имеющихся у них симптомов, и по этой причине могут долгое время не обращаться за помощью [44]. При этом у них отмечается хороший ответ на лечение и благоприятный прогноз [42]. Предполагается, что два возрастных пика связаны с разными этиологическими факторами, при этом паци-

ентам с ранним началом свойственна наследственная предрасположенность (высокая частота ОКС среди родственников) [44].

Тики — быстрые, неритмичные, стереотипные движения или вокализация, которые могут быть простыми и сложными и охватывать различные мышечные группы. Больные могут не только предчувствовать, но и подавлять появление тиков. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в зависимости от длительности и клинических проявлений (моторные или вокальные тики) выделяют:

- 1) транзиторные тики (длительность < 12 мес);
- 2) хронические тики (длительность > 12 мес);
- 3) синдром Туретта с вокальными и моторными тиками (длительность > 12 мес).

Тики — наиболее частая патология детского возраста, хотя их распространенность в общей популяции, по разным данным, колеблется от 3 [45] до 21% [46]. При этом известно, что некоторые пациенты не обращаются к врачу из-за незначительной выраженности тиков [42]. Среди детей школьного возраста тики отмечаются у 11–20%, распространенность синдрома Туретта составляет 5–7 случаев на 10 000 детей [3, 47, 48]. В 2002 г. в США было проведено исследование, включившее более 3 тыс. детей. Моторные или вокальные тики в дошкольном возрасте отмечали в 22%, среди детей начальной школы — в 8%, среди подростков — в 3% случаев. Соотношение мальчиков и девочек варьировало от 3,8:1 в группе детей начальной школы до 6,1:1 в старшей возрастной группе [49]. Интересно отметить, что для всех расстройств с тиками характерно преобладание лиц мужского пола (от 2:1 и выше) [50]. Транзиторные тики встречаются примерно в 5% случаев, имеют локальные моторные или вокальные проявления с последующим полным исчезновением симптомов [51].

Хронические тики, как правило, развиваются в возрасте от 2 до 7 лет, при этом максимальная выраженность тиков наблюдается в 9–12 лет, затем следует фаза стабилизации и ослабления симптомов [50]. Известно, что около 40% детей с синдромом Туретта не имеют тиков во взрослой жизни, еще столько же имеют минимальные проявления болезни, которые не оказывают влияния на качество жизни, и только 20% пациентов продолжают отмечать тяжелые симптомы заболевания [50]. В большинстве случаев болезнь дебютирует появлением моторных мигательных или лицевых, реже — вокальных или других моторных тиков (дергание рук, спазм туловища и другие сложные движения) [50]. При хроническом течении заболевания наблюдается увеличение частоты и интенсивности тиков в течение нескольких месяцев или лет [12, 52]. В таких случаях родители часто затрудняются указать точную дату появления симптоматики. Выраженность симптомов обычно варьирует во времени. В некоторых работах показана зависимость выраженности тиков от психоэмоционального состояния ребенка, но этот вопрос остается дискуссионным [41]. Возникают сложности в дифференцировании волнообразного течения заболевания от обострения болезни, поэтому существуют определенные трудности в оценке эффективности проводимого лечения [41]. Следует обратить внимание, что наличие тиков далеко не всегда обозначает диагноз PANS/PANDAS.

PANS/PANDAS характеризуется, как правило, внезапным началом, ОКС с тиками или без них. Однако J. Frankovich и соавт. наблюдали 47 пациентов, которые соответствовали всем критериям PANS, за исключением остроты проявлений. Авторы выделили три группы:

1) с острым началом — симптомы развиваются в течение 3 сут; 2) с подострым началом — симптомы развиваются в промежутке от 3 сут до 8 нед и 3) с постепенным началом — более 8 нед [52]. Часть детей с PANS/PANDAS имеют очень высокую степень выраженности симптомов, они могут облизывать обувь, лаять, иметь моторные и вокальные тики, эпизоды крайней тревоги и агрессии, что является причиной обращения к психиатру [5].

По степени тяжести PANS/PANDAS делят на легкие, средние/тяжелые и экстремальные/жизнеугрожающие [30]. Под легкими формами PANS/PANDAS понимают случаи, когда имеются клинически значимые симптомы ОКС, которые могут продолжаться до 1–2 ч, проявляться с интервалами в течение дня и приводить к незначительным изменениям жизнедеятельности дома и в школе, не вызывая сильных страданий и не влияя на общее функционирование. Как правило, тяжесть симптомов находится в «проблемном, но терпимом» диапазоне [30]. У детей со средними или тяжелыми формами PANS/PANDAS наблюдаются симптомы, которые могут занимать до 50–70% времени бодрствования, с короткими периодами облегчения, когда ребенок может заниматься своей повседневной деятельностью [30]. Дети с экстремальными жизнеугрожающими симптомами PANS/PANDAS страдают от симптомов ОКС, которые занимают 90–100% времени бодрствования [30]. У детей с нарушением пищевого поведения могут развиваться обезвоживание, значительная потеря массы тела (> 10%) [15]. Пациенты испытывают генерализованную тревогу, депрессию, эмоциональную лабильность; у них наблюдаются тяжелая поведенческая регрессия, когнитивная дисфункция, ухудшение памяти, социальная абстиненция, раздражительность, агрессия, эмоциональная лабильность, галлюцинации и/или бред, сенсорная амплификация, двигательные расстройства (хореический, дистонический и стереотипный), тики, что в совокупности приводит к потере трудоспособности и нормальной жизнедеятельности [30].

#### **Диагностика**

PANS/PANDAS — диагноз исключения, поэтому такие дети должны быть всесторонне обследованы. Диагноз PANS/PANDAS основывается на данных анамнеза, клинической картины и лабораторных обследований. При изучении семейного анамнеза необходимо выяснить наличие у родственников пациента неврологических, психических расстройств, аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, случаев иммунодефицита, частых инфекций, включая рецидивирующую стрептококковую инфекцию [5, 16]. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на данные об имевшихся скарлатиноподобной сыпи, импетиго, периаанального или вульварного дерматита или других проявлений стрептококковой инфекции в течение предшествующих 6 мес [5].

#### **Лабораторная диагностика стрептококковой инфекции**

Определение предшествующей стрептококковой инфекции часто трудно реализовать на практике по нескольким причинам. Ретроспективная информация часто неполная или недоступна. Кроме того, при остро возникших тиках у детей редко бывают признаки фарингита [53]. Рекомендуется делать мазок из глотки вне зависимости от наличия или отсутствия клинического фарингита, при обострении психоневрологических симптомов [53]. При получении отрицательного результата анализа необходимо учитывать факт возможной предшествую-

щей антибактериальной терапии. Вместе с тем следует принять во внимание, что выделение стрептококка при бактериологическом анализе мазка с миндалин и глотки зависит от техники исполнения манипуляции и соблюдения правил транспортировки биоматериала; недостатком этого метода является длительность получения результатов.

В последнее время разработаны экспресс-тесты для диагностики стрептококковой инфекции, которые позволяют выявить гемолитический стрептококк группы А непосредственно в мазке из ротоглотки [54]. Для диагностики инфекции используют определение уровня титра антител: антистрептолизина О (АСЛО) и антидезоксирибонуклеазы В (адНаза В). На примере 150 детей с тиками было установлено, что уровень АСЛО > 500 МЕ/мл имелся у 38% пациентов против 2% в группе контроля (средние значения показателя составили 434 и 155 МЕ/мл соответственно), 58% детей имелиотягощенный анамнез по тикам, у пациентов с тиками отмечались частые инфекции верхних дыхательных путей, 17% пациентов имели высеv стрептококка из ротоглотки. В группе контроля не было отягощенного анамнеза по тикам среди родственников первой и второй степени родства, реже отмечались и инфекции верхних дыхательных путей. Отмечено также, что во время визитов к врачу ни один из пациентов с тиками не имел признаков фарингита, и если обследование выполнялось стандартными бактериологическими методами, то обнаружение стрептококка было очень низким — только у 26 пациентов [55].

В 2010 г. было проведено длительное исследование, в котором у 160 пациентов с PANDAS брали мазки из глотки ежемесячно в течение 2 лет и проводили анализ крови на АСЛО и адНазу В каждые 3 мес. Показано, что для диагностики стрептококковой инфекции необходимо определять одновременно два вида антител — АСЛО и адНазы В, поскольку при PANDAS может увеличиваться титр антител только одного вида [56]. Так, при исследовании только одного вида антител стрептококковая инфекция из 58 впервые обнаруженных случаев не была бы подтверждена у 22% больных [56]. Обнаружение только однократного повышения уровня антител может быть недостаточно чувствительным и специфичным критерием для диагностики новой стрептококковой инфекции [56]. Необходим последовательный мониторинг титра антител, поскольку показатели могут оставаться повышенными на протяжении 1 года и более после провоцирующей инфекции. Это особенно важно для избегания случаев гипердиагностики при однократном незначительном повышении титров противострептококковых антител [13]. В настоящее время не определены референсные значения уровня антител к антигенам стрептококка. Некоторыми авторами предлагается считать признаком существенного изменения 50%-ное увеличение или снижение титра АСЛО или адНазы В при повторном определении [53]. Если доступны предыдущие исходные значения, также может быть полезно провести анализ АСЛО и адНазы В во время обострений психоневрологических симптомов [53]. Уровни АСЛО и адНазы В также могут быть получены с интервалом 3–4 мес для распознавания субклинической инфекции или оценки эффективности оптимальной антимикробной профилактики [53]. Серийное тестирование важно проводить в одной сертифицированной лаборатории, что увеличит надежность результатов [53]. В табл. 1 представлены рекомендации по верификации стрептококковой инфекции, которые могут быть использованы для диагностики PANS/PANDAS [53].

**Таблица 1.** Признаки предшествующей стрептококковой инфекции, позволяющие диагностировать PANDAS (адаптировано из [53])  
**Table 1.** Signs of prior streptococcal infection allowing to diagnosis PANDAS (adopted from [53])

<b>Признаки стрептококковой инфекции, достаточные для диагностики PANDAS (необходимо наличие <math>\geq 1</math> признаков; диагностическая ценность критериев не изучалась)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение уровня антител в серии исследований, независимо от результатов экспресс-теста и культурального исследования. Не требует наличия клиники фарингита</li> <li>• Острый фарингит с высевом стрептококка из глотки с увеличением или без увеличения уровня антител</li> <li>• Фарингит с характерными небными петехиями</li> <li>• Фарингит с характерной скарлатиноподобной сыпью</li> <li>• Фарингит без культурального или серологического подтверждения после близкого (часто домашнего) контакта с пациентом с доказанной инфекцией, вызванной гемолитическим стрептококком группы А (ГСА)</li> <li>• Бессимптомное носительство ГСА в глотке, подтвержденное после близкого контакта с носителем инфекции</li> <li>• Бессимптомное носительство ГСА в глотке после отрицательного мазка из глотки, документально подтвержденное в течение последних 3–4 мес</li> <li>• Однократное измерение уровня антител АСЛО или адНазы В в течение 6 мес после первых проявлений психоневрологических симптомов может быть расценено как диагностическое, если титр антител <math>&gt; 95\%</math> перцентиля по отношению к нормам локальной лаборатории для детей сопоставимого возраста или АСЛО <math>\geq 1:480</math> или адНза В <math>\geq 1:1280</math></li> <li>• Одновременное повышение титров АСЛО и адНазы В <math>&gt; 80\%</math> перцентиля для соответствующего возраста в одной и той же пробе сыворотки в течение 6 мес после начального появления психоневрологических симптомов</li> <li>• Дерматит с доказанной стрептококковой этиологией</li> </ul>
<b>Признаки стрептококковой инфекции, недостаточные для диагностики PANDAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высев ГСА из неизменной глотки без повышения титров антител АСЛО и адНазы В</li> <li>• Фарингит, диагностированный клинически без культурального подтверждения</li> <li>• Повышение титра АСЛО или адНзы В <math>&gt; 80\%</math> перцентиля для нормы соответствующего возраста в течение 6 мес после начального появления психоневрологических симптомов, при этом культуральное исследование недоступно или его результаты отрицательные</li> <li>• Близкий (домашний) контакт с пациентом с доказанной ГСА-инфекцией без клинического фарингита или предположительно стрептококковой дерматита и без культурального подтверждения стрептококковой инфекции</li> <li>• Интертригинозный или перианальный дерматит без культурального подтверждения</li> </ul>

В 2009 г. было проведено исследование с использованием белковой панели, содержащей 102 рекомбинантных антигена *S. pyogenes* [23]. Основную группу составили дети с хроническими тиками, у которых на момент исследования не было проявлений фарингита и в анамнезе не было ревматических заболеваний. В исследовании было две группы сравнения: здоровые дети без тиков и дети с микробиологически подтвержденным фарингитом. Исследование показало, что антитела к 25 антигенам стрептококка присутствуют в сыворотке всех трех групп, антитела к 21 антигену выявлены в сыворотке пациентов с тиками и пациентов с фарингитом, но отсутствуют у здоровых детей. Пять антигенов стрептококка были преимущественно ассоциированы с тиками у детей. Иммунный ответ с повышением уровня специфических IgG у пациентов с тиками был выше, чем у пациентов с фарингитом.

В настоящее время ведется работа по выявлению молекулярных диагностических биомаркеров PANDAS. В качестве потенциальных биомаркеров изучают аутоантитела к D1- и D2-дофаминовым рецепторам,  $\beta$ -тубулину и лизоганглиозиду GM1 (лизо-GM1), а также активность кальмодулинзависимой киназы II (CaMKII) [26, 28, 57]. В частности, исследовали диагностическую ценность титра антител к базальным ганглиям, который повышался у детей с PANDAS и у детей с тиками, но различий обнаружить не удалось [58]. В настоящее время надежных молекулярных маркеров PANDAS не выявлено [59].

#### **Дифференциальная диагностика**

В большом числе исследований не было обнаружено наличие PANDAS-специфических симптомов. Например, в 2004 г. группа исследователей показала, что PANDAS и ревматическая хорея могут быть схожи наличием хореоформных гиперкинезов, напоминающих движения пальцев во время игры на фортепиано, однако их отсутствие не исключает PANDAS [60]. Тики и ОКС часто наблюда-

ются в продромальном периоде хорей, а гиперкинезы присоединяются позднее [60]. Ухудшение почерка и раздражительность также наблюдаются при этих состояниях, однако клиническая картина все же отличается. Хорея часто имеет монофазное течение. При PANDAS отмечается возвращение симптомов после стрептококковой или другой инфекции, что является базовым критерием PANDAS. Кроме того, при острой ревматической лихорадке в большинстве случаев наблюдаются изменения на электро- и эхокардиограмме (изменения клапанов сердца) [61], что является важным для постановки правильного диагноза. Для PANDAS кардиологические нарушения нехарактерны [61].

В круг дифференциальной диагностики входят ОКС, нервная анорексия, избегание/ограничение потребления пищи, транзиторные тики, биполярное расстройство, хорея Сиденгама, аутоиммунный энцефалит, системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), первичные ангииты центральной нервной системы, болезнь Вильсона [5].

#### **Лечение**

Существуют разные подходы к терапии PANS и PANDAS. При доказанной инфекционной природе заболевания применяют антибиотики. В литературе имеются данные о применении тонзиллэктомии, глюкокортикостероидов, плазмафереза, терапии внутривенным иммуноглобулином или моноклональным антителом против CD20 (ритуксимаб) при PANS/PANDAS [62–64]. В 2017 г. опубликованы три руководства по лечению пациентов с PANS и PANDAS, содержащие рекомендации по использованию когнитивных и поведенческих вмешательств, иммуномодулирующей терапии и антибиотиков [30, 53, 65]. В 2018 г. был опубликован систематический обзор результатов исследований различных терапевтических стратегий при ведении пациентов с PANS, PANDAS и связанных с ними расстройств [66]. В обзор включили

опубликованные включительно до 2017 г. 11 клинических исследований, одно исследование с результатами опроса родителей и 65 описаний клинических случаев, в которых сообщалось о результатах лечения более 1500 больных. В исследовании оценивалась эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза, психотропных препаратов, психотерапии и методов комплементарной и альтернативной медицины. Одиннадцать из 12 исследований имели высокий или умеренный риск систематической ошибки. Авторы обзора сделали вывод, что эффективность вышеуказанных методов лечения не доказана.

### Антибактериальная терапия

Наиболее часто для лечения пациентов с PANDAS используют антибиотики пенициллинового ряда и макролиды (азитромицин) [67]. При наличии признаков текущей стрептококковой инфекции (при верифицированном остром стрептококковом фарингите) препаратами первой линии являются антибиотики пенициллинового ряда, которые рекомендуется применять короткими курсами (табл. 2) [68]. На 2–7-е сут после завершения антибиотикотерапии следует сделать мазок из глотки на стрептококк и в случае положительного результата рекомендуется проведение повторного курса антибиотикотерапии [53].

М. Murphy и М. Pichichero наблюдали 12 пациентов с PANDAS с верифицированным стрептококковым фарингитом и внезапным началом ОКС, тиков, тревоги, связанных с расставанием с матерью [9]. Все пациенты получили десятидневный курс антибиотикотерапии, который оказался эффективным: отмечалось быстрое уменьшение симптомов ОКС, тревоги и выраженности тиков, среднее время исчезновения симптомов ОКС составило 14 сут. Авторы обратили внимание, что рецидивы ОКС были связаны с рецидивом стрептококковой инфекции, а применение антибиотиков быстро приводило к уменьшению выраженности симптомов. Интересным представляется тот факт, что у отдельных детей симптомы ОКС появлялись при исходном отрицательном результате бактериологического исследования, тогда как стрептококк высеивался только через 72 ч после рецидива симптомов ОКС [9].

При оценке эффективности применения антибиотиков для лечения пациентов с PANDAS получены неод-

нозначные данные. Ряд авторов сообщает о хорошей эффективности антибиотиков [67, 69], тогда как другие исследователи не удовлетворены результатами лечения [70]. Т. Murphy и соавт. провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое пилотное исследование по применению азитромицина у детей с острым ОКС [71]. В исследование включили детей в возрасте 4–14 лет (63% мужского пола), которые принимали плацебо ( $n = 14$ ) или азитромицин ( $n = 17$ ) в течение 4 нед (от 10 мг/кг до 500 мг/сут). Выраженность ОКС оценивали при помощи шкалы общего клинического впечатления тяжести состояния CGI-S (Clinical Global Impression — Severity). Было показано, что на фоне приема азитромицина происходило уменьшение тяжести ОКС. Азитромицин хорошо переносился, отмечены минимальные побочные эффекты. Вместе с тем в группе азитромицина наблюдалось увеличение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) в конце 4-й нед лечения. В этой связи авторами исследования было сделано заключение о необходимости осторожного применения азитромицина у пациентов с удлиненным QT на ЭКГ, а также у лиц, принимающих препараты, способствующие удлинению QT (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [71].

В исследовании 2018 г. D. Calaprice и соавт. были опрошены 698 пациентов с PANS, 675 из которых лечились антибиотиками [67]. Наиболее часто использовались амоксициллин, азитромицин и амоксициллин клавуланат. Антибиотики назначались как короткими (< 30 сут), так и длинными курсами. Как правило, антибиотики хорошо переносились: менее 10% опрошенных отказались от приема антибиотиков вследствие развития побочных эффектов. При сравнении эффективности противомикробной терапии в зависимости от длительности лечения авторы отметили, что курс антибиотиков > 30 сут является более эффективным по сравнению с короткими курсами [67]. D. Lotan и соавт. оценивали эффективность антибиотикотерапии на животных моделях (крысы) нейропсихических расстройств, ассоциированных со стрептококком [72]. Исследователи сформировали две основные группы: крысы, иммунизированные стрептококковым антигеном, и здоровые крысы. В каждой группе были животные, получавшие ампициллин с питьевой водой с первого дня наблюдения в течение 7 нед и не получавшие антибиотик. Авторы оценили содержание D1- и D2-дофаминовых рецепторов и тирозингидроксилазы в префронталь-

**Таблица 2.** Антибактериальная терапия острого стрептококкового фарингита (адаптировано из [68])

**Table 2.** Antibacterial therapy of acute streptococcal pharyngitis (adapted from [68])

Антибиотик	Дозировка
Феноксиметилпенициллин (10 сут, <i>per os</i> )	Дети: по 250 мг 2–3 раза/сут Подростки и взрослые: по 500 мг 2 раза/сут
Амоксициллин (10 сут, <i>per os</i> )	50 мг/кг 1 раз/день, максимально 1000 мг
Бензатина бензилпенициллин G (однократно, в/м)	Дети (вес ≤ 27 кг): 600 тыс. ед. Дети (вес > 27 кг): 1200 тыс. ед.
<b>При непереносимости пенициллина</b>	
Цефалексин (10 сут, <i>per os</i> )	Разовая доза 20 мг/кг 2 раза/сут, максимальная разовая доза 500 мг
Цефадроксил (10 сут, <i>per os</i> )	30 мг/кг однократно, не более 1000 мг
Клиндамицин (10 сут, <i>per os</i> )	Разовая доза 7 мг/кг 3 раза/сут, максимально 300 мг на прием
Азитромицин (5 сут, <i>per os</i> )	12 мг/кг однократно, максимально 500 мг на прием, затем в течение 4 сут по 6 мг/кг в сутки (максимально 250 мг на прием)
Кларитромицин (10 сут, <i>per os</i> )	Разовая доза 7,5 мг/кг 2 раза/сут, максимально 250 мг на прием

ной коре и стриатуме, а также отложение IgG в префронтальной коре, стриатуме и таламусе. Применение ампициллина предотвращало появление двигательных и некоторых поведенческих изменений, вызванных воздействием стрептококкового антигена, уменьшало отложение IgG в таламусе крыс, подвергшихся воздействию стрептококка, и снижало активность тирозингидроксилазы и содержание D1- и D2-рецепторов в стриатуме без одновременного снижения уровня сывороточных противострептококковых антител. Эти результаты подтверждают наличие связи между воздействием стрептококкового антигена, дисфункцией центральных дофаминергических путей и двигательными и поведенческими изменениями, продемонстрированное в других исследованиях [28]. Авторы показали, что изменение поведения, вызванное стрептококковым антигеном, может быть купировано применением антибиотиков, что позволяет предполагать эффективность последних для профилактики нервно-психических расстройств, ассоциированных со стрептококком [72].

### Антибактериальная профилактика

В связи с риском рецидивирования нейropsychических симптомов после эпизода очередной стрептококковой инфекции следует считать целесообразной профилактику повторного инфицирования пациентов стрептококком. Поскольку рекомендации по профилактике стрептококковой инфекции у пациентов с синдромом PANDAS не разработаны, некоторыми исследователями были заимствованы схемы профилактики стрептококковой инфекции, разработанные для острой ревматической лихорадки — заболевания, наиболее близкого по патогенезу к PANDAS (табл. 3) [70, 73]. Решение о необходимости профилактики повторного инфицирования пациентов стрептококком должно приниматься на основании соотношения вреда и пользы от применения антибиотиков [70, 73].

Предлагается, что профилактический режим должен продолжаться не менее 1–2 лет после того, как симптомы претерпели обратную динамику [53]. Для детей с ремиссией некоторые врачи приостанавливают антибиотикопрофилактику в летние месяцы, когда контакт со стрептококковой инфекцией менее вероятен [53]. Профилактика возобновляется осенью, когда ребенок возвращается в школу. Если ребенок остается в ремиссии в течение учебного года, антибиотики могут быть полностью отменены следующим летом. Длительность профилактики определяется частотой и тяжестью психоневрологических обострений, временем после предыдущего обострения и риска стрептококковой инфекции (например, скученность детей, младшие братья и сестры дома, вспышка стрептококковой инфекции в школе) [53].

### Плазмаферез

Плазмаферез не часто применяется для лечения PANDAS, но имеющиеся в литературе сведения говорят об эффективности этого метода лечения [63, 67]. D. Calarçise и соавт. опросили 25 пациентов, прошедших плазмаферез, только 19 из них смогли описать результаты лечения, 15 человек сообщили об очень хорошем эффекте в начале лечения, однако в 60% случаев он был нестойким, и симптомы болезни возвращались после очередного эпизода стрептококковой инфекции [67]. В 2000 г. были опубликованы данные о влиянии плазмафереза на течение ОКС [74]. Пять пациентов с тяжелым течением ОКС, получившие двухнедельный курс (5 процедур) плазмафереза, не отметили положительного результата терапии. В анамнезе у этих детей не было зафиксировано стрептококковой инфекции. Авторы предположили, что эти дети могли перенести бессимптомную стрептококковую инфекцию, которая могла вызвать аутоиммунный ответ и быть причиной ОКС. Один объем плазмы (45 мл/кг массы тела) обменивали через двусторонние кубитальные вены за одну процедуру. Все 5 пациентов завершили исследование с небольшим количеством побочных эффектов, но ни у одного из них не наблюдалось значительного улучшения. Авторы сделали вывод, что плазмаферез неэффективен у детей с ОКС, не связанным со стрептококком [74]. Авторы систематического обзора (2018 г.) также отметили, что эффективность плазмафереза не доказана и требуются дополнительные исследования [66].

### Внутривенные иммуноглобулины

Хорошо зарекомендовало себя внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ). В 1999 г. было проведено исследование, в котором изучался эффект от применения ВВИГ и плазмафереза у пациентов с тяжелым инфекционноопосредованным ОКС или тиками, включая синдром Туретта. В исследование включили 30 пациентов, которых разделили на 3 группы по 10 человек. Первая группа получала ВВИГ в ежедневной дозировке 1 г/кг в течение двух дней подряд. Вторую группу лечили плазмаферезом, третью — плацебо. Тяжесть симптомов оценивали на исходном уровне, а также через 1 и 12 мес после введения иммуноглобулина с использованием стандартных шкал оценки ОКС, тиков, тревожности и депрессии. Через 1 мес отмечалось улучшение ОКС по данным детской обсессивно-компульсивной шкалы Йеля–Брауна (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale), снижение тревожности. Через 12 мес у 7 из 9 детей в группе ВВИГ отмечено «значительное» или «очень значительное» улучшение симптомов ОКС по сравнению с исходным уровнем. В группе плазмафереза отмечено только уменьшение тяжести тиков [64].

**Таблица 3.** Вторичная профилактика рецидивов острой ревматической лихорадки (адаптировано из [73])

**Table 3.** Secondary prevention of acute rheumatic fever recurrences (adapted from [73])

Препарат	Доза	Способ введения	Уровень доказательности
Бензатина бензилпенициллин G	Дети (вес ≤ 27 кг): по 600 тыс. ед. каждые 4 нед Дети (вес > 27 кг): по 1200 тыс. ед. каждые 4 нед	в/м	IA
Пенициллин V	По 250 мг 2 раза/сут	per os	IB
Сульфадиазин	Дети (вес ≤ 27 кг): по 0,5 г 1 раз/сут Дети (вес > 27 кг): по 1,0 г 1 раз/сут	per os	IB
<b>При непереносимости пенициллина</b>			
Макролиды и азалиды	В зависимости от препарата	per os	IC

D. Calaprice и соавт. составили опросник, состоящий из 146 вопросов для родителей или других законных представителей детей. Целью данного опроса было определить наиболее эффективные стратегии для лечения PANS, PANDAS и PITAND. Из 698 пациентов 206 лечились ВВИГ [67]. Терапевтический эффект отметил 191 (93%) пациент. Терапия ВВИГ была оценена родителями как «очень эффективная» у 49% пациентов, «относительно эффективная» у 25%, «недостаточно эффективная» у 11%, у остальных (15%) отмечался эффект от первого введения, но в дальнейшем эффект был утерян. На практике применяются различные схемы введения ВВИГ, дозировки варьируют от 0,8 до 2 г/кг. Оптимальной, по-видимому, является доза 0,8–1,1 г/кг, т.к. неудовлетворительные результаты лечения чаще отмечались у пациентов, леченных дозами выше 1,1 г/кг; у 13% наблюдалась неэффективность в начале лечения, у 22% — потеря эффективности после первого введения [67].

Также нет единого мнения о кратности применения ВВИГ. Есть данные об однократном применении, повторном применении до уменьшения выраженности симптомов и регулярном применении каждые 2–5 или 6–12 нед [67]. Пациентам с нормальным иммунным статусом, как правило, назначали однократное введение ВВИГ, а у пациентов с дефицитом IgG проводили повторные курсы терапии [67]. В 2016 г. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором ВВИГ использовался в дозе 1 мг/кг в сутки двое суток подряд с последующей открытой фазой для пациентов, не ответивших на лечение [75]. Результаты лечения оценивались с использованием детской обсессивно-компульсивной шкалы Йеля–Брауна и шкалы общего клинического впечатления — улучшения. Во время двойной слепой фазы среднее снижение показателя по шкале Йеля–Брауна составило  $24 \pm 31\%$  в группе ВВИГ ( $n = 17$ ) и  $12 \pm 27\%$  в группе плацебо ( $n = 18$ ). Ответившими на лечение были признаны 6 (35%) больных в группе ВВИГ и 4 (22%) в группе плацебо (различия статистически незначимы). Не показали улучшения в двойной слепой фазе 24 участника, которые через 6 нед получили ВВИГ в открытой фазе исследования. Среди всех участников среднее улучшение по показателю шкалы Йеля–Брауна по сравнению с исходным уровнем составило  $55 \pm 33\%$  через 12 нед и  $62 \pm 33\%$  через 24 нед. Авторы сделали вывод, что ВВИГ был безопасным и хорошо переносился. Исследование не продемонстрировало превосходство ВВИГ над плацебо, что могло быть связано с малым размером выборки [75].

Были предприняты попытки лечения тиков и ОКС, не ассоциированных со стрептококком. В 2002 г. опубликованы результаты двойного слепого контролируемого исследования эффективности ВВИГ в дозировке 1 г/кг в течение 2 дней подряд ( $n = 14$ ) или плацебо ( $n = 15$ ). Результаты оценивали через 2, 4, 10 и 14 нед. Лечение не показало влияния препарата на тики, но за 6 нед наблюдения авторы отметили статистически значимое уменьшение тяжести навязчивых состояний и компульсий в группе ВВИГ, однако к концу периода исследования статистически значимых различий уже не было [76].

#### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

Имеются сообщения ряда авторов об опыте применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). К. Brown и соавт. провели исследование, в котором оценивалось влияние НПВП на продолжительность обострений [77]. Из 218 пациентов с симптомами PANS/PANDAS НПВП получали 95. Выяснилось,

что у детей, не получавших НПВП, длительность обострения составила в среднем 12 нед, у детей, получавших НПВП, обострения были на 4 нед короче [77]. В 2017 г. D. Calaprice и соавт. опросили 698 пациентов, 302 из которых получали ибупрофен. Улучшение на фоне лечения отметили 80% больных из числа получавших НПВП (из них 23% указали на очень хороший эффект терапии), 20% больных прекратили прием из-за недостаточной эффективности препарата. Исследователи выяснили, что прием высоких доз ибупрофена более эффективен (43%), чем прием средних или низких доз (20%) [67].

#### **Глюкокортикостероиды**

О результатах применения оральных глюкокортикостероидов у больных PANS (98 из 178 проанализированных случаев) сообщили К. Brown и соавт. [78]. Продолжительность обострений у детей, получавших глюкокортикостероиды, была на 3,5 нед короче по сравнению с детьми, не получавшими эти препараты. Временные нежелательные явления в начале приема глюкокортикостероидов в виде усиления симптомов ОКС, тревожности и эмоциональной лабильности наблюдались у 44% детей [78]. В исследовании D. Calaprice и соавт. 154 из 698 пациентов получали короткие курсы (< 14 сут) глюкокортикостероидов. Лечение как «очень эффективное» отметили 49% пациентов, 7% прекратили лечение из-за недостаточной эффективности. Из 72 пациентов, которые получали глюкокортикостероиды длинными курсами (> 14 сут), «очень эффективным» его признали 54% больных, прекратили лечение из-за недостаточной эффективности 3% [67]. Авторы обзора, в котором были проанализированы результаты применения различных терапевтических тактик при PANS, посчитали данные об эффективности глюкокортикостероидов неубедительными, т.к. исследования были недостаточно хорошо спланированы. Отмечались различия в исходных характеристиках сравниваемых групп, отсутствовала стандартизация по методам лечения, оценка исходов лечения проводилась без ослепления с использованием невалидированных шкал [66].

#### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина**

О применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов PANS/PANDAS сообщалось в ряде исследований, в которых они, как правило, применялись в комбинации с другими препаратами [67]. D. Calaprice и соавт. сообщили о применении других психотропных препаратов (антипсихотиков, антиконвульсантов, анксиолитиков), но 65% пациентов с течением времени прекращали прием этих препаратов, чаще всего из-за побочных эффектов и только 14% в связи с улучшением [67].

#### **Анти-В-клеточная терапия**

В настоящее время нет клинических исследований в поддержку применения ритуксимаба при PANS/PANDAS, имеется только ограниченный клинический опыт. Этот метод был заимствован из рекомендаций по лечению ювенильного ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других аутоиммунных заболеваний. В 2015 г. описан случай успешного лечения ритуксимабом пациентки с экстремально тяжелым PANS. Было проведено 2 инфузии по 750 мг с интервалом 2 нед, что привело к уменьшению симптомов PANS, последующей отмене преднизолона и выходу в ремиссию через 6 мес после проведенной терапии [62].

### Тонзиллэктомия

Опубликовано немало работ, в которых изучали влияние тонзиллэктомии на течение PANDAS. Однако данные об эффективности данной операции противоречивы, а доказательная база недостаточная [79–81]. В 2013 г. проведено проспективное исследование, изучающее влияние тонзиллэктомии и/или аденэктомии у пациентов с PANDAS на титры АСЛО, АДназы В, время появления ОКС и/или начала тиков и клиническую тяжесть этих симптомов. В исследование включили 112 пациентов, разделенных на 2 группы — операционную ( $n = 32$ ) и безоперационную ( $n = 76$ ). В результате существенных различий между группами по заявленным конечным точкам не выявлено [79]. В 2014 г. было проведено аналогичное проспективное наблюдательное исследование в итальянской популяции, период наблюдения составил 2 года. Тонзиллэктомия не влияла на развитие симптоматики, уровни противострептококковых антител и тяжесть психоневрологических симптомов PANDAS [80]. Напротив, в серии клинических наблюдений в 2015 г. показано уменьшение тяжести симптомов PANDAS после тонзиллэктомии среди пациентов, исходно не достигших эффекта после антибактериальной терапии [81].

### Когнитивно-поведенческая психотерапия

Предпринимались попытки проведения когнитивно-поведенческой психотерапии пациентов с PANS. В 2015 г. в исследование были включены дети с ОКС ( $n = 11$ ) с общим баллом по показателю шкалы Йеля–Брауна  $\geq 16$  и имеющие неполный ответ на 4-недельную антибиотикотерапию. После 14 курсов психотерапии дети получили более низкую оценку по шкале Йеля–Брауна,

однако по причине малой выборки пациентов и отсутствия контрольной группы невозможно однозначно судить о клинической значимости результатов исследования [82].

### Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил является селективным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, оказывает выраженный цитостатический эффект на лимфоциты, угнетает образование антител В-лимфоцитами. Применяется в трансплантологии для профилактики и лечения отторжения органов. В литературе описаны случаи использования микофенолата мофетила при стероидзависимом идиопатическом нефротическом синдроме [83], системной красной волчанке [84] и других заболеваниях. В литературе имеются единичные указания на применение микофенолата мофетила при PANS. В частности, J. Frankovich и соавт. описали применение микофенолата мофетила при тяжелом течении PANS в комбинации с ритуксимабом с хорошим эффектом [30].

### Алгоритмы лечения детей с PANS/PANDAS

В 2017 г. группой экспертов были сформулированы рекомендации по применению иммуномодулирующей терапии (ВВИГ, плазмафереза, глюкокортикостероидов, моноклональных антител к CD20) в зависимости от варианта течения PANS (табл. 4–7) [30]. В частности, были выделены следующие варианты течения: острое или впервые выявленное, ремиттирующее, хронически персистирующее и хронически прогрессирующее. Авторы считают, что при доказанной инфекционной природе

**Таблица 4.** Общие подходы к лечению детей с PANS в зависимости от варианта течения заболевания (адаптировано из [30])  
**Table 4.** General approaches to management of children with PANS depending on the disease course (adapted from [30])

Течение заболевания	Терапевтическая тактика
Острое начало или обострение	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Выявление инфекционного триггера или других возможных причин</li> <li>2. Когнитивно-поведенческая терапия</li> <li>3. Решение вопроса о раннем использовании глюкокортикостероидов (<i>per os</i> или в/в пульс-терапия) (дополнительно см. табл. 5, 6)</li> <li>4. Решение вопроса о применении ВВИГ или другой иммуномодулирующей терапии при тяжелом течении</li> </ol>
Рецидивирующее течение	<ol style="list-style-type: none"> <li>1–4 — как указано выше</li> <li>5. Необходимо оценить риски повторного инфицирования</li> <li>6. Если верифицирована стрептококковая инфекция, решить вопрос профилактики</li> <li>7. Оценка состояния иммунной системы: при наличии признаков иммунодефицита показано введение ВВИГ с целью уменьшения количества и тяжести интеркуррентных инфекций</li> </ol>
Хронически персистирующее и хронически прогрессирующее течение	<ol style="list-style-type: none"> <li>1–4 — как упоминалось выше</li> <li>5. Проведение терапии в соответствии с тяжестью заболевания</li> </ol> <p><i>Симптомы болезни легкой и средней тяжести:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП (дополнительно см. табл. 6)</li> <li>• ГКС <i>per os</i> (дополнительно см. табл. 6), далее оценка эффективности</li> <li>• при отсутствии эффекта от НПВП или коротких курсов ГКС рекомендуется повторное введение преднизолона <i>per os</i> или пролонгированных ГКС или пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> или метилпреднизолоном в/в (дополнительно см. табл. 6)</li> </ul> <p><i>Симптомы средней и тяжелой степени:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС (<i>per os</i> или пульс-терапия; дополнительно см. табл. 6)</li> <li>• высокие дозы ВВИГ (дополнительно см. табл. 7)</li> </ul> <p><i>Тяжелые и экстремальные нейропсихиатрические симптомы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• исключение аутоиммунного энцефалита, системной красной волчанки, васкулита центральной нервной системы</li> <li>• высокие дозы в/в ГКС и/или ВВИГ, плазмаферез, ритуксимаб (дополнительно см. табл. 6, 7)</li> <li>• при отсутствии эффекта возможна комбинированная терапия (например, ГКС + плазмаферез + ритуксимаб)</li> </ul>

*Примечание.* ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

*Note.* ВВИГ — intravenous immunoglobulin, ГКС — glucocorticoids, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drug.

**Таблица 5.** Необходимые исследования перед проведением иммуномодулирующей терапии (адаптировано из [30])  
**Table 5.** Necessary tests before starting immunotropic therapy (adapted from [30])

Исследования	Обоснование
Люмбальная пункция, ЭЭГ, МРТ, исследование сна	<ul style="list-style-type: none"> <li>До начала иммуномодулирующей терапии необходимо исключить специфические расстройства: васкулиты центральной нервной системы, системную красную волчанку, аутоиммунный и инфекционный энцефалиты, острый диссеминирующий энцефаломиелит и т.д.</li> <li>ГКС могут маскировать другое воспалительное заболевание головного мозга, что препятствует точной диагностике</li> <li>Исключение судорожного синдрома, метаболических и генетических заболеваний</li> <li>Решение о проведении люмбальной пункции может быть отложено в случае если болезнь легкой или средней степени тяжести, если нет нарушений памяти или энцефалопатии</li> </ul>
Оценка выраженности иммунодефицита	<ul style="list-style-type: none"> <li>Воспалительные/аутоиммунные заболевания чаще встречаются у пациентов с иммунодефицитом</li> <li>Иммунодефицит ассоциирован с высоким риском развития инфекций, а течение инфекций может ухудшаться на фоне терапии ГКС</li> </ul>
Определение IgA сыворотки крови перед введением ВВИГ	При дефиците IgA (< 10 мг/дл) используют ВВИГ с минимальным содержанием IgA. По возможности сохраните образец сыворотки на случай, если потребуются дополнительная серологическая диагностика инфекций или аутоиммунных заболеваний
Исследования на туберкулез, грибковые и паразитарные инфекции	ГКС могут активировать инфекционный процесс
Серологическое исследование на ВГВ	Ритуксимаб может активировать ВГВ. Если пациенту уже вводили ВВИГ и он имеет положительную серологию на ВГВ, требуется ПЦР-диагностика ВГВ
Оценка способности окружения пациента (семья и/или медицинское учреждение) справиться с эскалацией психиатрических симптомов	У многих пациентов наблюдается кратковременное ухудшение психиатрических симптомов после пульс-терапии ГКС и иногда после введения других иммуномодуляторов. Если у пациента отмечаются ярость, склонность к насилию, угрожающая жизни импульсивность, нестабильность настроения, суицидальность и т.д., убедитесь, что окружающие его члены семьи готовы справиться с таким ухудшением самостоятельно в случае эскалации нарушений поведения пациента

*Примечание.* ЭЭГ — электроэнцефалография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ВГВ — вирус гепатита В, ПЦР — полимеразная цепная реакция.  
*Note.* ЭЭГ — electroencephalography, МРТ — magnetic resonance imaging, ГКС — glucocorticoids, ВВИГ — intravenous immunoglobulin, ВГВ — hepatitis B virus, ПЦР — polymerase chain reaction.

заболевания необходимо устранение инфекционного триггера. При ремиттирующем течении лечение должно быть направлено на улучшение текущего эпизода и предотвращение рецидивов в будущем. Пациенты с тяжелыми симптомами, хроническим течением требуют более длительной терапии, целью которой является достижение ремиссии [30]. При недостаточном эффекте от глюкокортикостероидов, в случаях развития глюкокортикостероидной зависимости, нежелательных реакций в качестве иммуномодулирующей терапии могут рассматриваться стероидсберегающие методы лечения, целью которых является достижение ремиссии минимальными дозами глюкокортикостероидов.

У детей с легким течением PANS предпочтительно применение НПВП, длительность применения которых должна составлять не менее 6 нед [30]. Эффект от приема НПВП может со временем уменьшаться, поэтому если прекращение приема НПВП приводит к обострению симптомов, НПВП могут быть назначены повторно и применяться в течение еще 6 нед или дольше [84]. Краткие курсы пероральных глюкокортикостероидов являются еще одним вариантом лечения пациентов с PANS от легкой до умеренной степени тяжести. Преднизолон назначается в дозе 1–2 мг/кг в сутки, вводится однократно утром или раздельно два раза в день, максимум 60–120 мг/сут в течение 5 сут.

У детей с умеренными или тяжелыми симптомами PANS/PANDAS пероральные глюкокортикостероиды можно назначать в дебюте заболевания и при обост-

рении. Высокие дозы метилпреднизолона внутривенно в дозе 15–30 мг/кг, максимальная доза 1 г, ежедневно в течение 3–5 сут, как правило, приводят к резкому и быстрому уменьшению тяжести симптомов PANS/PANDAS [78], однако длительный прием глюкокортикостероидов ведет к большому количеству нежелательных реакций. По этой причине ВВИГ отдельно или в сочетании с глюкокортикостероидами часто является предпочтительным способом лечения пациентов с PANS умеренной и тяжелой степени тяжести. Рекомендуется применение индукционной дозы ВВИГ, которая составляет 1,5–2 г/кг (максимальная доза обычно составляет 70 г, но в редких случаях используют до 120 г [30]) и 1–2 г/кг для второй и последующих доз. В контролируемых исследованиях оценивалась эффективность только 1–2-кратных введений ВВИГ, но, согласно мнению экспертов [30], от одной до трех повторных доз ВВИГ могут быть использованы у детей, которые имеют хороший начальный ответ на ВВИГ, но затем рецидивируют, когда ВВИГ элиминируется из циркуляции. Следует отметить, что ответ на ВВИГ часто развивается через 2–3 нед [30].

Плазмаферез является терапией первой линии для экстремальных и угрожающих жизни PANS [30]. Он обеспечивает заметное и в короткие сроки снижение тяжести симптомов при PANDAS, нейропсихиатрических проявлений при системной красной волчанке и NMDA-энцефалите [64, 86]. Если плазмаферез недоступен, то при экстремальных и угрожающих жизни PANS воз-

**Таблица 6.** Общий подход к применению индукционных глюкокортикостероидов и/или НПВП при PANS/PANDAS (адаптировано из [30])  
**Table 6.** General approach to using of inductive glucocorticoids and/or NSAIDs in management of PANS/PANDAS (adapted from [30])

Период болезни	Легкое течение	Среднее или тяжелое течение	Тяжелое или экстремальное течение
В начале болезни или при обострении (< 14 сут). Раннее применение ГКС (если исключена инфекция) и НПВП могут прервать или уменьшить длительность обострения	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) НПВП + «А», если нет улучшения или ухудшение базового уровня, то «С»	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) преднизолон 1–2 мг/кг/сут (5 сут) + «А», или C) пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> (20 мг/м <sup>2</sup> /сут в 2 приема в течение 3 сут) + «А», или D) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в однократно (30 мг/кг) + «А»	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> (20 мг/м <sup>2</sup> /сут в 2 приема 3 сут) отдельно или в сочетании с дополнительной терапией (см. табл. 7) + «А», или C) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 1–3 сут (30 мг/кг/сут, максимум 1000 мг) или в сочетании с дополнительной терапией (см. табл. 7) + «А»
Обострение (2–4 нед)	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) НПВП + «А», или C) преднизолон 1–2 мг/кг/сут (5 сут) + «А». При отсутствии ответа — повторный поиск инфекции. Если нет инфекции, но есть ухудшение — переход к следующему этапу	A) то же, что и выше B) можно рассмотреть возможность применения преднизолона с последующим снижением в течение 1 мес. Альтернативой может быть пульс-терапия метилпреднизолоном	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) пульс-терапия дексаметазоном, дексаметазон (см. выше) отдельно или в комбинации со стероидсберегающими агентами (см. табл. 7) + «А», или C) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 1–5 сут (см. выше) отдельно или в сочетании с дополнительной терапией (табл. 7). Возможна еженедельная пульс-терапия в/в в течение до 6 нед (если допустимо) + «А»
Обострение более 4 нед. Применение ГКС на поздних стадиях заболевания часто требует более высоких дозировок и/или более продолжительного снижения дозы. После курса стероидов возможно применение НПВП		A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) преднизолон 1–2 мг/кг/сут (5 сут) + «А». Возможно преднизолон <i>per os</i> 1–2 мес, или C) пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> (см. выше) 3 сут + «А», или D) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 1–5 сут (см. выше) + «А». Пациенту могут понадобиться еженедельное или ежемесячное проведение пульс-терапии для поддержания эффекта. Добавление стероидсберегающих агентов (см. табл. 7) в случаях глюкокортикостероидной зависимости	

*Примечание.* КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

*Note.* КПТ — cognitive-behavioural therapy, ГКС — glucocorticoids, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drug.

можно комбинация пульс-терапии в/в метилпреднизолоном и ВВИГ. Члены исследовательского консорциума настаивают, что это не стандарт лечения, а рекомендации, и каждый специалист должен рассчитывать соотношение риск/польза от проводимого лечения [30]. При тяжелых вариантах течения, наличии признаков стероидной зависимости, невозможности терапии ВВИГ, а также при наличии аутоиммунных нарушений возможно использование анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб). При использовании ритуксимаба целесообразно выполнить вакцинацию против пневмококка [30, 62], а также в динамике контролировать уровень иммуноглобулинов крови. При низких уровнях иммуноглобулина (IgG < 5 г/л) и/или частых инфекционных заболеваниях может быть показана заместительная терапия ВВИГ [30]. Для профилактики пневмоцистной инфекции необходимо применение ко-тримоксазола [30]. Описан опыт успешного применения ритуксимаба в комбинации с плазмаферезом при тяжелом течении PANS [62].

#### **Терапия больных с нестрептококковым PANS**

При нестрептококковом PANS рекомендуется проведение курса антимикробного лечения [30]. Однако длительная вторичная антибиотикопрофилактика стрептококковой инфекции не показана, поскольку вероятность будущего стрептококкиндуцированного рецидива

неясна. При этом возможность пользы профилактики не перевешивает потенциальные неблагоприятные воздействия антибиотиков на микробиом пациента и риск развития резистентности патогенных микроорганизмов. У детей с PANS обострения заболевания часто происходят во время интеркуррентных заболеваний [30]. В таких случаях подходы к терапии могут меняться, возможна смена антимикробной терапии в зависимости от выделенного возбудителя.

Необходимо учитывать, что стрептококк может вызвать обострение нейropsychических проявлений у детей с первоначальным диагнозом нестрептококкового PANS. В этой связи важно проявлять бдительность в отношении возможной стрептококковой инфекции как у самого пациента, так и у близких членов его семьи. Если у пациента с PANS или у близкого человека появились жалобы на боли в горле, необходимо сделать мазок из горла на стрептококк [30]. Если у пациента с PANS наблюдается явное усиление симптомов заболевания, следует обследовать пациента на инфекции. Любая кожная инфекция, включая перианальный дерматит, требует бактериологического исследования. Мазок из глотки на стрептококк должен выполняться даже при отсутствии клинического фарингита [30]. Могут быть выполнены серологические исследования с определением титра АСЛО и адНза В, а также полимеразная цепная реакция на *M. pneumoniae*.

**Таблица 7.** Кортикостероидсберегающие препараты, используемые при PANS/PANDAS (адаптировано из [30])  
**Table 7.** Corticosteroid-sparing drugs used in PANS/PANDAS (adapted from [30])

Течение заболевания	ВВИГ	Плазмаферез	Ритуксимаб или микофенолата мофетил
Дебют заболевания	От 1 до 6 ежемесячных курсов ВВИГ (1–2 г/кг) при степени тяжести заболевания от умеренной до тяжелой или от тяжелой до экстремальной, если плазмаферез невозможен	Используется в тяжелых и экстремальных случаях	Заболевание по степени тяжести от умеренной до крайней. У пациента имеется задокументированная чувствительность к глюкокортикостероидам, ВВИГ или плазмаферезу. Рассмотреть возможность использования, если у пациента: а) отмечается ухудшение состояния (каждое обострение оставляет пациента с постоянным неврологическим/ психическим дефицитом); б) имеют место частые рецидивы заболевания, существенно снижающие качество жизни пациента; в) отмечена зависимость течения заболевания от применения ГКС, ВВИГ или плазмафереза; г) имеются признаки воспалительного заболевания и/или аутоантитела и объективные признаки органического поражения головного мозга
Ремиттирующее течение	Повторное введение ВВИГ, если пациент подходит по критериям синдрома иммунодефицита	Не указано, за исключением случаев, когда у пациента обострение от тяжелого до крайне тяжелого	См. выше
Отсроченное лечение, хронически персистирующее или хронически прогрессирующее течение	Если пациент отвечает на ВВИГ, то при возобновлении симптомов возможны «А», «В» или «С»: А) ежемесячно ВВИГ до уменьшения эффекта от ВВИГ В) ритуксимаб, микофенолата мофетил и др. С) «А» + «В»	Ответ на плазмаферез может быть временным. Возможно введение ритуксимаба или микофенолата мофетила, если есть признаки зависимости от ГКС	См. выше

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.  
 Note. ГКС — glucocorticoids, ВВИГ — intravenous immunoglobulin.

**Дискуссионные вопросы**

История изучения PANS/PANDAS насчитывает более 20 лет, но и в настоящее время сохраняются некоторые нерешенные вопросы. В частности, остается неизвестной диагностическая ценность (и в частности специфичность) критериев PANS/PANDAS (ОКС, тики, эмоциональная лабильность, тревога, энурез), которые встречаются и при других психических заболеваниях [87]. Кроме того, нет четких лабораторных маркеров для этих состояний. Неоднозначно определена связь между стрептококковой инфекцией и развитием тиков или ОКС, при том что данные об эффективности антибиотиков противоречивы. В 2004 г. было проведено исследование с целью определить, повышает ли стрептококковая инфекция риск развития ОКС. Согласно этому исследованию, больные стрептококковой инфекцией не имеют повышенного риска развития ОКС [88]. Опубликованы данные, показывающие, что стрептококковая инфекция не влияет на частоту обострений PANDAS. R. Kurlan и соавт. предположили, что у детей с PANDAS должно быть больше обострений, связанных со стрептококком, чем у больных хроническими тиками или ОКС без связи со стрептококковой инфекцией [89]. С этой целью проводили бактериологическое исследование на стрептококк из глотки ежемесячно и определяли титры противострептококковых антител в сыворотке крови. Дополнительно эти же исследования проводились во время обострения основного заболевания и любых других заболеваний. Было показано, что 75%

обострений не имели временной связи со стрептококковой инфекцией [89]. Кроме того, в литературе появились такие диагнозы, как «PANDAS-вариант», или атипичный PANDAS, для которых диагностические критерии вообще не установлены [90, 91]. Если для PANDAS постулируется связь со стрептококковой инфекцией, то для PANS предполагается наличие инфекционного триггера, но все исследования на эту тему в основном ретроспективные, поэтому их результаты следует интерпретировать с осторожностью [92].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению PANS/PANDAS, остаются вопросы к терминологии, диагностике и лечению таких пациентов. PANS/PANDAS является мультидисциплинарной проблемой. Необходимо более широкое ее освещение среди врачей разных специальностей для своевременной диагностики данного состояния, что позволит вовремя начать адекватную терапию и вернуть ребенка к нормальной социальной жизни. Отсутствие единого подхода к диагностике, отсутствие надлежащим образом спланированных и проведенных контролируемых исследований не позволяют сформулировать однозначные рекомендации по ведению пациентов с синдромом PANS/PANDAS. Подход к лечению данной группы пациентов должен быть индивидуальный с учетом возможных пользы и риска терапии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**И. А. Костик** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Inna A. Kostik** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

**Mikhail M. Kostik** — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

## ORCID

**И. А. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-7383-3201>

**М. М. Костик**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(2):264–271. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.
2. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(3):307–311. doi: 10.1097/00004583-199503000-00015.
3. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):331–336. doi: 10.1542/peds.110.2.331.
4. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*. 2012;2:113. doi: 10.4172/2161-0665.1000113.
5. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
6. Sindler HS, Gilbert DL, Wolf DS, et al. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr*. 2012;160(5):725–731. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.040.
7. Zibordi F, Zorzi G, Carecchio M, Nardocci N. CANS: Childhood acute neuropsychiatric syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22(2):316–320. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.011.
8. Hedderly T, Malik O. Childhood Acute Neuropsychiatric Syndromes ... furthering the discussion PANS and PANDAS. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):223–224. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.022.
9. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(4):356–361. doi: 10.1001/archpedi.156.4.356.
10. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, et al. Association of streptococcal throat infection with mental disorders: testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):740–746. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0995.
11. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):333–340. doi: 10.1089/cap.2010.0034.
12. Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, et al. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Journal of Pediatrics*. *J Pediatr*. 2012;160(2):314–319. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.012.
13. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(2):108–118.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2010.10.011.
14. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*. 2008;121(6):1188–1197. doi: 10.1542/peds.2007-2657.
15. Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, et al. Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):48–56. doi: 10.1089/cap.2014.0063.
16. Ercan TE, Ercan G, Sevrige B, et al. Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *Journal of child neurology*. 2008;23(3):338–340. doi: 10.1177/0883073807308714.
17. Caruso JM, Tung GA, Gascon GG, et al. Persistent preceding focal neurologic deficits in children with chronic Epstein-Barr virus encephalitis. *J Child Neurol*. 2000;15(12):791–796. doi: 10.1177/088307380001501204.
18. Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Niels JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21(3):693–703, viii. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70032-0.
19. Cunningham MW. Molecular mimicry, autoimmunity and infection: the cross-reactive antigens of group a streptococci and their sequelae. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018.
20. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция на рубеже веков // *Научно-практическая ревматология*. — 2002. — № 1. — С. 29–32. [Belov BS. A-streptokokkovaya infektsiya na rubezhe vekov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002;(1):29–32. (In Russ).]
21. Staali L, Morgelin M, Bjorck L, Tapper H. Streptococcus pyogenes expressing M and M-like surface proteins are phagocytosed but survive inside human neutrophils. *Cell Microbiol*. 2003;5(4):253–265. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00272.x.
22. Herten E, Johansson L, Kansal R, et al. Intracellular Streptococcus pyogenes in human macrophages display an altered gene expression profile. *PLoS One*. 2012;7(4):e35218. doi: 10.1371/journal.pone.0035218.
23. Herten E, Johansson L, Wallin R, et al. M1 protein-dependent intracellular trafficking promotes persistence and replication of Streptococcus pyogenes in macrophages. *J Innate Immun*. 2010; 2(6):534–545. doi: 10.1159/000317635.
24. Bombaci M, Grifantini R, Mora M, et al. Protein array profiling of tic patient sera reveals a broad range and enhanced immune response against Group A Streptococcus antigens. *PLoS One*. 2009; 4(7):e6332. doi: 10.1371/journal.pone.0006332.
25. Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Molecular Psychiatry*. 2002;7:S24–S25. doi: 10.1038/sj.mp.4001170.
26. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity*. 2006;39(1):21–29. doi: 10.1080/08916930500484757.
27. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in sydenham's chorea. *PLoS One*. 2013;8(9):e73516. doi: 10.1371/journal.pone.0073516.
28. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, et al. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *J Immunol*. 2013;191(11):5524–5541. doi: 10.4049/jimmunol.1102592.
29. Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, et al. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci*. 2004;24(7):1780–1791. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0887-03.2004.

30. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part II — use of immunomodulatory therapies *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):574–593. doi: 10.1089/cap.2016.0148.
31. Kawikova I, Leckman JF, Kronig H, et al. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):273–278. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.012.
32. Dileepan T, Smith ED, Knowland D, et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*. 2016;126(1):303–317. doi: 10.1172/JCI80792.
33. Krause D, Matz J, Weidinger E, et al. Association between intracellular infectious agents and Tourette's syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(4):359–363. doi: 10.1007/s00406-009-0084-3.
34. Muller N, Riedel M, Blendinger C, et al. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2004;129(2):119–125. doi: 10.1016/j.psychres.2004.04.009.
35. Aron AR, Behrens TE, Smith S, et al. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci*. 2007;27(14):3743–3752. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0519-07.2007.
36. Graybiel AM. Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:359–387. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112851.
37. Hampson M, Tokoglu F, King RA, et al. Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry*. 2009;65(7):594–599. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.012.
38. Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*. 1993;43(5):941–949. doi: 10.1212/wnl.43.5.941.
39. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*. 2005;65(8):1253–1258. doi: 10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69.
40. Sowell ER, Kan E, Yoshii J, et al. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci*. 2008;11(6):637–639. doi: 10.1038/nn.2121.
41. Lin H, Williams KA, Katsovich L, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):684–691. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.020.
42. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunnin MW. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, ed. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations* [Internet]. ResearchGate; 2016.
43. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1899–1903. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1899.
44. Geller D.A. Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):353–370. doi: 10.1016/j.psc.2006.02.012.
45. Lanzi G, Zambrino CA, Termine C, et al. Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):45–47.
46. Kurlan R, Como PG, Miller B, et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*. 2002;59(3):414–420. doi: 10.1212/wnl.59.3.414.
47. Cubo E, Gabriel y Galan JM, Villaverde VA, et al. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: a population-based study. *Pediatr Neurol*. 2011;45(2):100–108. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.03.003.
48. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology*. 2001;57(8):1383–1388. doi: 10.1212/wnl.57.8.1383.
49. Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(5):330–338. doi: 10.1017/s0012162201002444.
50. Martino D, Cavanna AE, Robertson MM, Orth M. Prevalence and phenomenology of eye tics in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol*. 2012;259(10):2137–2140. doi: 10.1007/s00415-012-6470-1.
51. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S; American Academy of child and adolescent Psychiatry Committee on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(12):1341–1359. doi: 10.1016/j.jaac.2013.09.015.
52. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, et al. Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):38–47. doi: 10.1089/cap.2014.0081.
53. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK; PANS/PANDAS Consortium. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III — Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolescent Psychopharmacol*. 2017;27(7):594–606. doi.org/10.1089/cap.2016.0151.
54. Белов В.А. Современные методы микробиологической диагностики при острых тонзиллитах и обострении хронических тонзиллитов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 68–71. [Belov VA. Modern methods of microbiological diagnostics in acute tonsillitis and chronic tonsillitis exacerbations in children. *Current Pediatrics*. 2012;11(2):128–131. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i2.225.
55. Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr*. 2001;138(1):71–75. doi: 10.1067/mpd.2001.110325.
56. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):481–490. doi: 10.1086/650167.
57. Singer HS, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, et al. Neuronal antibody biomarkers for Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120499. doi: 10.1371/journal.pone.0120499.
58. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum auto-antibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci*. 2009;276(1–2):45–48. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.032.
59. Hesselmark E, Bejerot S. Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) — Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel. *J Neuroimmunol*. 2017;312:31–37. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.002.
60. Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry*. 2004;9(10):900–907. DOI: 10.1038/sj.mp.4001542.
61. Snider LA, Sachdev V, MacKaronis JE, et al. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics*. 2004;114(6):e748–e751. doi: 10.1542/peds.2004-0308.
62. Frankovich J, Thienemann M, Rana S, et al. Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):31–37. doi: 10.1089/cap.2014.0056.
63. Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, et al. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):70–75. doi: 10.1089/cap.2014.0080.
64. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354(9185):1153–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
65. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part I — Psychiatric and behavioral interventions *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):566–573. doi: 10.1089/cap.2016.0145.
66. Sigrá S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:51–65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001.

67. Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric disorder in a large survey population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(2):92–103. doi: 10.1089/cap.2017.0101.
68. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(10):1279–1282. doi: 10.1093/cid/cis847.
69. Snider LA, Lougee L, Slattery M, et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1;57(7):788–792. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.035.
70. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1564–1571. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00020-7.
71. Murphy TK, Brennan EM, Johnco C, et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of azithromycin in youth with acute-onset obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):640–651. doi: 10.1089/cap.2016.0190.
72. Lotan D, Cunningham M, Joel D. Antibiotic treatment attenuates behavioral and neurochemical changes induced by exposure of rats to group A streptococcal antigen. *PLoS One*. 2014;9(6):e101257. doi: 10.1371/journal.pone.0101257.
73. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation*. 2009;119(11):1541–1551. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.
74. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, et al. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(10):1313–1315. doi: 10.1097/00004583-200010000-00020.
75. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(10):860–867.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2016.06.017.
76. Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG. Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):537–542. doi: 10.4088/jcp.v65n0413.
77. Brown KD, Farmer C, Freeman GM, et al. Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: an observational study of patients followed by an academic community-based pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):619–628. doi: 10.1089/cap.2016.0193.
78. Brown K, Farmer C, Farhadian B, et al. Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome response to Oral corticosteroid bursts: an observational study of patients in an academic community-based PANS clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):629–639. doi: 10.1089/cap.2016.0139.
79. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, et al. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):834–838. doi: 10.1097/INF.0b013e31829062e2.
80. Pavone P, Rapisarda V, Serra A, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection: the role of surgical treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):371–378. doi: 10.1177/039463201402700307.
81. Demesh D, Virbalas JM, Bent JP. The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(3):272–275. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3407.
82. Nadeau JM, Jordan C, Selles RR, et al. A pilot trial of cognitive-behavioral therapy augmentation of antibiotic treatment in youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome-related obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):337–343. doi: 10.1089/cap.2014.0149.
83. Tellier S, Dallochio A, Guignon V, et al. Harambat mycophenolic acid pharmacokinetics and relapse in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1777–1782. doi: 10.2215/CJN.00320116.
84. Woillard JB, Bader-Meunier B, Salomon R, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):867–876. doi: 10.1111/bcp.12392.
85. Spartz E, Freeman GM, Brown KD, et al. Course of neuropsychiatric symptoms after introduction or removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A pediatric observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):652–659. doi: 10.1089/cap.2016.0179.
86. Neuwelt CM: The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial*. 2003;7(2):173–182. doi: 10.1046/j.1526-0968.2003.00032.x.
87. Hesselmark E, Bejerot S. Clinical features of paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: findings from a case-control study. *BJPsych Open*. 2019;5(2):e25. doi: 10.1192/bjo.2019.10.
88. Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(9):848–856. doi: 10.1001/archpedi.158.9.848.
89. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*. 2008;121(6):1188–1197. doi: 10.1542/peds.2007-2657.
90. Tromba V, Spalice A, Tancredi G, et al. Restless legs syndrome as an atypical case of PANDAS? *Austin J Clin Med*. 2017;4(1):1030.
91. DiFazio MP, Morales J, Davis R. Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: a PANDAS variant. *J Child Neurol*. 1998;13(10):516–518. doi: 10.1177/088307389801301010.
92. Gilbert DL, Mink JW, Singer HS. A Pediatric neurology perspective on pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection and pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Pediatr*. 2018;199:243–251. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.035.

Н.В. Шахова<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

# Периостин — биомаркер бронхиальной астмы

## Контактная информация:

Шахова Наталья Викторовна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, врач аллерголог-иммунолог

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

Статья поступила: 04.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

В основе патогенеза большинства случаев бронхиальной астмы (БА) лежит иммунное воспаление, регулируемое субпопуляцией CD4+ Т-клеток 2-го типа. Однако не все механизмы хронического воспаления при БА изучены до конца. Относительно недавно установлено участие белка внеклеточного матрикса периостина в развитии эозинофильного воспаления и ремоделировании дыхательных путей при БА. Влияние периостина на развитие и течение БА подтверждается высокой экспрессией этого белка в эпителиальных клетках бронхов пациентов. В обзоре представлены современные данные о строении и синтезе периостина, связи периостина с развитием и течением БА, с функцией внешнего дыхания. Особое внимание уделено роли периостина при БА у детей.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, периостин, эозинофильное воспаление, ремоделирование дыхательных путей, функция внешнего дыхания.

(Для цитирования: Шахова Н.В. Периостин — биомаркер бронхиальной астмы. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 339–345. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2056)

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных неинфекционных хронических заболеваний, которое нередко начинается в детском возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [1, 2]. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative on Asthma, GINA, 2019), БА является гетерогенным заболеванием, протекающим с разными фенотипами и эндотипами, что требует персонализированного подхода к терапии [3]. Поиск новых биомаркеров, позволяющих своевременно диагностировать астму и определить ее фенотип, необходим для оптимального выбора терапии и прогноза течения заболевания [4, 5]. В числе потенциальных биомаркеров БА рассматри-

вается периостин — белок внеклеточного матрикса, синтезируемый фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками легких под действием цитокинов Th2-иммунного ответа — интерлейкинов (interleukin, IL) 4 и 13 и участвующий в формировании эозинофильного воспаления дыхательных путей [6]. В 2016 г. в журнале «Вопросы современной педиатрии» был опубликован обзор о роли периостина в качестве потенциального биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей [7]. С момента публикации обзора появились новые данные об участии периостина в развитии БА у взрослых и детей. Ниже приведена современная информация о строении и синтезе периостина, его роли в развитии эозинофильного воспаления и ремоделировании дыхательных путей при

Natalia V. Shakhova<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## Periostin as a Biomarker of Bronchial Asthma

Immune inflammation regulated by CD4+ cells (T cells type 2) is integral to the pathogenesis of most cases of bronchial asthma (BA). However, not all mechanisms of chronic inflammation in BA are studied well enough. More recently the role of periostin (extracellular matrix protein) in development of eosinophilic inflammation and airway remodeling at BA has been revealed. The effect of periostin on BA course and development can be confirmed by its high expression in bronchial epithelium of patients with BA. This review shows current data on periostin structure and synthesis, correlation between periostin and BA course and development and pulmonary function test. Special attention is given to the periostin role in BA in children.

**Key words:** children, bronchial asthma, periostin, eosinophilic inflammation, airway remodeling, pulmonary function test.

(For citation: Shakhova Natalia V. Periostin as a Biomarker of Bronchial Asthma. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 339–345. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2056)

БА, а также описывается связь периостина с течением заболевания и функцией легких.

### СТРУКТУРА ПЕРИОСТИНА

Периостин (periostin, POSTN; остеобластспецифический фактор, OSF-2) является секретлируемым белком внеклеточного матрикса. Ген периостина *POSTN* впервые выделен в 1993 г. из клеточной линии мышинового остеобласта MC3T3-E1 и описан как специфический для остеобластов фактор 2 [8]. Ген состоит из 23 экзонов, расположен на 13-й хромосоме [9]. Установлено, что периостин экспрессируется остеобластами, локализованными в тканях плода, в эмбриональной надкостнице, плаценте, сердечных клапанах, ткани надпочечников, легких, щитовидной железы [8]. Молекулярная масса периостина 90 кДа [10].

Молекула периостина состоит из аминотерминального домена (EMI), tandemного повтора из четырех доменов фасцилина I (FAS1) и карбоксильного концевой домена (CTR), включающего гепаринсвязывающий сайт на своем С-концевом сегменте. В связи с наличием четырех доменов FAS1 периостин относится к семейству фасцилинсвязывающих белков. FAS1 представляет собой древний домен клеточной адгезии, общий для растений, животных и бактерий [11, 12]. Домен EMI является небольшим модулем, богатым остатками цистеина, участвует в белок-белковых взаимодействиях [13] и может связываться с фибронектином [14]. Концевой домен периостина CTR содержит богатый аргинином гепаринсвязывающий участок, принимает участие в сборке фибронектина во внеклеточном матриксе [15].

### СИНТЕЗ ПЕРИОСТИНА

#### Индукторы синтеза периостина

Экспрессия периостина может изменяться под действием различных молекулярных стимулов. К настоящему времени известно, что экспрессию гена периостина стимулируют цитокины IL4 и IL13, трансформирующий ростовой фактор бета (TGF $\beta$ ), ангиотензин II, фактор роста соединительной ткани 2, костный морфогенетический белок 2, механическое растяжение и биологически активные вещества, образующиеся при онкологических заболеваниях [16, 17].

В 1999 г. K. Horiuchi и соавт. продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина в первичной клеточной культуре остеобластов новорожденных мышей под влиянием TGF $\beta$  [18]. Позднее N. Yuuata и соавт. обнаружили стимулирующее влияние IL4 и IL13 на экспрессию гена периостина в культуре эпителиальных клеток бронхов [19]. Установлено, что IL4 связывается с двумя типами рецепторов к IL4 (тип 1 и 2 IL-4R), тогда как IL13 связывается со 2-м типом рецепторов — IL-4R, также называемым IL-13R. Последующие работы подтвердили индуцирующее действие IL4 и IL13 на экспрессию гена периостина [20, 21]. Поскольку IL4 и IL13 являются ключевыми медиаторами Th2-иммунного ответа, характерного для многих хронических аллергических заболеваний, повышение экспрессии гена периостина обнаружено не только при БА, но и других аллергических заболеваниях — атопическом дерматите [22], аллергическом конъюнктивите [23], эозинофильном эзофагите [24].

#### Периостинсинтезирующие клетки легких

Известны три вида клеток, продуцирующих периостин в легких — фибробласты, эпителиальные и эндотелиаль-

ные клетки. S. Sidhu и соавт. [25] обнаружили увеличение экспрессии гена периостина в эпителиальных клетках бронхов у пациентов с БА в ответ на стимуляцию IL13. При этом периостин секретировался в направлении к базальной части клеток. S. Shoda и соавт. [26] сообщили о секреции периостина капиллярными эндотелиальными клетками легких после их стимуляции IL4 и IL13. G. Takayama и соавт. [27] и M. Masuoka и соавт. [28] продемонстрировали способность легочных фибробластов пациентов с БА синтезировать периостин после их стимуляции IL4 и IL13. В 2017 г. K. Makita и соавт. [29] впервые в экспериментальном исследовании обнаружили способность клеток гладкой мускулатуры бронхов синтезировать периостин после их стимуляции IL13, причем синтез периостина был дозо- и времязависимым. Через 24 ч после стимуляции IL13 экспрессия гена периостина в клетках гладкой мускулатуры бронхов повышалась в 2,4 раза, а через 48 ч — в 5,3 раза. Однако авторы изучали влияние IL13 на синтез периостина в первичной клеточной культуре клеток гладкой мускулатуры бронхов человека, тогда как до настоящего времени не изучено влияние IL13 на синтез периостина клетками гладкой мускулатуры бронхов пациентов с БА. В этой связи можно предполагать, что при БА синтез периостина осуществляется не только фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, но и клетками гладкой мускулатуры бронхов.

Поскольку периостин секретруется эпителиальными клетками в направлении к базальной поверхности, этот специфический белок проникает в кровотоки через субэпителиальные кровеносные сосуды и может быть обнаружен в сыворотке и плазме крови. При изучении уровня периостина у здоровых респондентов обнаружены более высокие показатели этого белка у детей по сравнению со взрослыми [30]. H. Fujitani и соавт. [31] продемонстрировали более высокий уровень периостина в первые годы жизни детей, который снижался к возрасту 7 лет, а далее оставался сопоставимым с уровнем у взрослых.

### РОЛЬ ПЕРИОСТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

#### Связь периостина с воспалением

#### и ремоделированием дыхательных путей при БА

В большинстве случаев в основе патогенеза БА лежит Th2-тип иммунного ответа, регулируемый субпопуляцией CD4+ Т-клеток 2-го типа, известных как Т-хелперы 2-го типа, или Th2-клетки [32]. Ключевая роль в развитии этого типа иммунного ответа отводится IL4, IL5 и IL13, продуцируемым Th2-клетками в ответ на контакт с аллергенами [32]. Вирусы, бактерии и ирританты, стимулируя синтез эпителиальными клетками IL33, IL25 и тимического стромального лимфопоэтина, также способны активировать Th2-иммунный ответ [33].

В 2008 г. был предложен термин «эндотип» БА, определяющий подтип заболевания с определенными функциональными и патофизиологическими механизмами [34, 35]. Эндотип, в основе патогенеза которого лежит Th2-воспаление, назван T2-эндотипом БА, характеризующимся эозинофильным воспалением дыхательных путей с эозинофилией, увеличением числа тучных клеток, повышением уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и частым сочетанием с атопией [36, 37]. Поскольку IL4 и IL13 являются не только ключевыми цитокинами T2-иммунного воспаления, но и индукторами экспрессии периостина клетками респираторного тракта,

особый интерес представляет изучение роли этого специфического белка в развитии БА.

Обзор литературы показывает, что периостин вносит значительный вклад в развитие БА [38]. Это подтверждается высокой экспрессией гена периостина в эпителиальных клетках легких при БА. Так, N. Yuuata и соавт. [19] впервые продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина под действием IL4 и IL13 в эпителиальных клетках бронхов человека. P. Woodruff и соавт. [21] подтвердили стимулирующее действие IL13 на экспрессию гена периостина в эпителиальных клетках дыхательных путей при БА, обнаружив его 4-кратное повышение у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами. J. Lopez-Guisa и соавт. [39] продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина в 3,7 раза в эпителиальных клетках бронхов детей с БА по сравнению со здоровыми сверстниками, а экспрессия гена периостина в клетках эпителия бронхов после стимуляции IL4 и IL13 оказалась в 2,6 раза выше, чем до стимуляции. Повышение экспрессии этого специфического белка обнаруживается не только в эпителиальных клетках, но и клетках мокроты у пациентов с БА [40].

Точная роль периостина в развитии БА до настоящего времени не ясна. Однако предполагается его участие в рекрутинге эозинофилов с формированием эозинофильного воспаления дыхательных путей, развитии субэпителиального фиброза и образовании слизи бокаловидными клетками (рис.) [38].

По данным M. Johansson и соавт. [41], периостин усиливает индуцированную IL5 и IL3 адгезию эозинофилов крови пациентов с БА и стимулирует их хемотаксис в область высокой концентрации периостина в дыхательных путях. C. Blanchard и соавт. [42] подтвердили стимулирующее действие периостина на адгезию эозинофилов к белку экстрацеллюлярного матрикса — фибронектину.

Учитывая потенциальную роль периостина в накоплении эозинофилов в тканях, он рассматривается в качестве системного биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [43, 44]. В частности, было

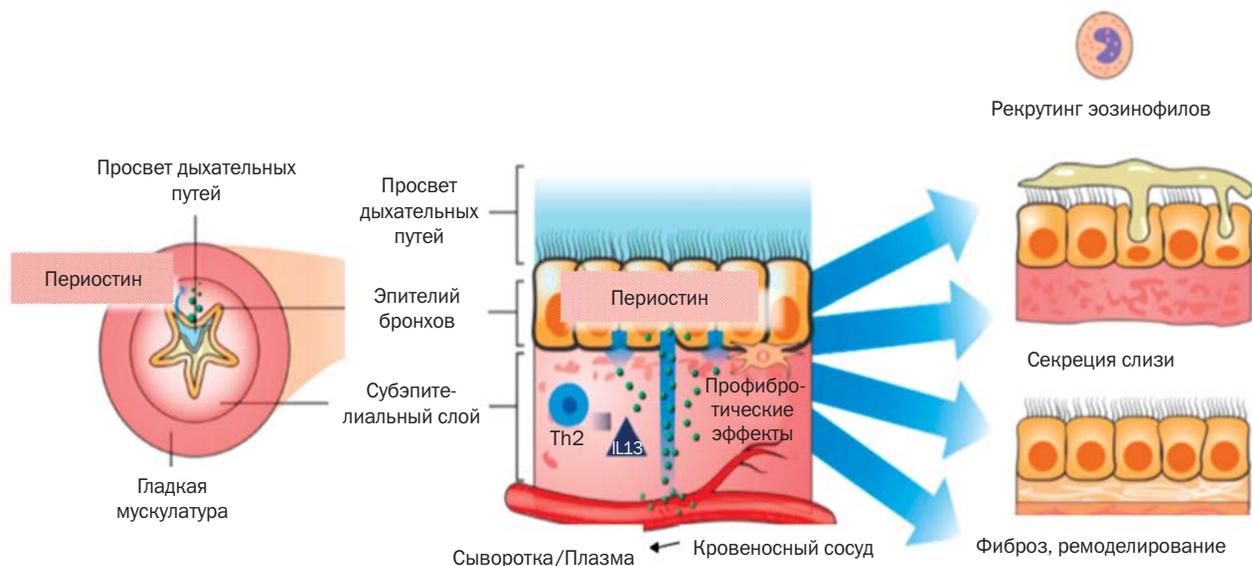
показано, что уровень сывороточного периостина наряду с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, общего иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) E и эозинофилов крови (с поправкой на пол, возраст и индекс массы тела) связан с выраженностью эозинофилии дыхательных путей у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА [43].

Участие периостина в процессе ремоделирования дыхательных путей при БА нашло свое подтверждение в целом ряде научных работ, результаты которых были обобщены в научном обзоре [4]. Предполагается участие этого белка в развитии субэпителиального фиброза в связи с его способностью взаимодействовать с другими белками межклеточного матрикса — фибронектином, коллагеном V, тенасцином C [27]. Кроме этого, периостин связывает коллаген I типа, фибронектин и участвует в фибрилlogenезе коллагена [18]. Клетки могут связывать периостин через рецепторы клеточного интегрина, а стимуляция клеток периостином может влиять на клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию и ангиогенез [45–47]. Этим объясняется участие периостина в инвазии и метастазировании различных опухолей [48]. S. Sidhu и соавт. [25] продемонстрировали положительную корреляцию ( $r = 0,52$ ) между экспрессией гена периостина в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов с БА и толщиной базальной мембраны. По данным Y. Kanemitsu и соавт. [49], экспрессия периостина в субэпителиальном слое бронхов коррелирует с экспрессией коллагена I типа, а по данным M. Hoshino и соавт. [50], уровень сывороточного периостина коррелирует с толщиной базальных мембран дыхательных путей ( $r = 0,71$ ).

#### Уровень сывороточного периостина при БА

Периостин секретируется эпителиальными клетками бронхов в направлении к базальной поверхности, проникает в субэпителиальные кровеносные сосуды и может быть обнаружен в сыворотке или плазме крови [25]. Поскольку периостин экспрессируется в клетках дыхательных путей при БА, предполагается, что уровень сыво-

**Рис.** Синтез периостина и его влияние на дыхательные пути при бронхиальной астме  
**Fig.** Periostin synthesis and its effect on airway in BA patients



**Примечание.** Источник: K. Izuhara и соавт., 2016 [38]. Публикуется с разрешения правообладателя — American Thoracic Society.  
**Note.** Source: K. Izuhara et al., 2016 [38]. Published by authority of the owner — American Thoracic Society.

роточного периостина отражает локальную продукцию этого белка [51].

В многоцентровом популяционном исследовании Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и БА (The Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN) при изучении уровня сывороточного периостина у взрослых пациентов с БА и здоровых статистически значимых различий не обнаружено (62 и 66 нг/мл соответственно;  $p > 0,05$ ) [52]. В других исследованиях, напротив, было показано, что у взрослых пациентов с БА уровень сывороточного периостина выше, чем у здоровых лиц [53–55]. В 2015 г. Y. Inoue и соавт. [30] не обнаружили различий в уровне сывороточного периостина у детей в возрасте 6–12 лет с аллергическими заболеваниями (из них 20% с БА) и их здоровых сверстников. В том же году J. Song и соавт. [56] показали, что уровень периостина у детей в возрасте 6–15 лет с БА выше, чем у здоровых (76 и 71 нг/мл;  $p = 0,017$ ). Более того, была выявлена ассоциация уровня сывороточного периостина с гиперреактивностью бронхов по данным тестов с метахолином и маннитолом. В 2016 г. T. Inoue и соавт. [57] подтвердили этот результат для детей в возрасте 6–16 лет с БА, показав также хорошую диагностическую ценность сывороточного периостина (площадь под ROC-кривой 0,7) [52]. В 2019 г. J. Cho и соавт. [58] при изучении уровня сывороточного периостина у детей в возрасте 6–15 лет с БА, сопровождающейся индуцированным физической нагрузкой бронхоспазмом, также обнаружили более высокий уровень периостина по сравнению со здоровыми (134 и 112 нг/мл;  $p = 0,012$ ). E. Basha и соавт. [59] продемонстрировали более высокий уровень сывороточного периостина у детей с БА в возрасте 3–11 лет по сравнению со здоровыми сверстниками (54 и 44 нг/мл;  $p < 0,001$ ). Кроме этого, авторами установлен более высокий уровень сывороточного периостина при обострении астмы, чем вне обострения. С. Масальский и соавт. [60] и Н. Шахова и соавт. [61] получили результаты, аналогичные результатам зарубежных коллег, для выборки детей с БА в возрасте 6–18 и 3–6 лет.

#### **Связь периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА**

Ассоциация уровня периостина с эозинофильным воспалением дыхательных путей была показана в большом числе исследований. Так, J. Simpson и соавт. [62] обнаружили более высокие уровни периостина в сыворотке крови и мокроте у пациентов с эозинофильной БА по сравнению с незозинофильной, а также показали корреляцию значений этих показателей с количеством эозинофилов в мокроте ( $r = 0,422$  и  $r = 0,364$  соответственно). В ряде исследований установлена положительная корреляция сывороточного периостина с такими маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей, как количество эозинофилов в мокроте [54, 62, 63], в крови [63], уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе [64, 65], уровне общего IgE [63–65]. S. Pavlidis и соавт. [66] установили, что сывороточный периостин является предиктором Th2-воспаления при тяжелой БА.

Данные о связи периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей противоречивы. Ряд исследователей не обнаружил ассоциации сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления [67–69]. Вместе с тем T. Inoue и соавт. [57], Н. Шахова и соавт. [61] продемонстрировали корреляцию

сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей — количеством эозинофилов крови ( $r = 0,28$  и  $r = 0,35$  соответственно) и уровнем общего IgE ( $r = 0,30$  и  $r = 0,73$  соответственно), E. Basha и соавт. [59] — с количеством эозинофилов крови ( $r = 0,32$ ). Таким образом, вопрос об использовании периостина в педиатрической практике в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей остается открытым и требует дальнейшего исследования.

#### **Связь периостина с течением БА Ассоциация уровня периостина с тяжестью и контролем БА**

Исследования демонстрируют противоречивые данные о связи периостина с тяжестью БА. Так, M. Johansson и соавт. [65] не обнаружили различий уровня сывороточного периостина при тяжелой и нетяжелой БА (54 и 53 нг/мл соответственно), а A. Wardzynska и соавт. [70] не зафиксировали ассоциации периостина в конденсате выдыхаемого воздуха с тяжестью БА у взрослых пациентов. В других исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов, обнаружено повышение уровня периостина в сыворотке крови [71, 72], конденсате выдыхаемого воздуха и мокроте [73] при тяжелом течении БА по сравнению со среднетяжелым и легким течением заболевания. Например, E. Basha и соавт. [59] продемонстрировали более высокий уровень сывороточного периостина у детей 3–11 лет с тяжелой БА по сравнению с детьми с легким и среднетяжелым течением заболевания, а С. Масальский и соавт. [74] похоже различия в уровне сывороточного периостина выявили у детей 6–18 лет со среднетяжелым и легким течением астмы.

#### **Ассоциация периостина с контролем симптомов БА и обострением**

Ассоциацию сывороточного периостина с контролем над симптомами БА изучали в небольшом числе исследований. N. Scichilone и соавт. [75], например, анализировали связь уровня сывороточного периостина с контролем заболевания у взрослых пациентов со среднетяжелой БА, A. Licari и соавт. [68] — у детей с аллергической БА. В обоих случаях связи сывороточного периостина с контролем БА не обнаружено.

N. Scichilone и соавт. [75] и A. Wardzynska и соавт. [70] зафиксировали более высокий уровень сывороточного периостина у взрослых пациентов с обострениями БА в течение года по сравнению с пациентами без обострений: 4047 и 222 нг/мл,  $p = 0,001$  [75], 27 и 19,5 нг/мл,  $p = 0,036$  [70]. E. Basha и соавт. [59] выявили более высокий уровень сывороточного периостина в группе детей с обострением БА по сравнению с детьми вне обострения заболевания (60 и 48 нг/мл;  $p < 0,001$ ), С. Масальский и соавт. [74] зафиксировали более высокие показатели сывороточного периостина у детей, имевших в течение года  $\geq 3$  обострений БА, по сравнению с детьми с меньшим числом обострений заболевания (5,55 и 3,26 нг/мл;  $p = 0,016$ ), а Н. Шахова и соавт. [61] продемонстрировали положительную корреляцию сывороточного периостина с частотой обострений БА у детей ( $r = 0,53$ ).

#### **Ассоциация периостина с другими характеристиками течения БА**

Стимулирующее влияние периостина на развитие IgE-зависимого воспаления продемонстрировали J. Bentley

и соавт. [76] в экспериментальном исследовании на двух линиях мышей — синтезирующих и не синтезирующих периостин. После интраназального введения экстракта клещей домашней пыли (с повторным введением через 7, 14, 15 и 16 сут) у мышей, синтезирующих периостин, отмечены более высокая чувствительность дыхательных путей к метахолину, а также более выраженное перибронхиальное воспаление, метаплазия слизистой оболочки и синтез Th2-клетками IL13 по сравнению с мышами, не синтезирующими периостин.

A. James и соавт. [52] при обследовании взрослых пациентов с БА не обнаружили ассоциации уровня сывороточного периостина с IgE-зависимой сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам. Напротив, A. Patelis и соавт. [77] установили более высокие уровни сывороточного периостина у пациентов с БА, сенсибилизированных к пищевым и ингаляционным аллергенам, по сравнению с пациентами, сенсибилизированными только к ингаляционным аллергенам. T. Inoue и соавт. [57] при обследовании детей 6–16 лет с БА установили положительную корреляцию сывороточного периостина с уровнем специфических IgE к клещам домашней пыли ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,035$ ).

#### Ассоциация периостина с функцией внешнего дыхания

По данным Y. Kanemitsu и соавт. [78], высокий уровень сывороточного периостина ( $> 95$  нг/мл) у пациентов с БА является независимым предиктором экспрессии гена периостина, снижения объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) и предиктором снижения ОФВ<sub>1</sub> на  $\geq 30$  мл в год. A. Mansur и соавт. [79] и J. Fingleton и соавт. [80] описали отрицательную корреляцию уровня сывороточного периостина с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,34$  и  $r = -0,13$  соответственно), I. Vobolea и соавт. [64] и K. Takahashi и соавт. [63] — отрицательную корреляцию уровня сывороточного периостина с показателем ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r = -0,28$  и  $r = -0,23$  соответственно). ROC-анализ продемонстрировал удовлетворительную диагностическую ценность сывороточного периостина в качестве предиктора фиксированной обструкции

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akids CA, Agache I. Global atlas of asthma. Zurich, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. pp. 7–9.
2. Cezmi AI, Chivato AT, Hellings P, et al. (ed.). EAACI WHITE PAPER on Research, Innovation and Quality Care. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2018.
3. Global strategy for asthma management and prevention [update 2019]. Global Initiative for Asthma; 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
4. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(4): 439–452. doi: 10.1007/s40521-016-0106-0.
5. Nuzzo PV, Buzzatti G, Ricci F, et al. Periostin: a novel prognostic and therapeutic target for genitourinary cancer? *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(5):301–311. doi: 10.1016/j.clgc.2014.02.005.
6. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
7. Соболюк Н.В., Гапоненко В.П., Бочанцев С.В., и др. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 452–456. [Soboljuk NV, Gaponenko VP, Bochancev SV, et al. Potential role of serum periostin in the early detection of bronchial asthma in children. *Current*

дыхательных путей у пациентов с БА (площадь под ROC-кривой 0,69) [63].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об участии периостина в развитии воспаления дыхательных путей при БА, что подтверждается высокой экспрессией гена *POSTN* эпителиальными клетками легких пациентов с БА. Экспрессию периостина стимулируют ключевые цитокины Th2-иммунного ответа — IL4 и IL13. Эти цитокины, лежащие в основе T2-эндотипа БА, протекающей с эозинофильным воспалением дыхательных путей. Возможность применения периостина в качестве биомаркера эозинофильного воспаления подтверждена в ряде исследований. Показана корреляция уровня периостина с количеством эозинофилов в мокроте и периферической крови, с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, а также с уровнем общего IgE крови. Связь уровня периостина с показателями функции легких и характеристикой БА (тяжесть, частота обострений) указывает на потенциальную применимость этого биомаркера не только для фенотипирования пациентов, но и для мониторинга течения заболевания, прогнозирования риска обострений.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

Н. В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

- Pediatrics*. 2016;15(5):452–456. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i5.1619.
8. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J*. 1993;294(1): 271–278. doi: 10.1042/bj2940271.
  9. Hoersch S, Andrade-Navarro MA. Periostin shows increased evolutionary plasticity in its alternatively spliced region. *BMC Evo Biol*. 2010;28:10–30. doi: 10.1186/1471-2148-10-30.
  10. Kudo A. Introductory review: periostin — gene and protein structure. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4259–4268. doi: 10.1007/s00018-017-2643-5.
  11. Huber O, Sumper M. Algal-CAMs: isoforms of a cell adhesion molecule in embryos of the alga *Volvox* with homology to *Drosophila* fasciclin I. *EMBO J*. 1994;13(18):4212–4222. doi: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06741.x.
  12. Ulstrup JC, Jeansson S, Wiker HG, Harboe M. Relationship of secretion pattern and MPB70 homology with osteoblast-specific factor 2 to osteitis following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. *Infect Immun*. 1995;63(2):672–675.
  13. Doliana R, Bot S, Bonaldo P, Colombatti A. EMI, a novel cysteine-rich domain of EMILINs and other extracellular proteins, interacts with the gC1q domains and participates in multimerization. *FEBS Lett*. 2000;484(2):164–168. doi: 10.1016/S0014-5793(00)02140-2.

14. Kii I, Nishiyama T, Kudo A. Periostin promotes secretion of fibronectin from the endoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(4):888–893. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.139.
15. Van Vliet AI, van Alderwegen IE, Baelde HJ, et al. Fibronectin accumulation in glomerulosclerotic lesions: self-assembly sites and the heparin II binding domain. *Kidney Int*. 2002;61(2):481–489. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00159.x.
16. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1279–1288. doi: 10.1007/s00018-013-1494-y.
17. Rosselli-Murai LK, Almeida LO, Zagni C, et al. Periostin responds to mechanical stress and tension by activating the MTOR signaling pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e83580. doi: 10.1371/journal.pone.0083580.
18. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor  $\beta$ . *J Bone Miner Res*. 1999;14(7):1239–1249. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1239.
19. Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, et al. Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma. *Cytokine*. 2002;19(6):287–296. doi: 10.1006/cyto.2002.1972.
20. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002;1(3):263–269. doi: 10.2174/1568010023344661.
21. Woodruff PG, Boushey HA, Dolgopov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(40):15858–15863. doi: 10.1073/pnas.0707413104.
22. Uysal P, Birtekocak F, Karul AB. The relationship between serum TARC, TSLP and POSTN levels and childhood atopic dermatitis. *Clin Lab*. 2017;63(7):1071–1077. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.161107.
23. Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, et al. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):459–467.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.039.
24. Politi E, Angelakopoulou A, Grapsa D, et al. Filaggrin and periostin expression is altered in eosinophilic esophagitis and normalized with treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):47–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000001419.
25. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14170–14175. doi: 10.1073/pnas.1009426107.
26. Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, et al. Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells. *Allergy*. 2013;68(11):1467–1470. doi: 10.1111/all.12240.
27. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
28. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2590–2600. doi: 10.1172/JCI58978.
29. Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H, et al. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):26–35. doi: 10.1159/000485892.
30. Inoue Y, Izuhara K, Ohta S, et al. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases. *Allergol Int*. 2015;64(3):289–290. doi: 10.1016/j.alit.2015.04.001.
31. Fujitani H, Kasuga S, Ishihara T, et al. Age-related changes in serum periostin level in allergic and non-allergic children. *Allergol Int*. 2019;68(2):285–286. doi: 10.1016/j.alit.2018.12.006.
32. Voehringer D, Reese TA, Huang X, et al. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *J Exp Med*. 2006;203:1435–1446. doi: 10.1084/jem.20052448.
33. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786.
34. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:249–256. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd.
35. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875–879. doi: 10.1136/thorax.57.10.875.
36. GINA Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patient. Global Initiative for Asthma; 2019. Available from: <https://ginasthma.org>.
37. Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, et al. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in TH2-high asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1046–1053.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.003.
38. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):949–956. doi: 10.1164/rccm.201510-2032PP.
39. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):990–997. e996. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.035.
40. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify T2-high and T2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):388–394. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.036.
41. Johansson MW, Annis DS, Mosher DF. aMb2 integrin-mediated adhesion and motility of IL-5 stimulated eosinophils on periostin. 2013;48(4):503–510. doi: 10.1165/rcmb.2012-01500C.
42. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):289–296. doi: 10.1038/mi.2008.15.
43. Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Bronchoscopic exploratory research study of Biomarkers in Corticosteroid-Refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:647–654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
44. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
45. O'Dwyer DN, Moore BB. Role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4305–4314. doi: 10.1007/s00018-017-2649-z.
46. Kudo A. Periostin in fibrologenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(19):3201–3207. doi: 10.1007/s00018-011-0784-5.
47. Gillan L, Matei D, Fishman DA, et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha (V) beta (3) and alpha (V) beta (5) integrins and promotes cell motility. *Cancer Res*. 2002;62(18):5358–5364.
48. Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(14):2219–2230. doi: 10.1007/s00018-009-0013-7.
49. Kanemitsu Y, Ito I, Niimi A, et al. Osteopontin and periostin associate with a 20-year decline of pulmonary function in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):472–474. doi: 10.1164/rccm.201403-0562LE.
50. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Association of airway wall thickness with serum periostin in steroid-naive asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):225–230. doi: 10.2500/aap.2016.37.3945.
51. Izuhara K, Arima K, Ohta S, et al. Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int*. 2014;63(2):143–151. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0663.
52. James A, Janson C, Malinovschi A, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy*. 2017;72(11):1753–1760. doi: 10.1111/all.13181.
53. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):305–312. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050.

54. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int.* 2015;64(2):175–180. doi: 10.1016/j.alit.2014.07.003.
55. Solanki B, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179.
56. Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015;70(6):674–681. doi: 10.1111/all.12599.
57. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):521–526. doi: 10.1111/pai.12575. 12.
58. Cho JH, Kim K, Yoon JW, et al. Serum levels of periostin and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *World Allergy Organ J.* 2019;(12):1–7. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.004.
59. El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA, et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med.* 2018;66(8):1102–1108. doi: 10.1136/jim-2017-000680.
60. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Комплексная оценка сывороточного периостина — нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой бронхиальной астме у детей // *Российский аллергологический журнал.* — 2018. — Т. 15. — № S1–2. — С. 55–57. [Masal'skij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP. Complex evaluation of serumperiostin — new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma at children. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal.* 2018;15(S1-2):55–57. (In Russ).]
61. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашиная Т.С. Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3–6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 118–124. [Shakhova NV, Kamaltynova EM, Kashinskaya TS. Diagnosis of bronchial asthma in children 3–6 years old by using serum periostin and surrogate markers of eosinophilic inflammation (blood eosinophils and total IgE): a cross-sectional study *Current Pediatrics.* 2019;18(2): 118–124. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i2.2014.
62. Simpson JL, Yang IA, Upham JW, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):67. doi: 10.1186/s12890-016-0230-4.
63. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma.* 2019;56(3): 236–243. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855.
64. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy.* 2015;70(5):540–546. doi: 10.1111/all.12580.
65. Johansson MW, Evans MD, Crisafi GM, et al. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1904–1907.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1346.
66. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al. T2-high in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J.* 2019;53(1). pii: 1800938. doi: 10.1183/13993003.00938-2018.
67. Habernau Mena A, Del Pozo Abejon V, Rodriguez Vidigal FF, Bobadilla Gonzalez P. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(5):291–298. doi: 10.18176/jiaci.0144.
68. Licari A, Brambilla I, Sacchi L, et al. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children. *Respir Med.* 2019;151:118–120. doi: 10.1016/j.rmed.2019.04.010.
69. Масальский С.С. *Диагностическая значимость уровней сывороточного периостина и витамина D при бронхиальной астме у детей школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Ставрополь, 2018. — 23 с. [Masal'skij SS. *Diagnosticheskaja znachimost' urovnej syvorotochnogo periostina i vitamina D pri bronhial'noj astme u detej shkol'nogo vozrasta.* [dissertation abstract] Stavropol', 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008719030>. Ссылка активна на 15.04.2019.
70. Wardzynska A, Makowska JS, Pawelczyk M, et al. Periostin in exhaled breath condensate and in serum of asthmatic patients: relationship to upper and lower airway disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(2):126–132. doi: 10.4168/aa.2017.9.2.126.
71. Lee Y, Lee JH, Yang EM, et al. Serum levels of eosinophil-derived neurotoxin: a biomarker for asthma severity in adult asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(3):394–405. doi: 10.4168/aa.2019.11.3.394.
72. Yasuda M, Harada N, Harada S, et al. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin E. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:72. doi: 10.1186/s13223-018-0300-7.
73. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Looking for airways periostin in severe asthma: could be useful for clustering type 2 endotype? *Chest.* 2018;154(5):1083–1090. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1032.
74. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П., и др. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2018. — № 4. — С. 37–48. [Masal'skij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP, et al. Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2018;(4):37–48. (In Russ).]
75. Scichilone N, Crimi C, Benfante A, et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016;2:1. doi 10.1186/s40733-015-0019-x.
76. Bentley JK, Chen Q, Hong JY, et al. Periostin is required for maximal airways inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1433–1442. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.029.
77. Patelis A, Alving K, Middelveld R, et al. IgE sensitization to food allergen and airborne allergens in relation to biomarkers of type 2 inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1147–1154. doi: 10.1111/cea.13165.
78. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2): 305–312. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050
79. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma' dominated by FeNo as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med.* 2018;143:31–38. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.005.
80. Fingleton J, Braithwaite I, Travers J, et al.; NZRHS Study Group. Serum periostin in obstructive airways disease. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1383–1391. doi: 10.1183/13993003.01384-2015.

DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2058

Е.С. Васичкина, Т.Л. Вершинина, Т.С. Ковальчук, Е.Н. Блинова, Е.В. Малкина, Т.М. Первунина

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи

## Контактная информация:

Васичкина Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, профессор кафедры детских болезней НМИЦ им. В.А. Алмазова

Адрес: 197341, Санкт-Петербург ул. Аккуратова д. 2, тел.: +7 (812) 702-68-50, e-mail: Vasichkinaelena@mail.ru

Статья поступила: 11.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

**Обоснование.** Поражение сердца при мукополисахаридозе (МПС) I типа, синдроме Гурлер, имеет разные фенотипические проявления. **Описание клинического случая.** В первом случае симптомы заболевания указывали на наличие остро возникшей тяжелой сердечной недостаточности, которая была подтверждена лабораторными и инструментальными методами диагностики. При эхокардиографии выявлены дилатация левых камер сердца и снижение сократительной способности левого желудочка. Нетипичное течение заболевания с отсутствием положительной динамики на фоне поликомпонентной терапии сердечной недостаточности позволило заподозрить заболевание обмена веществ и подтвердить его с помощью тандемной масс-спектрометрии и генетического анализа. Это, в свою очередь, привело к раннему началу ферментозаместительной терапии и аллогенной трансплантации костного мозга, что благоприятно сказалось на исходе заболевания. Во втором примере представлен классический вариант развития МПС I типа, клинические проявления которого в виде патологии опорно-двигательного аппарата, ЛОР-органов позволили диагностировать и подтвердить болезнь с помощью тандемной масс-спектрометрии и генетического анализа в возрасте 3 лет. Патология сердца в виде уплотнения створок митрального клапана с регургитацией 2-й степени и стенозом аорты были диагностированы позже. Раннее начало терапии, на наш взгляд, должно приостановить прогрессирующее поражение сердца. **Заключение.** Описаны различные клинические варианты патологии сердца при МПС I типа. Показана необходимость постоянного контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы у детей с МПС I типа. Отмечено, что поражение сердца может быть первым проявлением заболевания.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, дети, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, ферментозаместительная терапия, диагностика.

**(Для цитирования:** Васичкина Е.С., Вершинина Т.Л., Ковальчук Т.С., Блинова Е.Н., Малкина Е.В., Первунина Т.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (5): 346–353. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2058)

346

Elena S. Vasichkina, Tatyana L. Verшинina, Tatyana S. Kovalchuk, Ekaterina N. Blinova, Elizaveta V. Malkina, Tatyana M. Pervunina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

## Damages of Cardiovascular System at Mucopolysaccharidosis Type I: Clinical Cases

**Background.** Cardiac involvement in patients with mucopolysaccharidosis (MPS) type I, or Hurler syndrome, has various phenotypes.

**Clinical Case Description.** In the first case symptoms were indicative of acute severe heart failure which was confirmed by laboratory and instrumental diagnostic methods. Left heart chambers dilatation and left ventricular hypocontractility were revealed on echocardiography. Atypical disease course with no improvement on multicomponent therapy of heart failure let us to think about metabolic disease, so we confirmed it with tandem mass spectrometry and molecular genetic testing. Therefore this led to timely enzyme replacement therapy onset and allogeneic bone marrow transplantation that positively affect the disease outcome. The second case showed classic course of MPS I. Its clinical signs such as musculoskeletal and ENT-organ manifestations allowed us to diagnosis and later confirm it by tandem mass spectrometry and molecular genetic testing at the age of 3. The cardiac pathology presented by mitral valve leaflets thickening and 2nd degree regurgitation has been diagnosed later. In our view, early treatment onset should slow down the progression of heart damage. **Conclusion.** Several clinical variants of cardiac pathology at MPS I are presented. The need of constant cardiovascular system monitoring in children with MPS I is shown. It is also mentioned that cardiac pathology can be the first manifestation of the disease.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, children, heart failure, cardiomyopathies, enzyme replacement therapy, diagnostics.

**(For citation:** Vasichkina Elena S., Verшинina Tatyana L., Kovalchuk Tatyana S., Blinova Ekaterina N., Malkina Elizaveta V., Pervunina Tatyana M. Damages of Cardiovascular System at Mucopolysaccharidosis Type I: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (5): 346–353. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2058)

## ОБОСНОВАНИЕ

Для мукополисахаридоза (МПС) характерна широкая вариабельность клинических проявлений — от тяжелых фетально-неонатальных форм до стертых вариантов, которые диагностируются у взрослых [1]. Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий характер из-за постоянного накопления гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях верхних отделов дыхательных путей и легких, костях и суставах, центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе, печени, органах зрения и слуха [1, 2].

В основе развития сердечно-сосудистых осложнений при МПС лежит инфильтрация ГАГ клапанного аппарата сердца (створки клапанов, фиброзное кольцо, сухожильные хорды), эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий, аорты [3]. ГАГ и в частности гепаран-, дерматан-, хондроитин- и кератансульфаты являются нормальными компонентами клапанов сердца и магистральных сосудов [3]. Накопление частично деградированных ГАГ приводит к утолщению и дисфункции клапанов сердца, гипертрофии миокарда, нарушению проводимости, поражению коронарных артерий и других сосудов [1]. Поражение клапанов сердца является наиболее частой (у 60–90% пациентов) формой патологии сердечно-сосудистой системы при МПС [4–6]. Стеноз и недостаточность клапанов могут стать причиной перегрузки, дилатации и гипертрофии левых отделов сердца и, как следствие, развития систолической и диастолической сердечной недостаточности [1, 6, 7]. Интрамиокардиальная инфильтрация ГАГ приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), что требует постоянного эхокардиографического (ЭхоКГ) контроля толщины стенок, размеров и массы миокарда [6].

Поражение сердечно-сосудистой системы может наблюдаться при всех типах МПС. Однако наиболее частые и тяжелые поражения сердца наблюдаются при МПС I, II, VI типов [7]. Из трех клинических вариантов наиболее тяжелой формой является синдром Гурлер, для которого характерно прогрессирующее течение с развитием сердечной недостаточности [2]. Показано, что у лиц с 1-м клиническим вариантом МПС I H (синдром Гурлер) сердечная патология развивается обычно в раннем возрасте и быстро прогрессирует, в то время как при синдромах Гурлер–Шейе и Шейе поражение сердца проявляется существенно позже и характеризуется более легким и медленным течением [2, 3]. При синдроме Гурлер средний возраст установления диагноза составляет около 10 мес. При отсутствии лечения риск летального исхода в течение ближайших 10 лет остается высоким [3, 8].

В качестве иллюстрации ниже представлено описание двух клинических случаев поражения сердца у пациентов с МПС I типа, синдромом Гурлер, но с разными клиническими проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы. В первом случае кардиолог явился первым специалистом, который заподозрил МПС еще до развития классических фенотипических и клинических проявлений. Нетипичное, крайне тяжелое течение сердечной недостаточности, не поддающееся медикаментозному лечению, заставило специалистов расширить дифференциальный круг заболеваний, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности. Раннее начало ферментозаместительной терапии (ФЗТ) привело к выраженной положительной динамике с нивелированием симптомов сердечной недостаточности, нормализацией размеров сердца и сократительной способности ЛЖ. Во втором примере продемонстрирована наиболее типичная карти-

на патологии сердца при МПС I типа. Анализ двух вариантов поражения сердца (редкого и типичного клинического) при одном и том же типе МПС позволит врачам более широко взглянуть на проблему, расширить дифференциальный круг заболеваний, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности, что, на наш взгляд, приведет к раннему началу ФЗТ и благоприятным образом повлияет на прогноз заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

### О пациенте

Девочка, возраст 2 мес, переведена в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» из отделения реанимации детской городской больницы в крайне тяжелом состоянии за счет бивентрикулярной сердечной недостаточности с развитием осложнений со стороны центральной нервной системы, формированием синдрома полиорганной недостаточности. Гемодинамика поддерживалась комбинированной инотропной терапией (дофамин в дозе 7,5 мкг/кг в минуту, добутамин 2,5 мкг/кг в минуту).

*Из анамнеза жизни:* девочка от первой беременности, протекавшей на фоне анемии 1-й степени. Роды в срок, физиологичные. Вес при рождении 3420 г, длина тела 54 см, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Из роддома выписана на 5-е сут, находилась на грудном вскармливании. Первые два месяца росла и развивалась по возрасту.

*Из анамнеза болезни* известно, что в возрасте 2 мес 5 сут (за 4 сут до госпитализации в НМИЦ им. В. А. Алмазова) родители отметили беспокойство и однократную рвоту после кормления, через 3 ч после очередного приема пищи — выраженное беспокойство, повторную рвоту, после которой пациентка обмякла и посинела. Через 40 мин была доставлена в детскую городскую больницу. В машине скорой помощи развились судороги, клиническая смерть с проведением сердечно-легочной реанимации. При поступлении в отделение реанимации детской городской больницы состояние очень тяжелое с явлениями сердечной недостаточности: кожные покровы бледные, отечность лица, половых губ, передней брюшной стенки, артериальное давление (АД) 85/45 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 118–136 уд./мин, печень +6 см, селезенка +1,5 см. В клиническом анализе крови — анемия легкой степени. По данным биохимического анализа крови — повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ). В биологических жидкостях (кровь, моча и слюна) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен вирус герпеса 6-го типа (у родителей — активный *Herpes labialis*). По данным электрокардиограммы (ЭКГ) — синусовый ритм с ЧСС 130/мин; по данным ЭхоКГ — кардиомегалия, снижение сократительной способности ЛЖ: фракция выброса (ФВ) 39% (Teichholz). По результатам рентгенографии органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных изменений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, утолщение стенки лоханки левой почки, в брюшной и плевральных полостях выпот.

В течение 4 сут пребывания в отделении реанимации состояние оставалось очень тяжелым, девочка находилась на искусственной вентиляции легких, получала комбинированную инотропную поддержку (дофамин в дозе 7,5 мкг/кг в минуту и добутамин 3,7 мкг/кг в минуту). Кроме того, были назначены противовирусная терапия (ацикловир), антибактериальная терапия (комбинированный препарат ампициллина и сульбактама),

поликомпонентная терапия сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики), кардиометаболическая терапия (фосфокреатин). Пациентка находилась на парентеральном питании: аминокислоты 1,5 г/кг в сутки, глюкоза 10%. На 4-е сут от начала заболевания больная переведена в крайне тяжелом состоянии в отделение реанимации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с диагнозом «Генерализованная вирусная инфекция с поражением центральной нервной системы, сердца, печени, почек. Осложнения: Сердечная недостаточность, IV функциональный класс по Ross, синдром полиорганной недостаточности».

### Физикальная диагностика

При осмотре: по сознанию оглушение 2 — сопор на фоне медикаментозной седации. Мышечный тонус диффузно снижен, рефлексы не вызываются. Тоны сердца приглушены, систолический шум над всей областью сердца. ЧСС 150–170 в мин, АД 83/55 мм рт. ст. В легких дыхание проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах справа, проводные хрипы в нижнебоковых отделах в умеренном количестве. Печень +6,5 см, селезенка +1,5 см. Анасарка.

### Дифференциальная диагностика

В ряд для дифференциальной диагностики были включены острый вирусный миокардит (герпес 6-го типа), врожденный порок сердца (аномалия коронарных артерий), первичная дилатационная кардиомиопатия. В биохимическом анализе крови: тропонин 0,2 (норма 0,0–0,01) нг/мл, КФК-МВ 122,5 (норма 0–24) Ед/л, ЛДГ 546 (норма 125–220) Ед/л, уровень натрийуретического пептида 82681 (норма 0–125) пг/мл. Кроме того, отмечалось повышение уровня аланин- и аспартатаминотрансфераз, гипопроteinемия. Иммунологический статус: положительная ПЦР крови — вирус герпеса человека 6-го типа ( $\text{HHV6} 2,00 \times 10^3$  копий ДНК  $\text{HHV6} \times 10^5$  клеток); положительная ПЦР слюны ( $\text{HHV6} 1,00 \times 10^5$  копий ДНК  $\text{HHV6} \times 10^5$  клеток); положительная ПЦР мочи ( $\text{HHV6} 7,00 \times 10^4$  копий ДНК  $\text{HHV6} \times 10^5$  клеток). В ликворе кардиотропные вирусы не обнаружены.

По данным ЭхоКГ выявлены выраженная дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ 39 мм, z-score 9,55) и левого предсердия ( $20 \times 29$  мм), выраженное снижение сократительной способности ЛЖ — ФВ 18,8% (Teichholz). Относительная недостаточность митрального клапана I степени. Расчетное давление в правом и левом желудочках в норме. Признаков гипертрофии миокарда не выявлено, устья коронарных артерий расположены типично, диаметром по 2 мм. Открытое овальное отверстие 2 мм, сброс слева направо. Сепарация листков перикарда до 4–5 мм; сепарация листков плевры слева до 12–13 мм, справа до 8–9 мм. Вегетаций на клапанах и тромбов в полостях сердца не обнаружено (рис. 1).

На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 97 до 132 в мин. Изменения процессов реполяризации в отведениях I, III, aVL, aVF, V4–V6. Повышение электрической активности ЛЖ. В ходе суточного ЭКГ-мониторирования средняя ЧСС 148 уд./мин, минимальная — 128 уд./мин, максимальная — 195 уд./мин. В течение 17 ч 27 мин регистрировалась полифокусная предсердная тахикардия с ЧСС от 128 до 195 уд./мин.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) сосудов сердца — выраженная дилатация ЛЖ. Патологических изменений магистральных сосудов сердца и их ветвей не выявлено. Отхождение магистральных сосудов типично. Рентгенография и КТ органов

грудной полости выявили признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Нейросонография головного мозга: макроморфология головного мозга не изменена, эхопризнаки смещения срединных структур не выявлены, эхопризнаки легкой, асимметричной вентрикулодилатации. Электроэнцефалография — эпилептиформной активности не зарегистрировано, КТ головного мозга — без патологии. Осмотрена врачом-неврологом: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Синдром мышечной дистонии. Судорожный синдром в анамнезе. Фенотипических проявлений, характерных для синдрома Гурлер, не было.

### Предварительный диагноз

**Основной:** Острый миокардит, вероятно, вирусной этиологии, тяжелое течение. Осложнения: Бивентрикулярная сердечная недостаточность IV ФК (Ross). Полифокусная предсердная тахикардия. Печеночная недостаточность (синдром холестаза, синдром цитолиза и нарушение белково-синтетической функции печени). **Сопутствующий:** Двусторонняя полисегментарная пневмония. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Судорожный синдром. Анемия смешанного генеза.

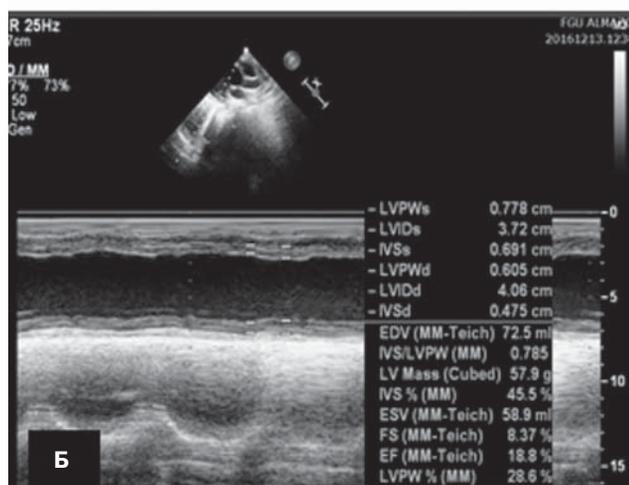
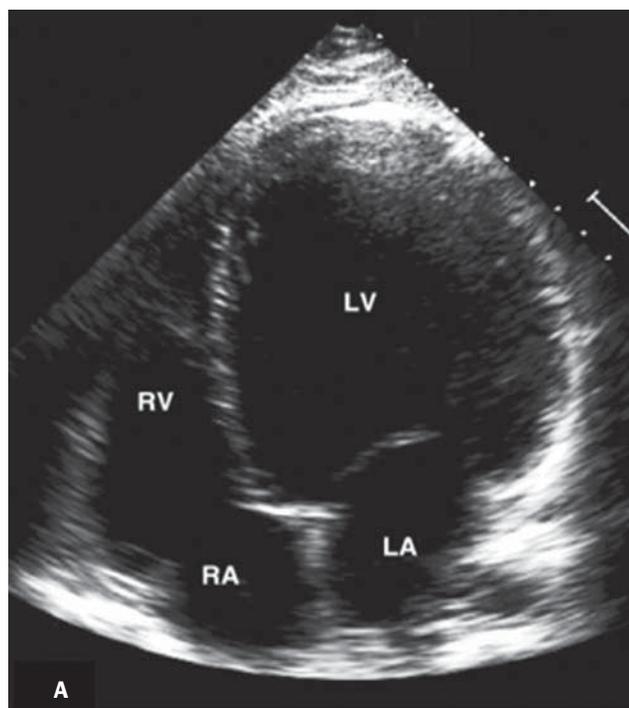
### Динамика и исходы

В течение 15 сут ребенок находился на искусственной вентиляции легких, на протяжении 23 сут получал комбинированную инотропную терапию (добутамин, дофамин). С целью нормализации гемодинамики в течение 24 ч применяли левосимендан в дозировке 0,1 мкг/кг в минуту внутривенно микроструйно. В связи с генерализованной герпесвирусной (6-й тип) инфекцией в течение 21 сут применяли ганцикловир 10 мг/кг в сутки, а также внутривенный иммуноглобулин человеческий в дозе 2 г/кг на курс внутривенно микроструйно. Проводили поликомпонентную терапию сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, спиронолактон); антиаритмическую терапию (амиодарон); кардиометаболическую терапию (фосфокреатин); симптоматическую терапию (противосудорожная, гепатопротекторная, желчегонная, ингаляционная терапия с применением бронходилатирующих и муколитических препаратов), два курса антибактериальной терапии (цефотаксим и цефтазидим).

На фоне терапии и полной элиминации вируса герпеса (на 11-е сут от начала противовирусной терапии) сохранялось стабильно тяжелое состояние пациентки без какой-либо значимой динамики. Характер течения заболевания, а также отсутствие ответа на терапию в течение 2 нед заставило продолжить поиск этиологической причины сердечной недостаточности. Появилось предположение о развитии кардиомиопатии вследствие болезни обмена. Проведена tandemная масс-спектрометрия, выявлено резкое снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы до 0,12 мкмоль/л в час (норма для лаборатории 1–25 мкмоль/л в час). Затем методом секвенирования 14 кодирующих экзонов гена альфа-L-идуронидазы *IDUA* был выявлен вариант Gln63Term в экзоне 2 гена *IDUA* в гомозиготном состоянии. Проведено генетическое обследование родителей: у каждого из родителей ребенка вариант Gln63Term обнаружен в гетерозиготном состоянии. Проведен количественный анализ ГАГ мочи: общая концентрация составила 144 мг/ммоль креатинина (норма 3,3–40 мг/ммоль). Были обнаружены следующие фракции ГАГ: хондроитинсульфат, гепарансульфат, дермантансульфат. В общей

**Рис. 1.** Эхокардиограмма пациентки № 1 при поступлении в НМИЦ им. В.А. Алмазова

**Fig. 1.** Patient № 1 echocardiogram at admission to Almazov National Medical Research Centre



*Примечание.* А — четырехкамерная позиция; LA — левое предсердие, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек, LV — левый желудочек; Б — М-режим.

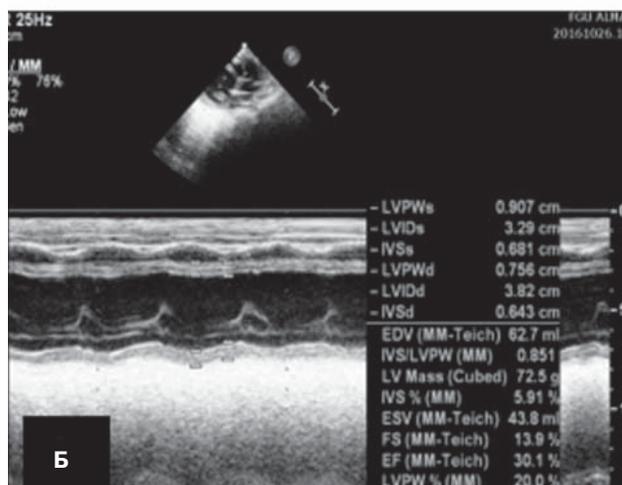
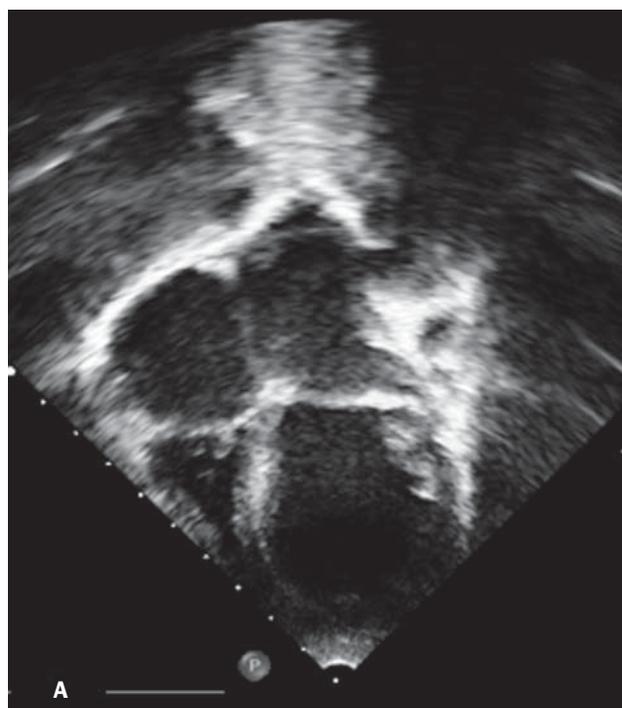
*Note.* A — four-chamber view; LA — left auricle, RA — right auricle, RV — right ventricle, LV — left ventricle; B — M-mode.

сложности пациентка провела в отделении реанимации 26 сут, в отделении детской кардиологии — 30 сут.

На основании результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований был установлен клинический диагноз «Мукополисахаридоз I типа». Пациентке была назначена терапия (через 4 мес после манифестации заболевания) препаратом ларонидаза (Альдуразим) в дозе 100 ЕД/кг 1 раз в нед внутривенно микроструйно (№ 10). Побочных эффектов ФЗТ не отмечено. В течение 4 мес от начала ФЗТ прибавки в весе и росте достаточные, аппетит хороший, симптомы сердечной недостаточности стали менее выраженными; отмечено уменьшение дилатации левых камер сердца — конечный диасто-

**Рис. 2.** Эхокардиограмма пациентки № 1 через 4 мес после дебюта заболевания и через 1 мес после старта ферментозаместительной терапии

**Fig. 2.** Patient № 1 echocardiogram 4 months after disease onset and 1 month after enzyme replacement therapy onset



*Примечание.* А — четырехкамерная позиция; Б — М-режим.

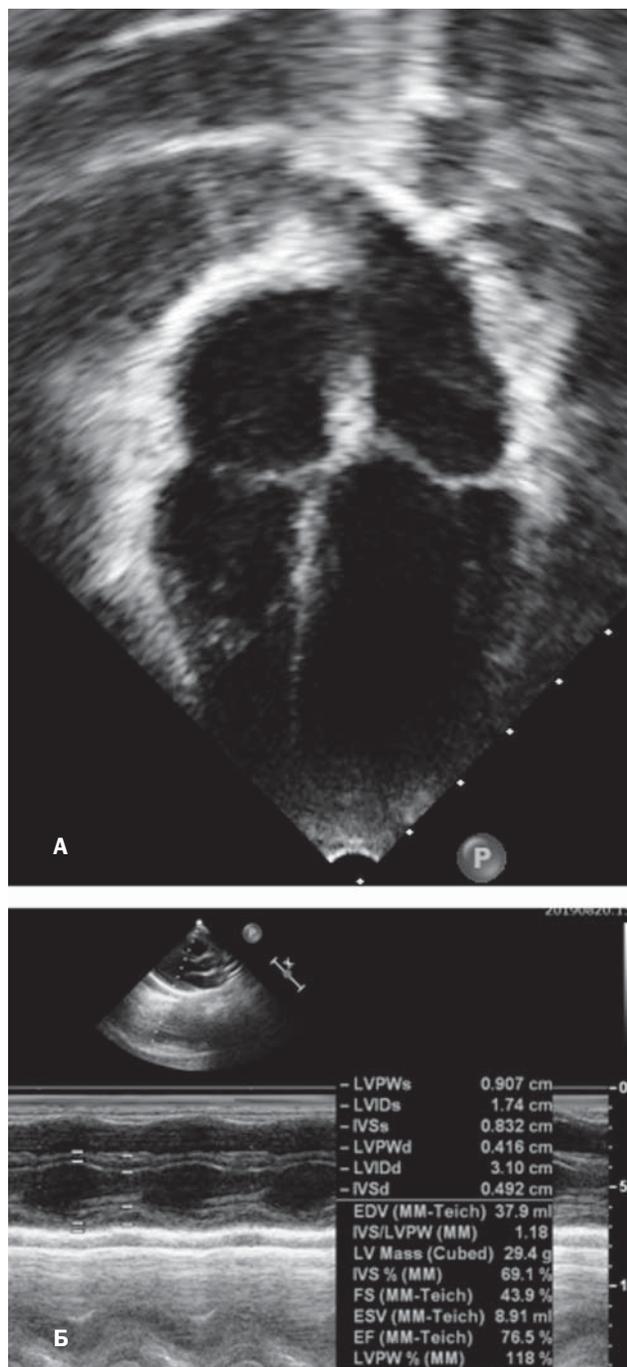
*Note.* A — four-chamber view; B — M-mode.

лический размер (КДР) ЛЖ 34 мм (z-score 4,62), левое предсердие 19×21 мм, увеличение сократительной способности левого желудочка — ФВ ЛЖ 30% (Teichholz) (рис. 2). Патологий со стороны других органов и систем не выявлено.

Пациентка была консультирована онкологами (НИИ ДОиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург). Рекомендовано проведение аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Через 8 мес после дебюта заболевания и через 4 мес от начала ФЗТ пациентке была выполнена аллогенная неродственная ТКМ, после которой уровень альфа-L-идуридазы нормализовался (3,89 мкмоль/л в час), в связи с чем ФЗТ была отменена. Тем не менее

**Рис. 3.** Эхокардиограмма пациентки № 1 через 23 мес после дебюта заболевания и 7 мес после второй трансплантации костного мозга

**Fig. 3.** Patient № 1 echocardiogram 23 months after disease onset and 7 months after second bone marrow transplantation



Примечание. А — четырехкамерная позиция; Б — М-режим.

Note. A — four-chamber view; Б — M-mode.

через 2 мес в ходе планового контроля уровня фермента было вновь отмечено снижение уровня альфа-L-идуронидазы до 0,59 мкмоль/л в час. ФЗТ была возобновлена. Кроме того, в процессе наблюдения была отмечена гипофункция трансплантата (нейтропения 3-й степени), смешанный химеризм. Через 6 мес после ТКМ произошло отторжение трансплантата (подробного описания клинической картины на момент отторжения в медицинской документации не было). Учитывая возврат симптомов заболевания, низкий уровень фермента,

было принято решение о повторной аллогенной неродственной ТКМ, которая была проведена через 7 мес после первой трансплантации.

После повторной ТКМ пациентка наблюдается в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» регулярно, амбулаторно. ФЗТ не получает. К 23 мес после дебюта заболевания и через 7 мес после повторной ТКМ отмечается значимая положительная динамика: нормализовались лабораторные, в том числе сывороточные, маркеры повреждения миокарда (табл.), гемодинамические показатели с нормализацией размеров камер сердца (КДР ЛЖ 31 мм, z-score 0,84) и сократительной способности миокарда — ФВ ЛЖ 76,5% (Teichholz). Поликомпонентную терапию сердечной недостаточности пациентка получала в течение всего периода наблюдения до полной нормализации размеров и сократительной способности левого желудочка (рис. 3).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

#### О пациенте

Пациент, мальчик, возраст 3 года. Поступил в плановом порядке по направлению врача поликлиники в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с диагнозом: «Мукополисахаридоз, неуточненный».

*Из анамнеза жизни:* ребенок от 4-й беременности, 1-я и 2-я беременности — кесарево сечение (брат и сестра здоровы), 3-я беременность — замершая. Беременность протекала на фоне острой респираторной инфекции на ранних сроках. Роды в срок. Вес при рождении 3260 г, длина тела 52 см. На грудном вскармливании до 1 года.

*Из анамнеза болезни* известно, что с 3-месячного возраста мама ребенка стала замечать увеличение размера кистей, с 6 мес появилась деформация грудной клетки, с 1 года — увеличение лобных бугров, деформация черепа. Кроме того, родители стали обращать внимание на нарастающее отставание ребенка в психомоторном развитии: стал переворачиваться с 6 мес, сел в 1 год, пошел с 1 год 6 мес. В возрасте 11–12 мес появились заложенность носа, дыхание через рот, храп во сне. В возрасте 3 лет обратились в ЛОР-отделение. Было рекомендовано оперативное лечение — аденотомия, однако операция не была выполнена в связи с возникшими трудностями во время интубации (более подробная информация в выписке отсутствовала).

#### Физикальная диагностика

При поступлении череп брахицефалической формы, сдавленный в висках, гарголизм, густые черные брови и ресницы, короткая шея, высокий лоб, выраженные надбровные дуги, уплощенная переносица, массивные веки и губы, массивные мочки ушей, вздернутый кончик носа, хрип при плаче, микроретрогнатия, увеличение живота, деформация грудной клетки, деформация кистей по типу «когтистой лапы», укороченный позвоночный столб, деформация позвоночника в грудопоясничном отделе (гиперлордоз), гипертрихоз. На шее спереди пигментное пятно (округлой формы размером 8×12 мм). Наружные половые органы по мужскому типу. Психомоторное развитие: пытается самостоятельно кушать, ложку держит, сидит, ходит, бежит самостоятельно, но быстро устает, одевается и раздевается с помощью мамы. В речи — звуки, слоги.

#### Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз I типа. Хронический аденоидит. Аденоиды 2–3-й степени, хронический риносинусит, хронический аденоидит. Краниосиностоз. Кифоз поясничного отдела позвоночника. Кератопатия.

**Таблица.** Динамика лабораторных показателей пациентки № 1 после старта ферментозаместительной терапии и трансплантации костного мозга

**Table.** Laboratory shift table of patient № 1 after enzyme replacement therapy onset and bone marrow transplantation

Показатели	Ноябрь 2017 г. (дебют заболевания)	Декабрь 2018 г.	Март 2018 г. (начало ФЗТ)	Сентябрь 2018 г. (через 2 мес после первой ТКМ)	Август 2019 г.
NT-proBNP, пг/мл	82 681	49 568	3741	550	125
Тропонин, нг/мл	0,2	0,197	0,008	0,009	0,003
КФК, Ед/л	271	38	40	29	27
КФК-МВ, Ед/л	125	73	38	28	17
ЛДГ, Ед/л	546	242	239	234	210
Вирус герпеса 6-го типа	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)

*Примечание.* ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ТКМ — трансплантация костного мозга, ПЦР — полимеразная цепная реакция, NT-proBNP — натрийуретический пептид, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция КФК, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, (+)/(-) — положительный/отрицательный результат ПЦР.

*Note.* ФЗТ — enzyme replacement therapy, ТКМ — bone marrow transplantation, ПЦР — polymerase chain reaction, NT-proBNP — natriuretic peptide, КФК — creatine phosphokinase, КФК-МВ — МВ fraction of creatine phosphokinase, ЛДГ — lactate dehydrogenase, (+)/(-) — positive/negative PCR result.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

По результатам лабораторных тестов воспалительных изменений, нарушений электролитного баланса, тиреоидного статуса, повышения кардиоспецифических ферментов не выявлено. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 25,7 мм, КСР ЛЖ 17 мм, ФВ 64,9% (Teichholz); визуализировались уплотнение створок митрального клапана с регургитацией 2-й степени (рис. 4), гиперэхогенность и признаки уплотнения стенок аорты с умеренным ускорением кровотока на уровне дуги и нисходящей части аорты до 2,7–3,0 м/с, что соответствует начальным проявлениям стеноза аорты (рис. 5).

Пациент был направлен на консультацию к врач-генетику, которым рекомендовано проведение тандемной

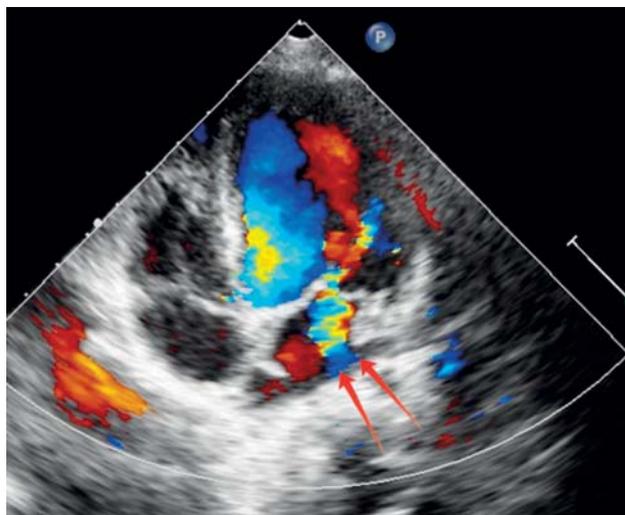
масс-спектрометрии, обнаружившей снижение активности альфа-L-идуронидазы до 0,15 мкмоль/л в час (норма для лаборатории > 1,96 мкмоль/л в час). В результате был установлен диагноз «Мукополисахаридоз I типа. Синдром Гурлер». В последующем диагноз был подтвержден генетически: в гене *IDUA* обнаружены варианты нуклеотидной последовательности с.208С>Т и с.223G>А — оба в гетерозиготном состоянии.

### Динамика и исходы

Пациенту назначена ФЗТ ларонидазой (Альдуразим) в терапевтической дозе 100 ЕД/кг. Побочных реакций на прием препарата не отмечено. Длительность наблюдения в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — 6 мес, после начала ФЗТ прошло 2,5 мес. За истекший период течение заболевания без динамики, ЭхоКГ-показатели без изменений.

**Рис. 4.** Эхокардиограмма пациента № 2 в четырехкамерной позиции

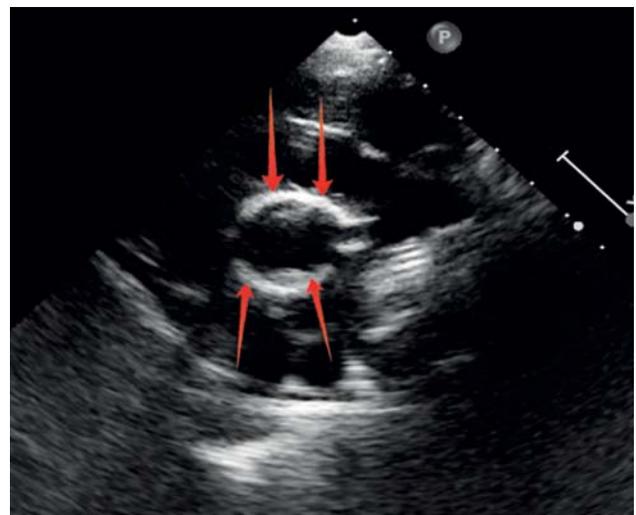
**Fig. 4.** Patient № 2 echocardiogram in four-chamber view



*Примечание.* Створки митрального клапана уплотнены, регургитация 2-й степени (отмечена стрелками).  
*Note.* Mitral valve leaflets thickened, 2nd degree regurgitation (shown with arrows).

**Рис. 5.** Эхокардиограмма пациента № 2 в пятикамерной позиции

**Fig. 5.** Patient № 2 echocardiogram in five-chamber view



*Примечание.* Визуализируются гиперэхогенность и признаки уплотнения стенок аорты (стрелками отмечены уплотненные стенки аорты).  
*Note.* Hyperechogenicity and aortic walls thickening are presented (arrows show aortic walls thickening).

### Прогноз

В обоих случаях, с учетом того что МПС носят прогрессирующий характер, и клинические проявления заболевания ухудшаются с возрастом из-за постоянно накопления ГАГ во всех органах и тканях, прогноз остается неясным. Однако, в тех случаях, когда удается начать терапию с раннего возраста, можно надеяться на благоприятное течение заболевания, социальную адаптацию пациентов и достижение высокого качества жизни.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения со стороны сердца при отсутствии специфической терапии являются неотъемлемой чертой естественного течения МПС, хотя характер поражения, возраст дебюта, темпы прогрессирования значительно разнятся при различных типах МПС [8]. Раннее вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс может приводить к быстрому прогрессированию заболевания и преждевременной смерти вне зависимости от того, является ли поражение сердца ведущим симптомом или сочетается с поражением других органов и систем [8].

Следует отметить, что распространенность поражения сердечно-сосудистой системы при МПС остается недооцененной. Во-первых, это связано с тем, что часть детей с МПС, даже имея патологию сердца, остаются бессимптомными [8]. Во-вторых, фатальная сердечная недостаточность на фоне кардиомиопатии может быть первым симптомом МПС — еще до манифестации других клинических проявлений заболевания, оставляя этиологию сердечной недостаточности и кардиомиопатии неясной для детских кардиологов [1, 8].

С появлением в клинической практике ФЗТ и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток появилась и возможность раннего начала лечения при всех типах МПС. Эти методы лечения замедляют прогрессирование патологического процесса, в т.ч. в сердечно-сосудистой системе, или даже способствуют обратному ремоделированию (т.е. нормализации объемов/размеров) уже существующих изменений, повышая качество жизни пациентов, положительно влияя на прогноз и, соответственно, долгосрочную выживаемость [1]. В частности, A. Hirth и соавт. [9] и J. Wraith и соавт. [10] продемонстрировали, что ФЗТ приводит к обратному ремоделированию камер сердца и восстановлению сократительной способности миокарда. Вместе с тем R. Parini и соавт. [4], а также P. Russo и соавт. [5] показали, что даже своевременная ФЗТ не вызывает регрессии изменений клапанов сердца. Кроме того, в ряде исследований показано, что оптимальным является проведение ТКМ в раннем возрасте [3, 5, 8].

МПС I типа — один из трех типов МПС (наряду с МПС II и VI типов), при которых наиболее часто и в более тяжелой форме вовлекается сердечно-сосудистая система [3, 7]. В свою очередь, синдром Гурлер является наиболее неблагоприятным фенотипом среди остальных вариантов МПС I, при котором ранний дебют кардиомиопатии может препятствовать своевременной ТКМ из-за тяжелого состояния пациента, обусловленного сердечной недостаточностью. В связи с этим у пациентов с МПС I и тяжелой кардиомиопатией до ТКМ целесообразно проведение ФЗТ с продолжением лечения до нормализации уровня эндогенного фермента [3].

Британскими учеными из Королевского детского госпиталя (г. Манчестер), которые имеют большой опыт ведения пациентов с МПС, в том числе до и после ТКМ,

предлагается подозревать МПС I типа (синдром Гурлер) у любого ребенка с необъяснимой тяжелой сердечной недостаточностью. Кроме того, эта же группа ученых рекомендует обязательно использовать ФЗТ, так как эта терапия позволяет стабилизировать и улучшить сократительную способность ЛЖ, улучшая результаты ТКМ за счет профилактики сердечно-сосудистых осложнений в посттрансплантационном периоде. Авторы считают также, что ТКМ лучше проводить, когда фракция выброса ЛЖ достигает 25–30% [8].

В описанном нами первом клиническом случае кардиолог явился первым специалистом, который заподозрил МПС еще до развития классических фенотипических и клинических проявлений заболевания. Нетипичное, крайне тяжелое течение сердечной недостаточности, не поддающееся медикаментозному лечению, заставило специалистов расширить круг заболеваний для дифференциальной диагностики. Ранний старт ФЗТ привел к выраженной положительной динамике с купированием симптомов сердечной недостаточности, нормализации размеров сердца и сократительной способности ЛЖ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы с появлением современных методов терапии МПС, таких как ФЗТ и ТКМ, возникла возможность раннего лечения, предотвращения или остановки быстрого прогрессирования заболевания. В связи с этим в настоящее время существует крайняя необходимость в ранней диагностике этих заболеваний обмена, которая позволит пациентам получить специфическую терапию в дебюте заболевания. Детский кардиолог может явиться ключевой фигурой в диагностике МПС, когда еще основные фенотипы заболевания не очевидны или не распознаны другими специалистами. Поэтому правильная интерпретация клинических и лабораторных данных, а также результатов ЭКГ и ЭхоКГ может помочь в установлении клинического диагноза. К сожалению, на сегодняшний день сохраняются сложности ведения пациентов с кардиомиопатией, осложненной сердечной недостаточностью у пациентов с МПС, по причине отсутствия руководств по оптимальному лечению сердечной недостаточности у этих детей. Необходимость в таких руководствах продиктована тем, что хорошие результаты ТКМ могут быть достигнуты только после стабилизации состояния пациента и на фоне контролируемых показателей сердечной функции.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на публикацию описания клинических случаев (дата подписания 03.09.2019 г.).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. С. Васичкина и Т. Л. Вершинина** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Takeda, Biomarin.

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Elena S. Vasichkina, Tatyana L. Vershinina** — receiving research grants from Takeda, Biomarlin companies.

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

## ORCID

**Е. С. Васичкина**

<https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>

**Т. Л. Вершинина**

<https://orcid.org/0000-0003-1311-2020>

**Т. С. Ковальчук**

<https://orcid.org/0000-0002-0842-9560>

**Е. Н. Блинова**

<https://orcid.org/0000-0001-8007-1447>

**Е. В. Малкина**

<https://orcid.org/0000-0003-1767-7707>

**Т. М. Первунина**

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr*. 2018;44 (Suppl 2):122. doi: 10.1186/s13052-018-0560-3.
2. Мукополисахаридоз I типа у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, 2016. [Mukopolisakharidoz I tipa u detey. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.) Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_mps1.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mps1.pdf). Ссылка активна на 12.08.2019.
3. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 2019. — 48 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnyye printsipy vedeniya detey s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [dissertation abstract] Ekaterinburg; 2019. 48 p. (In Russ.) Доступно по: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_008703814/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_008703814/). Ссылка активна на 14.03.2019.
4. Parini R, Bertola F, Russo P. Molecular basis diagnosis and clinical management of mupolysaccharidoses. *Cardiogenetics*. 2013; 3(s1):e2. doi: 10.4081/cardiogenetics.2013.s1.e2.
5. Russo P, Andria G, Baldinelli A, et al. Cardiologists and mucopolysaccharidoses. Recommendations of GICEM (Cardiology Experts on Metabolic Disease Italian Group) for diagnosis, follow-up and cardiological management. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18(9):638–649. doi: 10.1714/2741.27947.
6. Braunlin E, Tolar J, Mackey-Bojack S, et al. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. *Cardiovascular Pathol*. 2011;20:315–321. doi: 10.1016/j.carpath.2010.06.004.
7. Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семьячкина А.Н. Поражение сердца при мукополисахаридозах // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 3. — С. 22–31. [Dovgan MI, Belozеров YuM, Semyachkina AN. Heart damage in mucopolysaccharidosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014;59(3):22–31. (In Russ.)]
8. Wiseman DH, Mercer J, Tylee K, et al. Management of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler's syndrome) presenting in infancy with severe dilated cardiomyopathy: a single institution's experience. *Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):263–270. doi: 10.1007/s10545-012-9500-3.
9. Hirth A, Berg A, Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):820. doi: 10.0007/s10545-007-0613-z.
10. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidasa). *Pediatrics*. 2007;120(1):e37–46. doi: 10.1542/peds.2006-2156.

Т.Ю. Ерюшова<sup>1</sup>, А.И. Аминова<sup>1</sup>, С.А. Лахова<sup>1</sup>, З.Ф. Гумбатова<sup>1</sup>, М.К. Астамиров<sup>2</sup>, О.Ю. Брунова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

## Трудности диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с острой кишечной инфекцией, у подростка: клинический случай

### Контактная информация:

Ерюшова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119992, Москва, ул. Большая Пироговская д. 19, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-88-41, e-mail: tatyanaerushova@yandex.ru

Статья поступила: 19.08.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

**Обоснование.** Острые кишечные инфекции (ОКИ), вызванные шиготоксин-продуцирующей *Escherichia coli* и сопровождающиеся развитием гемолитико-уремического синдрома (ГУС), отличаются быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Как в раннем, так и в подростковом возрасте при наличии кровавистой диареи (гемоколита) необходимо своевременное обращение за медицинской помощью. Тяжелое течение ГУС на фоне ОКИ, обусловленной энтерогеморрагическим эшерихиозом, требует дополнительного врачебного внимания и своевременной заместительной почечной терапии (гемодиализа). **Описание клинического случая.** Представлены описание и анализ тяжелого течения ГУС, осложнившего ОКИ, у девочки-подростка в возрасте 14 лет. Отмечены трудности при постановке диагноза на начальных этапах заболевания и, как следствие, задержка начала патогенетической терапии. Дифференциальная диагностика проводилась между типичным и атипичным ГУС. Заболевание характеризовалось стремительным развитием острой почечной недостаточности, нарушением мозгового кровообращения и ишемией, наличием полиорганной недостаточности и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что привело к летальному исходу. **Заключение.** Атипичный ГУС является наиболее частой причиной полиорганной недостаточности на фоне острого почечного повреждения. Проблемы ранней диагностики атипичного ГУС в детском возрасте на сегодняшний день до конца не решены и требуют дополнительного внимания врачей педиатрического профиля. В статье рассмотрен клинический случай атипичного ГУС, осложнивший течение кишечной инфекции, вызванной энтерогеморрагической кишечной палочкой. Тяжесть течения заболевания была обусловлена ранней манифестацией экстраренальных симптомов и полиорганной недостаточностью.

**Ключевые слова:** острая кишечная инфекция, энтерогеморрагическая *Escherichia coli*, гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, диагностика, лечение, дети, клинический случай.

**(Для цитирования:** Ерюшова Т.Ю., Аминова А.И., Лахова С.А., Гумбатова З.Ф., Астамиров М.К., Брунова О.Ю. Трудности диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с острой кишечной инфекцией, у подростка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (5): 354–361. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2059)

### ОБОСНОВАНИЕ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — острое заболевание с триадой симптомов: Кумбс-негативной гемолитической анемией с фрагментированными эритроцитами (шизоцитами), тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью [1]. Выделяют две основные формы ГУС — типичную и атипичную [2–4]. Типичный ГУС ассоциирован с шига-токсином и диареей на фоне инфицирования *Escherichia coli* или *Shigella dysenteriae* тип I. Атипичный ГУС не связан с шига-токсином и диареей. Причиной его возникновения могут быть болезни регуляции комплемента (генетические или приобретенные), бактерии (*Streptococcus pneumoniae*), вирусы (вирус иммунодефицита человека), лекарственные препараты (противоопухолевые, иммуносупрессивные,

антикоагулянты), аутоиммунные заболевания, беременность и роды. Тяжесть течения и прогноз ГУС определяются наличием и продолжительностью анурии, длительностью диализа, лейкоцитозом  $> 10 \times 10^9/\text{л}$ , повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем 1,3 раза и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 1,5 раза, поражением центральной нервной системы (ЦНС) [5].

В большинстве случаев (90%) в раннем детском возрасте развивается так называемый постдиарейный типичный ГУС [1, 6]. Главная роль в возникновении этой патологии принадлежит шига-токсину, который продуцируют энтерогеморрагические штаммы *E. coli* (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC-ГУС). Наибольшее число случаев болезни регистрируется у детей в возраст

те до 3 лет [1, 6]. Заболеваемость составляет 2–3 случая на 10 000 детей [6, 7]. В основе патогенеза заболевания лежит повреждение эндотелия артериальных сосудов шига-токсином с развитием распространенной окклюзии тромбами сосудов мелкого калибра, прежде всего сосудов почек, с развитием острой почечной недостаточности [1, 6, 7]. Течение STEC-ГУС, как правило, тяжелое, с развитием экстракренальных симптомов и полиорганной недостаточности в период развития заболевания [7]. В первую очередь на фоне острой почечной недостаточности в патологический процесс вовлекаются центральная нервная, сердечно-сосудистая и дыхательная системы, реже органы желудочно-кишечного тракта. Патологические изменения со стороны ЦНС являются угрожающими для жизни пациентов и определяют течение, прогноз и исход заболевания [7, 8]. Патогенез повреждения ЦНС при STEC-ГУС до конца не изучен. Мнения исследователей здесь разделились: одни считают, что в основе лежит тромботическая ангиопатия с развитием ишемии головного мозга [8], другие, основываясь на анализе результатов эпидемии 2011 г. в Германии, — что в основе лежит поражение астроцитов и микроглии [9]. Существуют предположения о смешанном (токсическом и воспалительном) и IgG-опосредованном механизме повреждения ЦНС при STEC-ГУС [10].

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями в иммунной системе, которые приводят к патологии системы комплемента [1, 6, 11]. Кишечная инфекция и диарея могут спровоцировать первичный эпизод атипичного ГУС, что иногда затрудняет дифференциальную диагностику с типичным вариантом заболевания. В основе патогенеза атипичного ГУС лежит нарушение активации альтернативного пути комплемента, приводящее к комплемент-опосредованному тромбо-

образованию, поражению эндотелия капилляров и артериол с развитием тромботической микроангиопатии [12, 13]. Наиболее чувствителен к повреждению гломерулярный эндотелий, что связано с поражением почек при атипичном ГУС. Однако изменения в микроциркуляторном русле могут проявляться и в других органах и системах (головной мозг, легкие, желудочно-кишечный тракт), что обуславливает развитие симптомов полиорганной недостаточности [11, 14].

Манифестирует ГУС в среднем на 6-е сут после появления первых симптомов основного инфекционного заболевания (в случае ОКИ таковыми являются диарея и гемоколит) с недомогания, слабости и развития олиго-/анурии [1, 10]. Уменьшение количества мочи на фоне геморрагического колита у ребенка указывает на развитие ГУС. Первоначально поражение ЦНС может протекать как судорожный синдром с развитием прекоматозных и коматозных состояний и наступлением летального исхода при вовлечении в патологический процесс ствола головного мозга [1, 7, 15]. Тяжелые метаболические нарушения при ГУС характеризуются развитием сердечно-легочных осложнений в форме ишемии миокарда и аритмии [5–7]. При поражении желудочно-кишечного тракта развиваются геморрагический колит и некроз кишечника [1, 2, 15].

Симптоматика атипичного ГУС аналогична клиническому течению STEC-ГУС, за исключением генерализованного или рецидивирующего течения тромботической микроангиопатии. Это обуславливает развитие экстракренальных признаков заболевания, связанных с поражением микроциркуляторного русла головного мозга, сердца, легких и желудочно-кишечного тракта. С целью верификации диагноза при подозрении на атипичный ГУС у всех пациентов необходимо исключить STEC-ГУС

Tatiana Yu. Eryushova<sup>1</sup>, Alfiia I. Aminova<sup>1</sup>, Sofiia A. Lakhova<sup>1</sup>, Zarnigar F. Gumbatova<sup>1</sup>, Murat K. Astamirov<sup>2</sup>, Olga Yu. Brunova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Speransky Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

## Challenges in Diagnostics and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Acute Intestinal Infection in Adolescent: Clinical Case

**Background.** Acute intestinal infections (AII) caused by Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* and accompanied by hemolytic uremic syndrome (HUS) development are characterized by rapid progression and poor prognosis. Bloody diarrhea (hemorrhagic colitis) requires timely medical treatment both at young age and at adolescence. The severe course of HUS affected by AII caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* requires additional medical attention and timely renal replacement therapy (hemodialysis). **Clinical Case Description.** The description and analysis of the severe course of HUS affected by AII in 14 years old adolescent girl is presented. There were some difficulties during diagnostics and thus the pathogenetic therapy onset was delayed. Differential diagnosis between typical and atypical HUS was performed. The disease was characterized by rapid progression of acute kidney injury, cerebrovascular disease and ischemia, multiple organ dysfunction syndrome and disseminated intravascular coagulation resulting in fatal case. **Conclusion.** Atypical HUS is the most frequent cause of multiple organ dysfunction syndrome alongside with acute kidney injury. The challenges of early diagnostics of atypical GUS in childhood are not fully solved nowadays and require additional attention of pediatricians. The clinical case of atypical GUS complicated by intestinal infection caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* is described in this article. The severity of the disease course was due to the early manifestation of extrarenal symptoms and multiple organ failure.

**Key words:** acute intestinal infection, enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, hemolytic uremic syndrome, acute kidney injury, diagnostics, management, children, clinical case.

**(For citation):** Eryushova Tatiana Yu., Aminova Alfiia I., Lakhova Sofiia A., Gumbatova Zarnigar F., Astamirov Murat K., Brunova Olga Yu. Challenges in Diagnostics and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Acute Intestinal Infection in Adolescent: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (5): 354–361. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2059

и тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру [1, 14]. Диагностическим критерием атипичного ГУС является наличие гемолитической анемии и тромбоцитопении. При этом уровень гемоглобина снижается  $< 80$  г/л, в мазке крови определяются шизоциты до 10%, отмечается снижение количества тромбоцитов до  $50-70 \times 10^9$ /л, возможен лейкоцитоз  $> 20 \times 10^9$ /л. Развитие острой почечной недостаточности характеризуется анурией/олигоанурией и повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови [1, 2, 6].

Скрининг на STEC-ГУС включает посев кала и применение полимеразной цепной реакции на шига-токсины, серологическое исследование сыворотки крови на антиполисахаридные антитела [1, 14]. Для исключения тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры при атипичном ГУС определяют активность ADAMTS-13 (критерий пурпуры — снижение значений показателя  $\leq 5\%$ ) [1, 14]. Всем пациентам необходимо также исследовать кровь на содержание С3, С4 компонентов комплемента и аутоантитела к фактору Н для выбора тактики лечения [1, 14]. Молекулярно-генетическое исследование играет немаловажную роль при подготовке пациента с атипичным ГУС к трансплантации почки, хотя и не является необходимым для постановки этого диагноза [14].

Действия врачей в отношении пациентов с ГУС регламентированы соответствующими клиническими рекомендациями [1, 14]. При возникновении олиго- или анурии необходимо в кратчайшие сроки инициировать старт заместительной почечной терапии (диализ, продленная вено-венозная гемодиализация) с целью удаления из кровотока крупных молекул, патогенетически связанных с развитием ГУС [2, 11]. Включение в терапию высоких доз фуросемида не рекомендуется в связи с высоким риском развития дегидратации и ишемического повреждения почек и других органов [1, 11, 16]. Питание и прием воды пациентам рекомендуется проводить пероральным путем, однако при выраженной рвоте, диарее или колите возникает необходимость перехода на парентеральный путь введения жидкости [7, 11]. Переливание эритроцитарной массы начинают при снижении уровня гемоглобина  $< 70$  г/л [2]. При тяжелом течении ГУС, особенно при поражении ЦНС, необходимо переливание свежезамороженной плазмы крови [11]. Введение тромбоцитарной массы рекомендовано только при значительной кровопотере в результате кровотечений, что связано с риском возникновения микротромбозов [1]. Антибиотикотерапия проводится с осторожностью, так как может способствовать повышению концентрации шига-токсина в результате лизиса микробных клеток [1]. При развитии хронической почечной недостаточности показана трансплантация почки [17]. Согласно российским клиническим рекомендациям [14], плазмаферез является более предпочтительным методом терапии у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца, так как не вызывает развития гиперволемии и гипергидратации. Критерием эффективности лечения служит исчезновение тромбоцитопении и прекращение гемолиза (нормализация уровня лактатдегидрогеназы). В случае течения атипичного ГУС с экстраренальными симптомами первой линией терапии является препарат группы комплементингибирующих антител (экулизумаб) [1, 14]. Терапия может продолжаться пожизненно, однако риск развития рецидивов заболевания и хронической почечной недостаточности при аГУС достаточно высокий.

Специфических методов профилактики и реабилитации не существует.

Своевременная и адекватная симптоматическая терапия ГУС значительно повышает вероятность выздоровления и предопределяет благоприятный прогноз для пациента. Однако следует учитывать, что летальность при типичном ГУС у детей составляет 1–5%, при атипичном ГУС — до 10% [16]. Основной причиной смерти при STEC-ГУС является поражение ЦНС [1, 7, 16]. В большинстве случаев триада симптомов ГУС на фоне своевременной и адекватной терапии исчезает в течение 2 нед, однако в некоторых случаях возможно развитие хронической почечной недостаточности [1, 11]. Высокая летальность при атипичном ГУС связана с более тяжелым течением, высоким риском рецидива болезни и развитием хронической почечной недостаточности [16].

Учитывая сложность дифференциальной диагностики типичного и атипичного ГУС на ранних этапах заболевания на фоне кишечной инфекции, обусловленной энтерогеморрагической *E. coli*, представляем описание клинического наблюдения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка К., возраст 13 лет 9 мес. В начале сентября была доставлена бригадой скорой помощи с подозрением на язвенный энтероколит и желудочно-кишечное кровотечение в приемное отделение хирургии Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва). При поступлении ребенок предъявлял жалобы на боли в животе, жидкий стул с кровью, слабость. После исключения острой хирургической патологии и с учетом тяжести состояния девочка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Из анамнеза. Со слов родителей, ребенок рос и развивался без особенностей. Наследственный и аллергический анамнезы не отягощены, из эпидемиологического анамнеза известно, что в предыдущем месяце ребенок проживал в пригороде Вены (Австрия).

Девочка заболела остро, за три дня до поступления в стационар у нее появились рвота, жидкий стул до 10 раз/сут; повышения температура тела не отмечалось. На протяжении двух дней ребенок получал симптоматическую терапию (самолечение), направленную на поддержание водно-электролитного баланса (Регидрон 1000 мл дробно в течение суток) и кишечный антисептик (нифуроксазид — противомикробное средство нитрофуранового ряда по 200 мг 4 раза/сут). Однако положительной динамики в течение заболевания родители не отмечали, частота стула снизилась, но в каловых массах появились патологические примеси в виде крови и слизи, пациентка стала жаловаться на боли в животе, выраженную слабость, редкое мочеиспускание. В связи с ухудшением состояния ребенка родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи.

### Физикальная диагностика

На момент осмотра в ОРИТ состояние ребенка очень тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена экзикозом, токсикозом, интоксикационным, абдоминальным, кишечным и мочевым синдромами. Ребенок при поступлении был в сознании, поведение адекватное. Девочка контактна, на осмотр реагировала спокойно, отмечала

выраженную слабость. При осмотре зрачки равномерные, OS = OD, реакция на свет живая, содружественная. Видимой очаговой, менингеальной симптоматики и судорог не было. Отмечались признаки дегидратации и интоксикации: сухость кожных покровов и видимых слизистых оболочек, выраженная бледность, периорбитальные тени. Экзантема и энантема отсутствовали. Слизистая оболочка зева не гиперемирована, миндалины не увеличены. Губы бледно-розовые, сухие. Тургор тканей снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Катаральные симптомы отсутствовали. При перкуссии над легкими определялся ясный легочный звук. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Показатели сатурации на фоне дыхания атмосферным воздухом были в пределах нормы. Область сердца и магистральных сосудов визуально не изменена. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 111 уд./мин (норма 70–80). Пульс нитевидный, слабый. Живот умеренно вздут, при пальпации болезненный во всех отделах, урчит по ходу кишечника. Печень увеличена, край плотноватый, выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенку не пальпировали. Стула на момент осмотра не было. Ребенок не мочился более 8 ч.

#### Предварительный диагноз

*Основной.* Острая кишечная инфекция неясной этиологии, ГУС. *Осложнения.* Экзикоз 1-й степени, токсикоз 1–2-й степени.

#### Динамика и исходы

При поступлении в стационар выявлены следующие изменения в лабораторных исследованиях. *В клиническом анализе крови:* лейкоцитоз 36 тыс./мкл (норма 4,5–13), тромбоцитопения 28 тыс./мкл (норма 150–400). *В биохимическом анализе крови:* азотемия — мочевины 26 ммоль/л (норма 4,3–7,3), креатинин 501 мкмоль/л (норма 35–110); гипопропротеинемия — альбумин 23 г/л (норма 37–55); повышение активности печеночных ферментов — АЛТ 58 Ед/л (норма до 40), АСТ 146 Ед/л (норма до 40), С-реактивный белок 174 мг/л (норма < 5), прокальцитонин 39 нг/мл (норма до 0,05); глюкоза 8,3 ммоль/л (норма 3,3–5,6), лактат 2,8 ммоль/л (норма 0,5–2,2), натрий 114 ммоль/л (норма 32–156). По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости определялся гидроперитонеум: скопление жидкости в малом тазу, левом и правом латеральных каналах, в межпетлевых промежутках до 70 мл.

*Терапия в ОРИТ:* диета щадящая, режим охранительный, антибактериальная (цефепим в дозе 100 мг/кг в сутки в 3 приема) и антикоагуляционная терапия (далтепарин натрия 50 МЕ/кг в сутки подкожно в 2 приема); рекомендован внутривенно капельно кальция глюконат 10% 10 мл 2 раза/сут. С момента поступления в ОРИТ отмечалась отрицательная динамика, гемодинамика нестабильная с периодическим снижением артериального давления, в связи с чем пациентка получала комбинированную кардиотоническую поддержку: дофамин + добутамин внутривенно капельно по 10 мкг/кг в минуту. В связи с прогрессирующей гипотонией в терапию был включен адреналин 1% в дозировке 0,1 мкг/кг в минуту.

Через 3 ч после госпитализации на фоне лечения у ребенка появился судорожный синдром, отмечена рвота алой кровью, зафиксирована потеря сознания.

Судорожный синдром купирован введением диазепама 2,0 мл внутривенно струйно. Проведена интубация трахеи, и ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. В связи с усилением геморрагического синдрома с гемостатической целью назначена транексамовая кислота 5 мг/кг, этамзилат 2,0 мл, менадиона натрия бисульфит 2,0 мл. Начата трансфузия (внутривенно капельно) 900 мл свежемороженой плазмы.

Для проведения дифференциальной диагностики между желудочным и носовым кровотечением в течение 50 мин после его возникновения девочка была осмотрена врачом-отоларингологом. Проведена тампонада носовых ходов, однако кровотечение остановить не удалось. Через 5 ч после возникновения геморрагического синдрома выполнена эзофагогастродуоденоскопия, выявлено диапедезное кровотечение из рото-гортаноглотки. За первые сутки пребывания в ОРИТ кровопотеря составила до 1300 мл. В связи с острой постгеморрагической анемией (гемоглобин 86 г/л, гематокрит 27%) проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси объемом 320 мл в течение 2 ч.

Через 9 ч после поступления в связи с признаками гидроперитонеума, выявленными при ультразвуковом исследовании брюшной полости, бригадой дежурных хирургов был проведен лапароцентез. Из брюшной полости получено около 100 мл серозно-геморрагической жидкости. На фоне анурии у ребенка нарастал отечный синдром и после стабилизации гемодинамики и волемического статуса был начат гемодиализ — сеанс заместительной почечной терапии в режиме непрерывной вено-венозной гемофильтрации с параметрами кровотока до 130 мл/мин и объемом замещения 900 мл. В дальнейшем сеансы заместительной почечной терапии проводили в течение всего периода нахождения в ОРИТ. При этом у девочки сохранялась тахикардия до 120 уд./мин, артериальное давление повышалось до 160/100 мм рт. ст. На 4-е сут с момента госпитализации ребенку проведена повторная лапароскопия, некроз кишечника исключен и из брюшной полости получено 1,5 л геморрагической жидкости. Установлен дренаж по Генералову.

Несмотря на проводимую терапию, у девочки сохранялись анемия (концентрация гемоглобина от 53 до 103 г/л), тромбоцитопения (число тромбоцитов от 48 до  $121 \times 10^9$ /л), лейкоцитоз (число лейкоцитов от 10,2 до  $19,7 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом, повышенная скорость оседания эритроцитов (от 20 до 56 мм/ч). С момента поступления в стационар ребенок наблюдался невропатологом. Обращали на себя внимание симптомы тяжелого поражения ЦНС: развитие судорожного синдрома через 3 ч после поступления в ОРИТ и отека мозга на 4-е сут пребывания в стационаре, что подтверждает выявленная гиперперфузия интракраниального кровотока по результатам транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга. На 4-е сут получен результат исследования кала методом полимеразной цепной реакции: выделена ДНК энтерогеморрагического штамма *E. coli* O057. Ребенок был консультирован главным внештатным инфекционистом Департамента здравоохранения г. Москвы на 6-е сут госпитализации. Клинический диагноз: «Острая кишечная инфекция инвазивного типа, тяжелая форма ГУС, типичная форма, тяжелой степени тяжести. Отек головного мозга. Энцефалопатия смешанного генеза». На 7-е сут госпитализации на электроэнцефалограмме выявлены признаки выраженного диф-

фузного угнетения биоэлектрической активности мозга. На компьютерной томограмме головного мозга на 9-е сут пребывания в ОРИТ выявлен диффузный отек вещества мозга и пролабирование миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры на 4-е сут госпитализации был взят анализ крови для определения активности ADAMTS-13. В результатах, полученных на 14-е сут, выявлено снижение активности ADAMTS-13 до 42% (норма 80–110%), что характерно для атипичного ГУС. Также на 14-е сут госпитализации в крови были выявлены шизоциты до 6%.

В связи с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии заподозрен атипичный ГУС, в связи с чем ребенок был проконсультирован нефрологом центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа. Заключение: «ГУС. Острая почечная недостаточность (анурия 14-е сут), заместительная почечная терапия. Судорожный синдром. Отек мозга. Кома III (высокая степень риска формирования апаллического синдрома)». Было рекомендовано проведение комплементблокирующей терапии экулизимабом при снижении воспалительных маркеров крови. Высокие значения прокальцитонина (от 9 до 136 нг/мл) отмечали на протяжении всего периода наблюдения, что указывало на тяжелое пресептическое состояние. Отмечались выраженные признаки почечной недостаточности: азотемия (мочевина от 13,6 до 22 ммоль/л, креатинин от 214 до 467 мкмоль/л), усиливались признаки цитолиза (АСТ от 77 до 237 Ед/л), сохранялись высокие уровни воспалительных маркеров (С-реактивный белок от 65 до 212 мг/л). В коагулограмме — признаки гипокоагуляции: антитромбин III 61% (96–126), тромбиновое время 60 сек (14–21), активированное частичное тромбопластиновое время 54 сек (28–38). Только на 16-е сут госпитализации пациентке удалось начать терапию экулизимабом в дозе 900 мг по «программе быстрого старта» (4 нед по 900 мг 1 раз/нед; 5-я нед — 1200 мг, затем по 1200 мг 1 раз в 2 нед). На 2-е сут после подключения комплементблокирующей терапии число тромбоцитов крови увеличилось до  $279 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина — до 84 г/л; уровень мочевины снизился до 19,9 ммоль/л, креатинина — до 142 мкмоль/л.

Однако в динамике на 18-е сут состояние пациентки было расценено врачом как крайне тяжелое, обусловленное аноксическим поражением головного мозга с развитием отека, комой III степени. На 4-е сут от начала терапии экулизимабом у больной отмечено восстановление диуреза (50–70 мл/сут), но продолжали нарастать изменения в системе гемостаза. К 20-м сут госпитализации уровень D-димера в крови увеличился до 2353 нг/мл (при поступлении 1467 нг/мл; в норме данный показатель соответствует 550 нг/мл).

При проведении генетического исследования для исключения наследственной тромбофилии (24-е сут пребывания в стационаре) были выявлены генотип 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI1*), ассоциированный с высоким риском кровотечений и относительно низкой фибринолитической активностью крови, а также носительство генотипа T/T метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), ассоциированного с развитием гипергомоцистеинемии.

На 27-е сут ребенок консультирован выездной нейрореабилитационной бригадой. На основании неврологического осмотра и электрокардиографического исследования было сделано заключение о диффузном необратимом повреждении головного мозга и неблагоприятном реабилитационном прогнозе. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка оставалось крайне тяжелым за счет прогрессирования полиорганной недостаточности (мозговая, острая почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая, кишечная) и ДВС-синдрома, что привело к летальному исходу на 49-е сут госпитализации.

#### Клинический диагноз

**Основной диагноз.** Острая кишечная инфекция (энтерогеморрагическая *E. coli*). ГУС, атипичная форма, тяжелое течение. **Осложнения.** Полиорганная недостаточность (мозговая, острая почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая, кишечная). ДВС-синдром. Отек головного мозга. Кома. **Сопутствующий диагноз.** Состояние после лапароскопии и дренирования брюшной полости по Генералову. ОУ-кератит.

Патологоанатомическое исследование в связи с летальным исходом заболевания не проводилось из-за отказа родителей.

#### Временная шкала

1-е сут заболевания	3-и сут от начала заболевания	1-е сут пребывания в стационаре	14-е сут пребывания в стационаре	49-е сут пребывания в стационаре
<ul style="list-style-type: none"> <li>Рвота, частый жидкий стул</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кровь в стуле, олигурия, резкая бледность, вялость, слабость</li> <li>Госпитализация в стационар</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 3 ч после поступления в ОРИТ резкое ухудшение состояния, геморрагический синдром, ишемическое поражение ЦНС, судороги, прекоматозное состояние, кома, ОПН</li> <li>Диагностирован типичный ГУС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОПН сохраняется</li> <li>Нарастает полиорганная недостаточность</li> <li>Отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии</li> <li>Диагностирован атипичный ГУС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Летальный исход</li> </ul>

*Примечание.* ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЦНС — центральная нервная система, ОПН — острая почечная недостаточность, ГУС — гемолитико-уремический синдром.

*Note.* ОРИТ — intensive care unit, ЦНС — central nervous system, ОПН — acute kidney injury, ГУС — hemolytic uremic syndrome.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями иммунной системы, приводящими к дисфункции системы комплемента и ее неконтролируемой активации по альтернативному пути, повреждением эндотелия сосудов с развитием тромботической микроангиопатии [12]. Атипичный ГУС можно считать орфанным заболеванием, т.к. его распространенность составляет 1–7 случаев на 1 000 000 населения [14].

Представленный клинический случай демонстрирует трудность дифференциальной диагностики атипичного и типичного ГУС на начальных этапах заболевания на фоне кишечной инфекции. Заболевание представляло угрозу для жизни ребенка и требовало немедленной адекватной терапии, чтобы избежать летального исхода в результате необратимого повреждения жизненно важных органов и систем [1, 5, 7].

Провоцирующими факторами, запускающими активацию комплемента с развитием атипичного ГУС, являются инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [1, 14]. В представленном клиническом случае триггером атипичного ГУС явилась диарея, вызванная кишечной инфекцией (энтерогеморрагический штамм *E. coli*), что затруднило дифференциацию с типичным ГУС в начале заболевания. При поступлении в ОРИТ диагноз типичного ГУС не вызывал сомнений. При лабораторных исследованиях в анализе крови выявлялись лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение нейтрофильного индекса, повышение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, гиперферментемия, гипопропротеинемия, выраженные гиперазотемия и тромбоцитопения. Содержание гемоглобина резко снизилось на фоне массивного кровотечения из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта через 3 ч после поступления в ОРИТ. Отклонений в коагулограмме выявлено не было. Через 9 ч на фоне прогрессирующего геморрагического синдрома, потери 1200 мл крови (в первые сут — 1300 мл), снижения гемоглобина до 86 г/л была начата гемостатическая терапия (неоднократное переливание свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, трансфузии отмытых эритроцитов). Несмотря на гемостатическую терапию, падение гемоглобина продолжалось (к 20-м сут пребывания в стационаре до 64 г/л), предрасположенность к повторному развитию геморрагического синдрома сохранялась в течение всего времени пребывания ребенка в ОРИТ.

Клиническая картина атипичного ГУС характеризуется полиморфизмом симптомов и развитием тромботической микроангиопатии. Классической триадой симптомов являются тромбоцитопения ( $< 150 \times 10^9 / \text{л}$ ), микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (гемоглобин  $< 100$  г/л, отрицательная реакция Кумбса, число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1%) и острое почечное повреждение, проявляющееся анурией/олигоанурией [1, 14]. Экстраренальные проявления болезни связаны с диффузными нарушениями микроциркуляторного русла в различных органах и системах (головной мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт), что приводит к развитию

полиорганной недостаточности. У пациентки на фоне гастроэнтероколита тяжелой степени развились тромботическая микроангиопатия с тромбоцитопенией (гемоглобин от 53 до 103 г/л), гемолитической анемией (+ появление шизоцитов в мазке периферической крови от 1 до 6%), острым почечным повреждением (анурия и азотемия). В первые сутки после поступления в ОРИТ у ребенка появились признаки тромботической микроангиопатии и развились экстраренальные симптомы, которые привели к полиорганной недостаточности с поражением ЦНС (на 3-и сут заболевания). Гипоперфузия головного мозга, ишемические очаги, отек мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие привели к развитию комы и определили неблагоприятный прогноз данного заболевания. Согласно опубликованным данным, для атипичного ГУС также характерно раннее поражение ЦНС, определяющее летальный исход заболевания [1, 5, 13].

У пациентов с атипичным ГУС заболевание развивается молниеносно, поэтому в случае развития тромботической микроангиопатии необходимо верифицировать диагноз, исключив STEC-ГУС и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Для исключения STEC-ГУС определяют наличие шига-токсина в кале и/или сыворотке крови и антител в сыворотке крови к *E. coli* серотипу O157:H7. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры необходимо исследовать уровень фактора ADAMTS-13 [14]. Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры характерно существенное снижение уровня ADAMTS-13 —  $< 5\%$  от референсной нормы, тогда как при атипичном ГУС уровень маркера превышает 10%, но остается ниже 50% [14]. У пациента с тромботической микроангиопатией исключение STEC-ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпуры позволяет диагностировать атипичный ГУС.

Всем пациентам с выявленной тромботической микроангиопатией необходимо исследовать кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента [1, 14]. Снижение показателя С3 является неоспоримым аргументом в пользу подтверждения диагноза атипичного ГУС [14]. Однако у большинства пациентов значение данного показателя остается в пределах нормы, что не исключает атипичный вариант течения заболевания. Для выявления дисфункции системы регуляции комплемента у пациентки исследовали кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента. Однако снижения С3 выявлено не было, что не исключало диагноза атипичного ГУС [1, 14]. Для пациентов с атипичным ГУС характерны мутации в генах регуляторных белков и факторов комплемента (*CFH*, *MCP*, *CFI*, *THBD*, *CFB* и *C3*). Наличие антител к этим факторам приводит к повреждению эндотелиальных клеток сосудов и тромбозам в микроциркуляторном русле [12–14], их повреждению с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [12–14]. Выявление данных генетических изменений наиболее информативно для определения прогноза трансплантации почек, поэтому в представленном клиническом случае оно не проводилось.

Эффективной терапией при атипичном ГУС считается введение свежезамороженной плазмы, при этом можно использовать как режим инфузий, так и плазмообмена [1, 14, 18]. Несмотря на то, что введение свежезамороженной плазмы позволяет сохранить жизнь большинству больных, летальность во время первого эпизода болезни у детей с мутациями фактора H до настоящего времени составляет 20–30% [1, 6, 14]. Критериями эффективности плазмотерапии являются исчезновение тромбоцитопении и нормализация уровня лактатдегидрогеназы [14]. Трансфузии тромбоконцентрата у пациентов с атипичным ГУС могут провоцировать новые эпизоды микротромбообразования [1, 14]. Сочетание плазмо- и гепаринотерапии через инфузomat возможно у пациентов с атипичным ГУС в том случае, если у них отсутствует выраженная кровоточивость и тромбоцитопения. Для коррекции анемии проводят переливание отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором (проведение непрямого антиглобулинового теста, определение группы крови по системе АВО и резус-принадлежности реципиента) или эритроцитарной массы [1, 6, 14]. Пациентке с первых суток пребывания в ОРИТ проводилась заместительная почечная терапия в режиме непрерывной вено-венозной гемофильтрации. Для купирования геморрагического синдрома вводилась свежезамороженная плазма, с целью коррекции анемии проводили трансфузии отмытыми эритроцитами, однако на фоне терапии сохранялись острое почечное повреждение, тромбоцитопения и анемия. Обращала на себя внимание торпидность к терапии, что заставило усомниться в диагнозе типичного ГУС.

В случаях неэффективности плазмотерапии, а также при наличии у пациента полиорганной недостаточности следует назначать препарат группы иммунодепрессантов экулизумаб, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело. Препарат способствует снижению провоспалительного, протромботического и литического действия С5 компонента комплемента за счет блокировки его расщепления, в результате чего прекращаются процессы микроциркуляторного тромбообразования, что в свою очередь предупреждает прогрессирование поражения почек и способствует ранней отмене плазмотерапии [14, 18]. Согласно международным рекомендациям, экулизумаб считается препаратом первой линии в случае диагностики атипичного ГУС [3]. При выявлении первых признаков атипичного ГУС своевременное начало терапии, блокирующей терминальную активность комплемента, способствует гематологической ремиссии и предотвращению летального исхода заболевания [14]. В рассмотренном случае терапия экулизумабом была начата в связи с тяжестью состояния пациентки и отсутствием ответа на проводимую терапию. Старт комбинированной терапии с инициальной дозой препарата в дозировке 900 мг внутривенно был отложен до 16-х сут пребывания в стационаре в связи с высокой активностью воспалительных маркеров крови. Ретроспективно можно констатировать, что позднее начало комбинированной терапии не оказало ожидаемого положительного влияния на течение заболевания.

Несмотря на то что на фоне терапии на 20-е сут отмечалось восстановление диуреза и повышение числа тромбоцитов, по-прежнему сохранялись признаки текущей активной бактериальной инфекции (С-реактивный белок 353 мг/л, прокальцитонин 35 мг/л), что усугубляло течение заболевания и являлось ограничением для дальнейшего применения экулизумаба [1, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики типичного и атипичного ГУС на ранних этапах заболевания на фоне триггера ОКИ (энтерогеморрагический штамм *E. coli*) в подростковом возрасте. Именно этот факт играет немаловажную роль в подборе адекватной терапии и существенно влияет на течение и исход заболевания. Своевременность и быстрота диагностического процесса при атипичном ГУС является сложным процессом и может занимать достаточно длительное время. Верифицировать диагноз можно только после проведения дифференциальной диагностики со STEC-ГУС, наследственной или приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Атипичный ГУС относят к редким заболеваниям, при которых существуют определенные трудности с постановкой диагноза. Дифференциальная диагностика STEC-ГУС, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и атипичного ГУС представляет собой достаточно продолжительный и сложный процесс, поскольку отдельные клинико-лабораторные проявления заболеваний имеют выраженное сходство. Атипичный ГУС является одной из наиболее частых причин полиорганной недостаточности на фоне развития острого почечного повреждения. Проблемы ранней диагностики и своевременной терапии в детском возрасте на сегодняшний день до конца не решены и требуют дополнительного внимания врачей педиатрического профиля.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента согласие на публикацию описания клинического случая не запрашивали, поскольку представленные материалы не содержат персональных данных и изображений пациента.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

Т. Ю. Ерюшова

<https://orcid.org/0000-0001-7659-1765>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 447–455. [Tsygin AN, Vashurina TV, Margieva TV, et al. Federal clinical guidelines on rendering help to children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):447–455. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i4.1427.
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035–1050. doi:10.1681/ASN.2004100861.
3. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423–431. doi: 10.1038/sj.ki.5001581.
4. George JN, Terrell DR, Swisher KK, Vesely SK. Lessons learned from the Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry. *J Clin Apher*. 2008;23(4):129–137. doi: 10.1002/jca.20169.
5. Байко С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей // Нефрология и диализ. — 2016. — Т. 18. — № 4. — С. 404–415. [Baiko SV, Sukalo AV. Faktory riska neblagopriyatnogo iskhoda gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detey. *Nephrology and dialysis*. 2016;18(4):404–415. (In Russ.)]
6. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование) // Нефрология и диализ. — 2016. — Т. 18. — № 3. — С. 282–299. [Baiko SV, Sukalo AV, Sudnovskaya KA. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study). *Nephrology and dialysis*. 2016;18(3):282–299. (In Russ.)]
7. Шпикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 328–338. [Shpikalova IYu, Pankratenko TE, Emirova KhM, et al. Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities. *Nephrology and dialysis*. 2014;16(3):328–338. (In Russ.)]
8. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218–1228. doi: 10.2215/CJN.08921209.
9. Magnus T, Rother J, Simova O, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1850–1859. doi: 10.1093/brain/aww090.
10. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O104:H4 associated hemolytic-uremic syndrome: a prospective trial. *Lancet*. 2011;378(9797):1166–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61253-1.
11. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн.: Детская нефрология. Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с. [Luara Sh. *Gemolitiko-uremicheskii sindrom*. In: *Detskaya nefrologiya. Prakticheskoye rukovodstvo*. Ed by E. Loymann, A.N. Tsygin, A.A. Sarkisyan. Moscow: Litterra; 2010. 400 p. (In Russ.)]
12. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2195–2202. doi: 10.1093/ndt/gfq010.
13. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:15–20. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.15.
14. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // Нефрология и диализ. — 2015. — Т. 17. — № 3. — С. 242–264. [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nephrology and dialysis*. 2015;17(3):242–264. (In Russ.)]
15. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1.
16. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated haemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1749–1760. doi: 10.1007/s00467-008-0935-6.
17. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):88–99. doi: 10.2215/cjn.00050505.
18. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013;33(1):27–45. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.

Е.А. Лигостаева, Н.А. Цурикова, И.А. Цыганок, Н.Н. Кобзева, В.Ю. Авдеенко

Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

# Терапия канакинумабом сестер с колхицинрезистентной формой семейной средиземноморской лихорадки: клиническое наблюдение

## Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением Областной детской клинической больницы

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, тел.: +7 (863) 219-04-17, e-mail: elena-odb@ya.ru

Статья поступила: 01.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

**Обоснование.** Колхицинрезистентные случаи семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) сопряжены с высоким риском развития амилоидоза почек и тяжелым течением приступных периодов болезни, характеризующихся фебрильной лихорадкой, артритами, плевритами, перикардитами. Контроль болезни у колхицинрезистентных больных труднодостижим и требует использования генно-инженерных биологических препаратов. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение семейного случая тяжелого течения ССЛ. Описано успешное применение моноклонального антитела к интерлейкину 1 канакинумаба у сестер с колхицинрезистентной формой заболевания. Уже через 4 нед лечения были полностью купированы лихорадка, суставной и абдоминальный синдромы, отмечена нормализация лабораторных признаков воспаления. Через 32 нед терапии лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка) сохранялись в пределах референсных значений, приступов болезни не было. За период наблюдения (32 нед) на фоне терапии канакинумабом развития нежелательных реакций не отмечено. **Заключение.** Показана высокая эффективность канакинумаба у пациентов с тяжелым течением ССЛ, резистентной к терапии колхицином.

**Ключевые слова:** дети, семейная средиземноморская лихорадка, клинический случай, периодическая болезнь, колхицин, канакинумаб, интерлейкин 1, активность болезни, нежелательные реакции.

**(Для цитирования:** Лигостаева Е. А., Цурикова Н. А., Цыганок И. А., Кобзева Н. Н., Авдеенко В. Ю. Терапия канакинумабом сестер с колхицинрезистентной формой семейной средиземноморской лихорадки: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 362–368. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2060)

Elena A. Ligostaeva, Nadezhda A. Tsurikova, Irina A. Tsiganok, Nataliya N. Kobzeva, Vadim Yu. Avdeenko

Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

## Two Sisters with Colchicine-Resistant form of Familial Mediterranean Fever on the Canakinumab Therapy: Clinical Case

**Background.** Colchicine-resistant cases of familial Mediterranean fever (FMF) are associated with high risk of kidney amyloidosis and severe episodes of the disease with pyretic fever, arthritis, pleuritis, pericarditis. It is difficult to achieve disease control in colchicine-resistant patients and it is required to use genetically engineered biologic drugs. **Clinical Case Description.** The observation of the family with severe course of FFL is presented. The successful use of canakinumab (monoclonal antibody to interleukin-1) in sisters with colchicine-resistant form of disease is described. Fever, articular and abdominal syndromes were completely reversed after 4 weeks of treatment as well as normalisation of laboratory tests was noted. Laboratory indexes of disease activity (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level) have stayed in reference ranges after 32 weeks of therapy, no new episodes of the disease were recorded. There were no adverse effect on the canakinumab therapy during the observation period (32 weeks). **Conclusion.** The high canakinumab efficacy in patients with severe colchicine-resistant forms of FMF is shown.

**Key words:** children, familial Mediterranean fever, clinical case, periodic disease, colchicine, canakinumab, interleukin-1, disease activity, adverse effect.

**(For citation:** Ligostaeva Elena A., Tsurikova Nadezhda A., Tsiganok Irina A., Kobzeva Nataliya N., Avdeenko Vadim Yu. Two Sisters with Colchicine-Resistant form of Familial Mediterranean Fever on the Canakinumab Therapy: Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 362–368. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2060)

## ОБОСНОВАНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; *англ.* Familial Mediterranean Fever, FMF) — системное аутовоспалительное заболевание, вызванное изменением нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* (*mediterranean fever gene*), отвечающем за синтез белка пирина: изменение структуры пиринина при ССЛ ведет к увеличению выработки провоспалительных цитокинов [1, 2].

ССЛ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, протекает с короткими и рецидивирующими эпизодами лихорадки, полисерозитов, синовитов, воспалительных поражений кожи, с развитием у некоторых пациентов АА-амилоидоза [1, 2]. Манифестация болезни происходит, как правило, до десятилетнего возраста [3]. Распространенность ССЛ в мире, по разным оценкам, составляет 100–150 тыс. человек [4, 5]. В мире среди различных этнических групп наиболее часто ССЛ встречается среди жителей средиземноморья — арабов, греков, турков [6]. На территории Российской Федерации ССЛ наиболее часто регистрируется у евреев-сефардов, армян, народов Кавказа [7].

Одно из первых описаний ССЛ было опубликовано в 1908 г. Т. Janeway и Н. Mosenthal. Заболевание развилось у 16-летней еврейской девочки, у которой с рождения регистрировались кратковременные приступы боли в животе и эпизоды лихорадки [8]. В 1948 г. Х. Рейнманн впервые ввел термин «периодическая болезнь», описав в основном у представителей еврейской национальности периодическую лихорадку, возникающую в детском возрасте и персистирующую в организме до 10 лет [9]. В отдельную нозологическую форму ССЛ была выделена в 1992 г. [2, 10].

## Патогенез ССЛ

Ген *MEFV* кодирует пирин (или мареностирин) — АА-протеин, состоящий из 781 аминокислоты. Пирин синтезируют нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, дендритные клетки и синовиальные фибробласты [11, 12]. В норме пирин участвует в инактивации бактериальных токсинов и регулирует секрецию интерлейкина (*interleukin*, IL) 1 [1, 11, 13]. Описано, что в основе развития ССЛ лежат точечные изменения нуклеотидной последовательности гена белка пиринина (описано более 50 вариантов гена [14]), расположенного в коротком плече хромосомы 16 (16q) [2]. Согласно одной гипотезе, объясняющей механизм развития ССЛ («секвестрационная» гипотеза), изменение нуклеотидной последовательности гена *MEFV* приводит к изменению структуры пиринина, который в результате не способен подавлять активность каспазы 1 — фермента, участвующего в превращении неактивного про-IL1 $\beta$  в активную форму с последующей гиперпродукцией IL1 $\beta$  и развитием воспаления. Согласно второй гипотезе развития ССЛ (гипотеза «пириновой инфлам-масы»), пирин, подобно криопирину, участвует в формировании инфлам-масы, активирующей про-каспазу 1 и посредством этого фермента стимулирующей синтез IL1 $\beta$  [15].

В настоящий момент выявлено 8 типов мутаций в С-концевом участке гена пиринина, при которых происходит замена одной аминокислоты. Из наиболее частых мутаций выделяют три, на долю которых приходится около 90% случаев ССЛ: M680I (замена изолейцина на метионин), M694V (замена валина на метионин), V726A (замена аланина на валин) [11, 15, 16]. При этом вариант M680I встречается в основном у армян, варианты M694V и V726A — во всех этнических группах [2, 17–19]. Также было установлено, что дети с вариантом M694V заболевают в более раннем возрасте и имеют более тяжелое течение болезни [2, 18]. Интересен тот факт, что генетическое тестирование позволяет подтвердить диагноз лишь 60% пациентов с типичным течением ССЛ [17, 20].

## Клиническая картина ССЛ

К классическим клиническим проявлениям ССЛ относят повторяющиеся, самоограничивающиеся эпизоды фебрильной лихорадки, боль в груди (вследствие возможного развития плеврита, перикардита), боль в животе, обусловленную в некоторых случаях развитием асептического перитонита, артриты и рожеподобную эритему. В период приступа у пациентов с ССЛ регистрируется лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) и А-амилоида, что свидетельствует о высоком риске развития АА-амилоидоза почек [2, 21, 22]. Вторичный АА-амилоидоз является одним из наиболее тяжелых осложнений ССЛ, протекающих с преимущественным вовлечением в патологический процесс почек, надпочечников, печени и селезенки, развитием терминальной почечной недостаточности. В ряде исследований отмечено, что риск развития амилоидоза зависит от этнической принадлежности и варьирует в разных популяциях от 10–40 до 60–70% [2, 21, 23].

С целью своевременной верификации диагноза были предложены большие и малые критерии ССЛ [15]:

- большие критерии — рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом, АА-амилоидоз при отсутствии других причин, эффект от терапии колхицином;
- малые критерии — рецидивирующие эпизоды лихорадки, рожеподобные высыпания, наличие ССЛ у родственников 1-й линии родства.

При наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых говорят об определенном диагнозе ССЛ, при 1 большом и 1 малом — о вероятном диагнозе [15].

## Терапия ССЛ

В 2016 г. Европейская лига против ревматизма (*англ.* European League Against Rheumatism, EULAR) рекомендовала алгоритм лечения больных ССЛ, согласно которому в качестве стартовой терапии следует назначать колхицин [18]. У детей в возрасте до 5 лет доза колхицина составляет 0,5 мг/сут, у детей 5–10 лет — 0,5–1,0 мг/сут, у детей старше 10 лет и взрослых — 1,0–1,5 мг/сут [18]. Большинство (90–95%) пациентов с ССЛ демонстрируют хороший ответ на терапию колхицином, в остальных случаях ревматологи сталкиваются

с колхицинрезистентной формой заболевания [18, 20]. Критериями устойчивости к колхицину являются следующие условия: более 6 типичных обострений в год или более 3 типичных обострений в течение 4–6 мес; неполноценные обострения с не менее чем двукратным повышением показателей СРБ, СОЭ и/или сывороточного амилоида А (САА) между обострениями [24, 25]. Неполное обострение носит рецидивирующий характер, сопровождается болевым синдромом и отличается от типичного (полного) обострения наличием 1 или 2 признаков из нижеследующих [25]:

- температура тела нормальная или ниже 38 °С;
- атаки продолжительнее или короче, чем обычно (но не менее 6 ч и не продолжительнее 1 нед);
- нет признаков перитонита во время абдоминальной атаки;
- абдоминальная атака носит локализованный характер;
- артрит иных суставов, кроме указанных выше.

В случае отсутствия контроля над течением болезни у детей, получающих колхицин, рассматривается вопрос о возможном повышении дозировки колхицина до 2 мг/сут максимально [15, 26].

При регистрации колхицинрезистентного варианта ССЛ либо при непереносимости колхицина следует рассмотреть вопрос о назначении препаратов второй линии. Эффективность и безопасность этих препаратов изучалась в ряде исследований [26–28]. Ввиду понимания патогенеза болезни в настоящее время все большее внимание уделяется изучению эффективности и безопасности ингибиторов IL1 (анакинра, рилонацепт, канакинумаб).

Получены данные в пользу быстрого и устойчивого разрешения симптомов и/или нормализации уровня лабораторных маркеров у больных ССЛ на фоне терапии ингибиторами IL1 [7, 25, 28]. Канакинумаб — единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат из группы ингибиторов IL1 для монотерапии ССЛ у взрослых и детей в возрасте  $\geq 2$  лет. Согласно рекомендациям EULAR, применение блокаторов рецептора IL1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» в следующих случаях:

- устойчивость к колхицину:  $\geq 1$  обострения в месяц на фоне лечения колхицином в максимальной переносимой дозе длительностью не менее 6 мес, но только после подтверждения приверженности лечению;
- плохая переносимость даже нечастых обострений или признаки значимого стойкого субклинического воспаления, т. е. высокий риск развития амилоидоза;
- непереносимость колхицина.

Блокада рецепторов IL1 играет особенно важную роль в лечении пациентов с семейным анамнезом АА-амилоидоза [18, 24, 25].

Учитывая низкую частоту встречаемости колхицинрезистентной формы ССЛ среди детей, актуально представление данных об эффективности и безопасности терапии ингибитором IL1 таких пациентов.

В настоящий момент под нашим наблюдением находятся две сестры, турчанки по национальности, с кол-

хицинрезистентной формой ССЛ, получающие терапию канакинумабом.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### Пациентка А. (старшая сестра)

Пациентка А., возраст 10 лет, постоянно проживает в Ростовской области. Впервые обратилась в ГБУ РО «ОДКБ» с жалобами на боли в животе, а также боль, увеличение в объеме и ограничение движений в коленных суставах.

*Анамнез заболевания.* Считает себя больной с 9-летнего возраста, когда впервые возник эпизод абдоминального и суставного синдрома, характеризуемый выраженной приступообразной острой болью в животе, а также болью, ограничением движений в правом коленном суставе без признаков синовита. При обследовании по месту жительства в клиническом анализе крови повышение СОЭ до 23 мм/ч, в биохимическом анализе крови — СРБ отрицательный. Хирургами с места жительства на амбулаторно-поликлиническом уровне был исключен острый живот. Девочке был назначен диклофенак на 5 сут из расчета 1,5 мг/кг в сутки, на фоне приема которого приступ купировался. Далее каждые 3–4 нед у девочки без видимых причин стали отмечаться рецидивирующие приступы выраженных острых болей в животе, сопровождаемые временами изменением стула (стул кашицеобразный с примесью слизи), а также болью в локтевых, коленных и голеностопных суставах; длительность приступов составляла до 5–7 сут. Девочка наблюдалась педиатрами поликлиники по месту жительства, во время приступов принимала спазмолитики. В возрасте 10 лет впервые госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУ РО «ОДКБ».

*Анамнез жизни.* Родилась от первой беременности, роды в срок на 38-й нед. Росла и развивалась по возрасту. Профилактические прививки проведены согласно российскому национальному календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции до 5–6 раз в год, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, гастрит.

*Семейный анамнез.* Известно, что родители пациентки — турки. У отца симптомы ССЛ отсутствуют, у матери отмечаются периодические боли в суставах длительностью до 5–6 сут, выявлен патологический вариант в гене *MEFV* — M694V. Получает терапию колхицином.

*Физикальная диагностика.* При осмотре отмечали наличие грязно-желтого налета на языке, боль при пальпации в эпигастральной области, экссудативные изменения в коленных суставах, боль, ограничение движений в них; утренняя скованность в суставах отсутствовала.

*Лабораторная и инструментальная диагностика.* По данным клинического анализа крови (вторые сутки госпитализации) было выявлено повышение СОЭ до 30 мм/ч. При фиброгастродуоденоскопии (вторые сутки госпитализации) обнаружены эндоскопические признаки гастродуоденита. По данным компьютерной томографии коленных суставов (третьи сутки госпитали-

зации) патологии не выявлено. Во время госпитализации было установлено, что у младшей сестры пациентки А. с 6-летнего возраста отмечаются периодическое повышение температуры тела до 39 °С без катаральных проявлений, боли в коленных и голеностопных суставах. Матери была предложена госпитализация в стационар младшей дочери Д., от которой мать отказалась.

**Предварительный диагноз.** Хронический поверхностный гастрит, обострение. Заподозрено течение ССЛ.

Назначены терапия ингибиторами протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак курсом на 1,5 нед из расчета 2 мг/кг в сутки) с положительной динамикой. После купирования абдоминального и суставного приступа ребенок был выписан из стационара в стабильном состоянии на 12-е сут с рекомендацией повторной госпитализации обеих сестер в ГБУ РО «ОДКБ» через 3 мес. При выписке рекомендовано генетическое обследование на наличие изменений в гене *MEFV*. После выписки из стационара генетическое обследование родителями не было проведено.

#### **Пациентка Д. (младшая сестра)**

Пациентка Д., возраст на момент первичного обращения в ГБУ РО «ОДКБ» 10 лет, постоянно проживает в Ростовской области. Девочка была госпитализирована вместе со старшей сестрой А.

**Анамнез заболевания.** Известно, что у больной с 6 лет отмечаются периодическое повышение температуры тела до 39 °С без катаральных проявлений, боль и припухлость в обоих коленных и голеностопных суставах, приступный период отмечается 1–2 раза в месяц, продолжительность приступного периода 7–14 сут. К врачу не обращались. В 10 лет впервые госпитализирована в ГБУ РО «ОДКБ».

**Анамнез жизни.** Родилась от второй беременности, роды в срок на 38–39-й нед. Девочка так же, как и старшая сестра, росла и развивалась по возрасту. Профилактические прививки проведены в соответствии с российским национальным календарем. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, гастрит.

**Физикальная диагностика.** При осмотре отмечено наличие грязно-желтого налета на языке, в суставах — экссудативные изменения в коленных суставах, сопровождавшиеся выраженным болевым синдромом, функциональной недостаточностью в них; утренняя скованность в суставах отсутствовала.

**Лабораторная и инструментальная диагностика.** В клиническом анализе крови (вторые сутки госпитализации) выявлено повышение СОЭ до 43 мм/ч, в биохимическом анализе крови (вторые сутки госпитализации) — сывороточная концентрация СРБ 254 мг/л. После купирования приступа отмечалась нормализация значений лабораторных показателей воспаления.

**Предварительный диагноз.** Учитывая этническую предрасположенность пациенток, данные анамнеза заболевания и результаты проведенного обследования, выставлен диагноз ССЛ (клинически).

#### **Динамика и исходы**

После выписки из стационара пациентка А. на протяжении года наблюдалась по месту жительства, к врачу не обращалась. По словам матери, у девочки сохранялись периодически возникающие жалобы на приступообразные боли в животе, боль и увеличение коленных, локтевых и голеностопных суставов, временами с ограничением функции, купируемые приемом диклофенака из расчета 1 мг/кг в сутки в течение 5–7 сут. В 11 лет пациентка А. повторно госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУ РО «ОДКБ» (в тот же период госпитализирована и младшая сестра Д.). При поступлении пациентка А. предъявляла жалобы на боль в обоих коленных суставах, ограничение движений в них, увеличение коленных суставов в объеме. В соматическом статусе отмечалось наличие выраженных экссудативных изменений в коленных суставах, боль, ограничение движений в них, утренняя скованность отсутствовала. В клиническом анализе крови — повышение СОЭ до 35 мм/ч, в биохимическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 133 мг/л. По данным рентгенологического исследования коленных суставов костно-деструктивные изменения в них не обнаружены. Длительность приступа составила 8 сут. По завершении приступа в клиническом и биохимическом анализе крови в динамике признаков воспаления не выявлено.

С помощью анализа течения болезни установлено, что у обеих сестер отмечались рецидивирующие суставные синдромы, у старшей сестры — рецидивирующие абдоминальные синдромы, у младшей — рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, в обоих случаях приступы сопровождались воспалительными изменениями в анализах; длительность приступов составляла от 5 до 10 сут. Старшая сестра несколько раз была консультирована хирургом по месту жительства с целью исключения «острого живота». У старшей сестры в возрасте 12 лет, а у младшей в возрасте 11 лет при проведении молекулярно-генетического обследования выявлен патологический вариант в гене *MEFV* в гомозиготном состоянии (*M694V*). С результатами анализа мать обратилась к генетику: как матери, так и ее дочерям было рекомендовано начать терапию колхицином. Рекомендуемая доза колхицина на тот момент составляла 1 мг/кг в сутки для обеих сестер.

На момент очередной госпитализации в педиатрическое отделение ГБУ РО «ОДКБ» старшей сестре было 14 лет, младшей — 13 лет. На фоне терапии колхицином у обеих сестер отмечались рецидивирующие абдоминальные и суставные синдромы, характеризующиеся выраженной болью в животе, синовитами локтевых, коленных, голеностопных суставов, фебрильной лихорадкой, выраженными воспалительными изменениями в анализах крови (повышение СОЭ, сывороточной концентрации СРБ). Девочкам выставлен диагноз «Аутовоспалительный синдром — ССЛ». Проведена коррекция терапии колхицином: обеим сестрам доза препарата увеличена до 1,5 мг/сут. После коррекции терапии контроля течения заболевания добиться не удалось: у обеих сестер продолжали отмечаться

рецидивирующие эпизоды суставного синдрома, у старшей сестры, помимо этого, отмечался абдоминальный синдром, а у младшей — эпизоды фебрильной лихорадки, приступы возникали 1–2 раза в 4–6 нед, длились до 10–14 сут и сопровождалась повышением острофазовых маркеров воспаления. В феврале 2018 г. обе девочки госпитализированы в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». В отделение обеим сестрам проведено генетическое обследование, выявившее нарушение нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* в гомозиготном состоянии — с.2080A>G.

Учитывая неэффективность терапии колхицином, к терапии был добавлен генно-инженерный ингибитор IL1 канакинумаб в дозе 2 мг/кг на введение по схеме 1 раз в 8 нед. Уже после первой инъекции зарегистрированы нормализация уровня СРБ и СОЭ у обеих сестер. Через 4 нед после начала лечения канакинумабом у обеих сестер полностью купировались лихорадка, суставной и абдоминальный синдромы, воспалительные изменения в анализах крови. Через 32 нед терапии лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, СРБ) сохранялись в пределах нормальных значений, приступов не зарегистрировано. Девочки посещают школу, полностью социализированы.

### Прогноз

Учитывая отсутствие приступов ССЛ у обеих сестер на протяжении 32 нед после назначения терапии канакинумабом, а также принимая во внимание результаты ряда исследований, посвященных эффективности и безопасности канакинумаба у пациентов с ССЛ, прогноз для жизни пациенток благоприятный.

### Мнение пациента

Со слов матери, терапия канакинумабом благоприятно повлияла на состояние здоровья ее дочерей.

Следует отметить высокий комплаенс между врачами и семьей в период лечения детей. Девочки получают терапию регулярно и чувствуют себя здоровыми, приверженность проводимой терапии высокая.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ССЛ — системное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное изменением нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* и характеризующееся рецидивирующими эпизодами лихорадки, полисерозитов, синовитов, воспалительных поражений кожи. Известно, что у пациентов, страдающих ССЛ, происходит снижение качества жизни, развивается депрессия, описан высокий риск развития АА-амилоидоза — наиболее опасного осложнения [29].

К наиболее частым патогенным аллелям в гене *MEFV* относится р.М694V, распространенность которого колеблется от 36,5% (в Армении, Сирии) до 65% в популяции евреев [10, 30]. Установлено, что 56% пациентов с персистирующей активностью являются гомозиготными носителями патогенного аллеля р.М694V в гене *MEFV* [25]. Примерно у 20% пациентов с ССЛ активность во внеприступном периоде болезни не снижается, что, как правило, свидетельствует о тяжелом фенотипе, высокоассоциированным с наличием гомозиготного носительства патологического аллеля р.М694V [29]. Наиболее частым осложнением ССЛ является микроцитарная анемия, ассоциированная с персистирующим хроническим воспалением. Частота анемии, по данным разных исследований, встречалась у 53% пациентов с впервые установленным диагнозом ССЛ, у 31% пациентов на терапии колхицином [31]. У 48% детей с персистирующей анемией было выявлено гомозиготное носительство патологического аллеля р.М694V [31, 32]. В группе детей с хроническим артритом на фоне ССЛ частота патогенного аллеля р.М694V в гомозиготном

### Временная шкала



или гетерозиготном варианте составляет 70%, с острым артритом — 63%, а в общей популяции пациентов с ССЛ — 54% [32].

Лихорадка — наиболее частый симптом ССЛ — встречается у 90% детей и 100% взрослых [29]. Боль в животе при ССЛ продолжительностью не меньше 6 ч отмечается в 82–96% случаев, связана с асептическим перитонитом, характеризуется положительными перитонеальными симптомами и является вторым по частоте проявлением ССЛ [25]. Артрит при ССЛ, как правило, протекает в форме моноартрита с поражением коленных, голеностопных или тазобедренных суставов [33, 34]. Частота артрита среди больных ССЛ колеблется от 26–37% в арабских странах [30, 32] до 47% в Турции [35].

В 2016 г. EULAR разработан и рекомендован стандартный алгоритм лечения ССЛ: колхицин — является стартовым препаратом для лечения данного заболевания [25]. В том случае если регистрируются колхицинрезистентный вариант течения ССЛ, либо непереносимость колхицина, рассматривается вопрос о назначении препаратов второй линии. Блокада рецепторов IL1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» для данной группы пациентов.

В представленном наблюдении семейного случая колхицинрезистентного течения ССЛ у сестер турецкой национальности было выявлено одно из наиболее частых изменений нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* в гомозиготном состоянии (M694V), показано успешное применение моноклонального антитела к IL1 канакинумаба. Уже через 4 нед лечения у обеих пациенток были полностью купированы лихорадка, суставной и абдоминальный синдромы, воспалительные изменения в анализах крови. Данный эффект от терапии сохранялся и к 32 нед наблюдения, что согласуется с результатами многоцентровых клинических исследований [18, 24, 26]. Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности канакинумаба у пациентов с тяжелым течением ССЛ, резистентной к терапии колхицином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае тяжелого течения ССЛ при непереносимости или резистентности к терапии колхицином качество жизни страдает существенно. В литературе имеются данные о высоком риске развития амилоидоза почек, необходимости проведения гемодиализа и трансплантации, что существенно влияет на продолжительность жизни. Назначение генно-инженерных биологических препаратов позволяет повысить качество жизни, а также благоприятно повлиять на прогноз пациентов с тяжелым течением ССЛ. Описанные клинические случаи демонстрируют, что терапия канакинумабом у детей с колхицинрезистентной формой ССЛ позволила добиться контроля над течением заболевания, не вызвала

ухудшения общего состояния, новых жалоб и симптомов заболевания, а также лабораторных изменений. Уже после первой инъекции канакинумаба у обеих сестер лабораторные показатели активности заболевания отсутствовали. К 32 нед терапии канакинумабом у обеих сестер не зарегистрировано эпизодов обострения ССЛ. За весь период терапии канакинумабом в комбинации с колхицином нежелательные реакции на фоне лечения не возникали.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациенток получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения детей (от 01.04.2019 г.).

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность заведующей ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, профессору, д.м.н. Е.И. Алексеевой, главному научному сотруднику лаборатории детских болезней, врачу-ревматологу ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России д.м.н. Т.М. Дворяковской и всем сотрудникам ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за консультативную и лечебную помощь в ведении описанных выше пациентов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. А. Лигостаева** — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис».

**Н. А. Цурикова** — получение гонораров за чтение лекций от компании «Новартис».

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Elena A. Ligostaeva** — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis companies.

**Nadezhda A. Tsurikova** — receives fees for lecturing from Novartis.

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

## ORCID

**Е. А. Лигостаева**

<https://orcid.org/0000-0001-6724-0883>

**Н. А. Цурикова**

<https://orcid.org/0000-0002-3946-430X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- $\kappa$ B through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112:1794–1803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932.
2. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза // *Архивъ внутренней медицины*. — 2015. — № 1. — С. 7–11. [Lobanova OS, Voloshinova EV. Nekotoryye osobennosti techeniya semeynoy sredizemnomorskoj likhoradki, oslozhnennoy razvitiem AA-amiloidoza. *Archive of internal medicine*. 2015;(1):7–11. (In Russ).]
3. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447–1453. doi: 10.1002/art.24458.
4. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263–269. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
5. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean Fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):961–964. doi: 10.1136/ard.2006.052688.
6. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Cimas R, Lehman T (eds). *Handbook of Systemic Autoimmune Disease*. Vol. 6. *Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease*. Elsevier; 2008. Pp. 119–135.
7. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, et al. The Eurofever project: towards better care for autoinflammatory disease. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):445–452. doi: 10.1007/s00431-0111411-z.
8. Janeway TC, Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908;23:504–518.
9. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc*. 1948;136(4):239–244. doi: 10.1001/jama.1948.02890210023004.
10. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473–483. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.
11. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95(10):3223–3231. doi: 10.1182/blood.v95.10.3223.010k26\_3223\_3231.
12. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3679–3689. doi: 10.1002/art.20600.
13. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapoglu O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
14. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoReT gene family are likely to cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5.
15. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему // *Современная ревматология*. — 2013. — Т. 7. — № 1. — С. 24–30. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina N.N. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): the present-day view of the problem. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013;7(1):24–30. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363.
16. Park YH, Wood G, Kastner D, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016;17(8):914–921. doi: 10.1038/ni.3457.
17. Omenetti A, Carta S, Delfino L, et al. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 $\beta$  secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):462–469. doi: 10.1136/annrheumdis-2012202774.
18. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
19. Simon A, et al. Familial autoinflammatory syndromes. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008. Pp. 1863–1882.
20. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34. doi: 10.1186/s13023-015-0252-7.
21. Щербакова М.Ю., Ярошевская О.Ю., Гуревич О.Е., и др. Случай периодической болезни с исходом в амилоидоз у мальчика 15 лет // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2006. — № 4. — С. 111–114. [Shcherbakova MYu, Yaroshevskaya OYu, Gurevich OE, et al. Sluchay periodicheskoy bolezni s iskhodom v amiloidoz u mal'chika 15 let. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. Pediatrya*. 2006;(4):111–114. (In Russ).]
22. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *J Nat Genet*. 1997;17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
23. Berdeli A, Mukhtarova G, Oz A, Musayev S. MEFV gene mutation distribution in Azerbaijan population. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):127. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P127.
24. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387–391. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
25. Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В., и др. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 371–380. [Kostik MM, Zhogova OV, Lagunova NV, et al. Familial mediterranean fever: current approaches to diagnosis and treatment. *Current Pediatrics*. 2018;17(5):371–380. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953.
26. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77–86.
27. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonecept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533–541. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
28. ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of Canakinumab in patients with hereditary periodic fevers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02059291 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02059291>.
29. Gul A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
30. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):629–634. doi: 10.1007/s00296-014-3116-x.
31. Celkan T, Celik M, Kasapoglu O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(8):657–665. doi: 10.1080/08880010500278681.
32. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
33. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395–398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509.
34. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):540–544. doi: 10.1007/bf01957901.
35. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.

А.Ю. Никифоров<sup>1</sup>, Т.Л. Костюкова<sup>1</sup>, С.Ю. Нагаева<sup>1</sup>, А.Ф. Виноградов<sup>1</sup>, Л.П. Сиженкова<sup>2</sup><sup>1</sup> Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская городская больница № 2, Тверь, Российская Федерация

## Корь у ребенка: клинический случай

### Контактная информация:

Костюкова Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Тверского ГМУ

Адрес: 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, e-mail: kostyukovatatiana@mail.ru

Статья поступила: 30.07.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

**Обоснование.** Корь — острое высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи. За период 2018–2019 гг. в европейских странах зарегистрирована повышенная заболеваемость корью, что повышает риск ухудшения эпидемиологической ситуации в России. Случаи кори в России регистрируются преимущественно среди невакцинированных лиц, отказавшихся от прививки, не привитых по медицинским противопоказаниям или при отсутствии постоянного места жительства. **Описание клинического случая.** Представлено описание клинического случая кори у невакцинированного ребенка. Заболевание имело тяжелое течение с длительной лихорадкой, выраженным интоксикационным синдромом и развитием одного из самых частых для данной инфекции осложнений — острого ларинготрахеита. **Заключение.** Подчеркивается необходимость проведения профилактических мероприятий для предупреждения возникновения и распространения коревой инфекции, основной из которых является иммунизация населения.

**Ключевые слова:** корь, дети, вакцинация, профилактика, клинический случай, экзантема, пятна Бельского–Филатова–Коплика.

(Для цитирования: Никифоров А. Ю., Костюкова Т. Л., Нагаева С. Ю., Виноградов А. Ф., Сиженкова Л. П. Корь у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 369–373. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2061)

### ОБОСНОВАНИЕ

Корь — острое высококонтагиозное инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемое РНК-содержащим вирусом. В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает с лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек глаз, носоглотки и верхних дыхательных путей, специфическими высыпаниями на слизистой оболочке рта (энантемой) и пятнисто-папулезной сыпью на коже (экзантемой). Летальные исходы при кори обусловлены осложнениями заболевания, которые могут развиваться в любом периоде болезни. Чаще они связаны с развитием отитов, ларингитов, ларинготрахеитов, пневмоний и поражением центральной нервной системы [1].

До начала массовой вакцинации корь была наиболее распространенным инфекционным заболеванием

у детей. Заболеваемость корью практически равнялась рождаемости, а болезнь была основной причиной смерти детского населения [2]. Введение в 1967 г. плановой вакцинации детей против кори живой коревой вакциной привело к повсеместному снижению заболеваемости во всех возрастных группах. Все это позволило мировому сообществу поставить задачу ликвидации кори на планете [2]. При этом, согласно программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для элиминации кори потребуется вакцинация не менее 95% населения на местном и национальном уровне [2, 3]. В настоящее время вакцинация против кори входит в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации и проводится в возрасте 12 мес с последующей ревакцинацией в 6 лет. Иммуитет после перенесенной кори, как правило, стой-

Andrey Yu. Nikiforov<sup>1</sup>, Tatiana L. Kostyukova<sup>1</sup>, Svetlana Yu. Nagaeva<sup>1</sup>, Anatoly F. Vinogradov<sup>1</sup>, Lyubov P. Sizhenkova<sup>2</sup><sup>1</sup> Tver State Medical University, Tver, Russian Federation<sup>2</sup> City Children's Hospital № 2, Tver, Russian Federation

## Measles in the Child: Clinical Case

**Background.** Measles is a highly contagious viral infectious disease with airborne transmission. European countries has registered an increased incidence of measles during the period of 2018–2019 followed by the increased risk of epidemiological situation aggravation in Russia. Cases of measles in Russia are recorded mainly among unvaccinated persons who have refused to vaccinate, who have not been vaccinated due to medical contraindications and among homeless people. **Clinical Case Description.** Clinical case of the unvaccinated child with measles is presented. The disease had a severe course with a long-term fever, significant toxic syndrome and development of one of the most frequent complication — acute laryngotracheitis. **Conclusion.** The importance of implementation of prophylactic measures for prevention of measles emergence and spreading is specified, and the main approach is immunization of the population.

**Key words:** measles, children, vaccination, prophylactics, clinical case, exanthema, Koplik's spots.

(For citation: Nikiforov Andrey Yu., Kostyukova Tatiana L., Nagaeva Svetlana Yu., Vinogradov Anatoly F., Sizhenkova Lyubov P. Measles in the Child: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 369–373. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2061)

кий, пожизненный [3]. Повторные случаи заболевания регистрируются у иммунокомпрометированных лиц [2, 3]. Поствакцинальный иммунитет менее продолжителен: через 10 лет защитные титры антител сохраняются лишь у 36% вакцинированных [3].

На фоне прилагаемых мировой и национальными системами здравоохранения усилий по искоренению кори в некоторых странах продолжают наблюдаться вспышки этого заболевания. Так, по данным Европейского регионального бюро ВОЗ, в 2018 г. корью заразились 82 596 человек в 47 из 53 стран региона. Крайне неблагоприятная ситуация по кори отмечена на Украине, в Грузии, Албании, Черногории, Греции, Румынии, Франции. По итогам 2018 г., на Украине показатель заболеваемости корью составил 1209,25 случая на 1 млн населения [4, 5]. В 2019 г. неблагоприятная ситуация сохраняется. По данным Минздрава Украины, только за период с 28 декабря 2018 г. по 3 января 2019 г. в стране заболело 2305 человек [5].

Неблагополучие по кори в Европейском регионе создает дополнительные риски ухудшения эпидемиологической ситуации в Российской Федерации. Показатель заболеваемости корью в нашей стране по итогам 2018 г. составил 17,3 случая на 1 млн населения [5]. В России среди заболевших корью более 80% — это невакцинированные лица, которые не получили прививки в связи с отказом, медицинскими противопоказаниями или при отсутствии постоянного места жительства [5, 6]. На территории Тверской области с января 2019 г. также зарегистрированы единичные завозные случаи заболевания корью среди непривитых.

С целью повышения настороженности врачей и улучшения диагностики приводим анализ одного из таких случаев у невакцинированного ребенка.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Девочка Л., 9 лет, постоянно проживает в г. Твери. Обращение родителей в инфекционное отделение ГБУЗ ГДБ № 2 (г. Тверь) первичное. Основные жалобы при поступлении в стационар: повышение температуры тела, сухой кашель, першение и боль в горле, затрудне-

**Рис.** Пациентка Л., 9 лет: коревая экзантема, 2–3-и сут периода высыпаний

**Fig.** Patient L., 9 years old girl: measles exanthema, 2–3 days of rash



ние носового дыхания, отсутствие аппетита, слабость, головная боль, сыпь на лице. Со слов матери, за 10 сут до госпитализации ребенок перенес острую респираторную инфекцию. Настоящее заболевание характеризовалось острым началом с повышением температуры тела до 38,7°C и появлением затруднения носового дыхания. За медицинской помощью родители не обращались. Мать самостоятельно давала ребенку жаропонижающие препараты, обильное питье. Через 3 сут с момента начала лихорадки состояние ухудшилось (подъем температуры тела до 39,6°C, жалобы на тошноту), появилась пятнисто-папулезная сыпь на лице.

Из анамнеза жизни известно, что в течение 2 нед, предшествующих заболеванию, девочка находилась на территории Украины (Хмельницкая область), где, со слов матери, имели место случаи заболевания корью. Против кори не вакцинирована из-за отказа родителей от профилактических прививок. Аллергический и наследственный анамнез не отягощены. На диспансерном учете не состоит.

### Физикальная диагностика

При поступлении в стационар (первые сутки периода высыпаний) состояние оценено как средней степени тяжести за счет интоксикационного и катарального синдромов. Ребенок вялый, в сознании. Аппетит снижен. Менингеальных знаков нет. При объективном осмотре: на коже лица, шеи, верхней части груди выявлена ярко-розовая пятнисто-папулезная сыпь, на неизменном фоне склонная к слиянию. Периферические лимфатические узлы до 1,5 см, плотно-эластичной консистенции, безболезненные при пальпации. Отмечены одутловатость лица, незначительная отечность век и носа, инъецирование сосудами склер, светобоязнь. Носовое дыхание затруднено за счет отечности слизистой оболочки носа и необильного слизисто-серозного отделяемого. В ротоглотке — яркая разлитая гиперемия, рыхлость задней стенки глотки и миндалин, на слизистой оболочке щек пятна Бельского–Филатова–Коплика. Энантема на мягком нёбе. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

### Предварительный диагноз

Корь, типичная форма, период высыпаний.

### Динамика и исходы

На вторые сутки периода высыпаний имело место нарастание симптомов интоксикации и катаральных явлений. Сыпь распространилась на туловище и верхние конечности, пятнисто-папулезная, с геморрагическим компонентом, на неизменном фоне кожи, ярко-розовая, склонная к слиянию (рис.).

В клиническом анализе крови при госпитализации выявлены нейтрофилез 81% (норма 70–72), выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево — увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов (п/я) до 26% (норма 1–5), лимфопения 18% (норма 25–37), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не изменена (табл.).

**Таблица.** Динамика показателей клинического анализа крови пациентки Л., 9 лет  
**Table.** Dynamics of blood test indexes in patient L., 9 years old girl

Показатели	Период наблюдения		
	5-е сут	8-е сут	11-е сут
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,0	5,3	5,4
Гемоглобин, г/л	135	140	143
Цветовой показатель	0,84	0,84	0,84
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,3	7,6	6,5
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	181	191	393
Эозинофилы, %	-	5	1
Нейтрофилы п/я, %	26	8	1
Нейтрофилы с/я, %	55	23	49
Лимфоциты, %	18	57	43
Моноциты, %	1	7	5
СОЭ, мм/ч	9	4	4

Примечание. П/я — палочкоядерные нейтрофилы, с/я — сегментоядерные нейтрофилы, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.  
 Note. П/я — band neutrophils, с/я — segmented neutrophils, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

На третьи сутки периода высыпаний у ребенка отмечен подъем температуры тела до 40°C, появились признаки ларинготрахеита (осиплость голоса, затрудненный шумный вдох, усиление грубого лающего кашля). Сыпь распространилась на нижние конечности. В клиническом анализе крови (период пигментации) нейтропения (31%), лимфоцитоз (57%), умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я 8%), СОЭ сохранялась в пределах нормы (см. табл.).

Ребенку проведен ряд дополнительных исследований. В биохимическом анализе крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза) значения показателей в пределах возрастной нормы; антистрептолизин О отрицательный; в общем анализе мочи — без патологических отклонений; иммуноглобулины (immunoglobulin, Ig) G и M к вирусу Эпштейна–Барр и цитомегаловирусу отрицательные, IgM к вирусу кори положительные двукратно, IgG крови к вирусу кори в парных сыворотках — нарастание титра антител более чем в 4 раза. Проведен забор крови и мочи на определение РНК вируса кори методом полимеразной цепной реакции на 4-е сут периода высыпаний в лабораторию Роспотребнадзора — результат положительный. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных изменений.

#### Клинический диагноз

**Основной:** В05. Корь, типичная форма, тяжелой степени, негладкое течение.

**Осложнение:** Острый ларинготрахеит.

#### Лечение

Лечение пациентки проводили в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [1]. Больная госпитализирована в мельцеровский бокс. Режим полупостельный. Диета № 15. Обильное питье. С целью дезинтоксикации проводилась инфузионная терапия в объеме до 1/3 от физиологической потребности: натрия хло-

рид + р-р Рингера по 400 мл № 2, интерферон альфа-2b 500 000 МЕ 2 раза/сут *per rectum* 7 сут, азитромицин 250 мг 1 раз/сут 3 сут, бифидобактерии бифидум 10 доз 2 раза/сут 7 сут, ксилеметазолин 0,1% 2 раза/сут интраназально 5 сут, полоскание ротоглотки 0,05% раствором хлоргексидина каждые 4 ч в течение 5 сут.

На фоне проведенной терапии состояние улучшилось: температура тела нормализовалась на 8-е сут заболевания, симптомы ларинготрахеита купировались, сыпь поэтапно регрессировала с образованием пигментации светло-коричневого цвета. Ребенок выписан с выздоровлением. Старший брат девочки, не вакцинированный против кори по причине отказа родителей от профилактических прививок, также перенес заболевание после контакта с больной корью сестрой.

#### Прогноз

Прогноз при данном заболевании во многом зависит от развития осложнений. Осложнения при кори могут сформироваться на любом этапе инфекции. В зависимости от этиологического фактора различают собственно коревые осложнения, обусловленные вирусом кори (первичные, специфические), и неспецифические (вторичные), вызванные иными возбудителями. По срокам развития осложнения подразделяются на ранние, развивающиеся в катаральный период и период высыпаний, и поздние, развивающиеся в период пигментации. В описанном нами случае, по нашему мнению, прогноз для здоровья, социальной адаптации и жизни благоприятный (рис. Временная шкала).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай кори у ребенка демонстрирует типичную клиническую картину заболевания со всеми присущими ему клинико-эпидемиологическими особенностями: наличие контакта с больным корью, выраженные катаральные явления верхних дыхательных путей, симптомы интоксикации, пятна Бельского–Филатова–Коплика,

## Временная шкала

Пациентка Л., 9 лет: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз



этапный характер высыпания и пигментации, что совпадает с результатами наблюдений ряда авторов [3, 6, 7]. По данным Г. Харченко и соавт., корь на современном этапе протекает типично с преобладанием среднетяжелых форм (в 74%), тяжелое течение кори отмечается в каждом пятом случае [6]. Корь может иметь гладкое и осложненное течение. Специфические осложнения кори возникают, как правило, в начале периода высыпаний [1]. Согласно наблюдениям В. Тимченко и соавт., осложнения кори возникают у 27% больных [7]. В описанном нами клиническом случае корь у ребенка протекала в тяжелой форме с развитием одного из самых частых для данной инфекции осложнений в указанной возрастной группе — острого ларинготрахеита, что согласуется с результатами наблюдений других авторов [7].

По нашему мнению, причиной развития кори у пациентки явилось наличие контакта с больным корью на территории, эпидемически неблагоприятной по данному заболеванию, при отсутствии ранее проведенной специфической профилактики (вакцинации). В России ежегодно среди детей в возрасте до 9 лет остаются не привитыми против кори от 10 до 50 тыс. человек, в возрасте от 10 до 17 лет — 3–8 тыс. [2]. При этом количество невакцинированных детей среди заболевших корью составляет, по разным данным, от 73 до 95% [3, 6, 7]. Основными причинами невакцинации таких детей являются медицинские отводы (11%), отказ от прививки (15%), а также отсутствие сведений о вакцинации у прибывающих из других регионов (13%) [6]. Пациентка из представленного случая не была вакцинирована против кори из-за отказа родителей.

Вакцинация против кори входит в Национальный календарь профилактических прививок России и проводится в возрасте 12 мес с последующей ревакцинацией в 6 лет [1]. Для предупреждения распространения вируса кори и поддержания необходимого охвата вакцинацией населения выпущено постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 06.03.2019 № 2 «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации» [8]. Ожидается, что массовая иммунизация с высоким уровнем охвата детей вакцинацией и ревакцинацией (не менее 95%) приведет к формированию достаточного коллективного иммунитета, который позволит надежно защитить население

страны от коревой инфекции и предупредить ее распространение на территории Российской Федерации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай тяжелого течения кори с развитием осложнений свидетельствует об актуальности данного заболевания на современном этапе. Риску заболеть корью подвергается любой человек, и единственный способ защиты — вакцинация, прививки против которой входят в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации. Отказ от вакцинации несет угрозу возникновения инфекционного заболевания. Только системно проводимые профилактические мероприятия, основным из которых является иммунизация населения, позволят не допустить возникновения и распространения инфекции.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

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

## 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.Ю. Никифоров**

<https://orcid.org/0000-0002-68565150>

**Т.Л. Костюкова**

<https://orcid.org/0000-0002-6435-4225>

**С.Ю. Нагаева**

<https://orcid.org/0000-0002-7506-9809>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Корь у детей*. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России). [Kor' u detey. Klinicheskie rekomendacii (utv. Minzdravom Rossii). (In Russ).] Доступно по: [http://cr.rosminzdrav.ru/clin\\_recomend.html](http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html). Ссылка активна на 30.08.2019.
2. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С., и др. Актуальные направления контроля коревой инфекции на завершающем этапе ее элиминации, по данным локальной эпидемической ситуации // *Медицина катастроф*. — 2018 — № 4. — С. 53–57. [Platonova TA, Golubkova AA, Smirnova SS, et al. Relevant directions of measles infection control at final stage of its elimination according to local epidemiological situation. *Meditsina katastrof*. 2018;(4): 53–57. (In Russ).]
3. Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Булина О.В., и др. Актуальные проблемы коревой инфекции // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 3. — С. 120–129. [Timchenko VN, Kaplina TA, Bulina OV, et al. Actual problems of measles. *Pediatrician*. 2017;8(3):120–129. (In Russ).] doi: 10.17816/PED83120-129.
4. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Корь в Европе: рекордное число заболевших и рекордные показатели иммунизации*. — ВОЗ, 2019. [Who regional office for Europe. *Kor' v Evrope: recordnoe chislo zaboljevshikh i recordnie pokazateli immunizatsii*. World Health Organization; 2019. (In Russ).] Доступно по: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>. Ссылка активна на 30.08.2019.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *О ситуации с заболеваемостью корью в России и зарубежных странах*. — М.: Роспотребнадзор, 2019. [Federal service for supervision of consumer protection and human welfare. *O situatsii s zaboлеваemost'yu kor'yu v Rossii i zarubezhnikh stranakh*. Moscow: Rosпотребнадзор; 2019. (In Russ).] Доступно по: [https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11283](https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11283). Ссылка активна на 30.08.2019.
6. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей Астраханской области // *Детские инфекции*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 31–36. [Kharchenko GA, Kimirilova OG. Clinical and epidemiological features of the Measles in children of the Astrakhan region. *Detskiye infektsii*. 2019;18(3): 31–36. (In Russ).] doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-31-36.
7. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Булина О.В., и др. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей // *Журнал инфектологии*. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 39–46. [Timchenko VN, Pavlova EB, Bulina OV, et al. Clinical and epidemiological evolution of modern therapy and measles in children. *Journal infectology*. 2015;7(1):39–46. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-1-39-46.
8. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тверской области. *О подчищающей иммунизации против кори в 2019 году*. — Тверь: Роспотребнадзор, 2019. [Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Tver region. *O podchischayuschei immunizatsii protiv kori v 2019 godu*. Tver: Rosпотребнадзор; 2019. (In Russ).] Доступно по: <http://69.rosпотребнадзор.ru/press/release/147348/>. Ссылка активна на 30.08.2019.

## Из истории медицины



### ФРАНЦИСК СИЛЬВИЙ (1614–1672)

Сильвий родился в городе Ханау, входящем в то время в Священную Римскую империю (в настоящее время это город в Германии). На самом деле, его настоящее имя — Франсуа Дюбуа. Или, если быть совсем точным, Франсуа де ла Боз. Однако, когда он стал ученым, то латинизировал свою фамилию по моде того времени: Du Bois на французском — из леса, отсюда и появился «Сильвий» (от лат. silva — лес).

Мальчик чуть ли не с детства готовил себя к профессии медика. Он получил образование в Академии независимого гугенотского города Седана, а затем в течение двух лет обучался в Лейденском универ-

ситете. Теологию ему преподавал Адольф Ворстиус, а медицину — Отто Герниус.

В 1634 г. Сильвий держал «выпускной» диспут «Positiones variae medicae», в котором отстаивал наличие малого круга кровообращения. Затем его ждала ознакомительная научная поездка в Йену и Виттенберг, после чего в Университете Базеля он защитил диссертацию, посвященную движению животных.

С 1641 г. Сильвий работал врачом в Амстердаме. Его практика была довольно прибыльной и позволяла вести собственные медицинские и анатомические исследования. Первым открытием Сильвия была важная анатомическая деталь мозга — Сильвиева борозда (она же латеральная борозда головного мозга). В вышедшей в том же году книге К. Бартолина «Institutiones Anatomicae» в честь открытия Сильвия прозвучало множество восторженных слов.

Примерно в те же годы Сильвий познакомился с Й. Плаубером (ученому принадлежит открытие глауберовой соли), который и научил его химии. Главной причиной всех болезней Сильвий считал образование в теле большого избыточных «едкостей» кислотной или щелочной природы и, в соответствии с принципом «противоположное лечи противоположным», при одном типе болезней назначал щелочи, при другом — кислоты. Вслед за голландским врачом-алхимиком Я. Баптистом ван Гельмонтом он научился получать нитрат

серебра (ляпис) путем соединения серебра с азотной кислотой и использовать его для прижигания ран, воспалений и бородавок.

Таким образом, вокруг Сильвия постепенно формировалась совершенно новая школа медицины. Ее главной и революционной идеей стала попытка изучать человеческий организм не с позиций мистики или теологии, а с позиций известных на то время достижений физики и химии. Новое направление получило название «ятрохимия» (ιατρος — врач, откуда и пошли «психиатры» и «педиатры»). Фактически, Сильвий заложил основы современной биохимии.

Сильвием совершенно много открытий в физиологии. Так, например, ученый показал, что работа пищеварительной системы обуславливается действием кислот и ферментов (хотя, конечно, слова «фермент» тогда никто не знал), но в любом случае, следующий реальный прорыв в изучении пищеварительной системы был сделан уже И.П. Павловым. А изучение морфологических изменений при туберкулезе позволило Сильвию высказать предположение о связи с этим заболеванием обнаруживаемых в различных органах бугорков, хотя сам ученый не считал их морфологическим субстратом болезни и отождествлял бугорки в легких с измененными лимфатическими узлами.

(по страницам Интернет-источников)

DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2062

Р.Х. Шангареева<sup>1,2</sup>, Г.Р. Валеева<sup>1,2</sup>, И.Г. Чендулаева<sup>2</sup>, А.А. Мирасов<sup>3</sup>, Р.Р. Зайнуллин<sup>3</sup>, П.Ю. Солдатов<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница № 17, Уфа, Российская Федерация<sup>3</sup> Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

# Последствия проглатывания детьми гидрогелевых гранул: клинические наблюдения

## Контактная информация:

Шангареева Роза Хурматовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО БГМУ

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: shanrosa@mail.ru

Статья поступила: 25.04.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

**Обоснование.** При попадании гранул гидрогеля в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) они адсорбируют воду, заметно увеличиваются в объеме и могут вызвать обтурационную кишечную непроходимость. Своевременная диагностика кишечной непроходимости в таких случаях может быть затруднена из-за отсутствия в анамнезе сведений о проглатывании гранул гидрогеля. Трудным является и выбор тактики лечения таких больных. **Описание клинических случаев.** Приводится описание трех клинических случаев. В первом клиническом примере (девочка в возрасте 5 лет) представлены результаты консервативного выведения из кишечника гидрогелевых шариков через 8 ч с момента проглатывания гранул. Во втором и третьем клинических примерах продемонстрированы сложности диагностики обтурационной кишечной непроходимости, возникшей в результате набухания гранул гидрогеля. В этих случаях потребовалось проведение хирургического лечения. **Заключение.** В первые сутки после проглатывания ребенком гранул гидрогеля методом выбора для выведения инородных тел является консервативная терапия, предупреждающая развитие обтурационной кишечной непроходимости. При обращении ребенка в стационар с симптомами кишечной непроходимости показано хирургическое лечение с полной эвакуацией гидрогелевых шариков из желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** дети, гидрогелевые шарики, обтурационная кишечная непроходимость, диагностика, лечение, консервативная терапия, хирургическое лечение.

(Для цитирования: Шангареева Р.Х., Валеева Г.Р., Чендулаева И.Г., Мирасов А.А., Зайнуллин Р.Р., Солдатов П.Ю. Последствия проглатывания детьми гидрогелевых гранул: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (5): 374–379. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2062)

## ОБОСНОВАНИЕ

Проблема инородных тел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в педиатрической практике сохраняет актуальность в связи с наполнением потребительского

рынка широким ассортиментом товаров, привлекающих внимание ребенка и представляющих одновременно опасность для его жизни [1–3]. К таким товарам относятся, в частности, изделия из гидрогеля — полимер-

Roza Kh. Shangareeva<sup>1, 2</sup>, Gulnaz R. Valeeva<sup>1, 2</sup>, Irina G. Chendulaeva<sup>2</sup>, Alik A. Mirasov<sup>3</sup>, Robert R. Zaynullin<sup>3</sup>, Pavel Yu. Soldatov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup> Children's Municipal Clinical Hospital № 17, Ufa, Russian Federation<sup>3</sup> Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

## Consequences of Hydrogel Granules Swallowing by Children: Case Study

**Background.** When hydrogel granules enter into gastrointestinal tract (GIT) they start to adsorb water, increase in volume and can cause obturation intestinal obstruction. Early diagnostics of intestinal obstruction in such cases can be difficult due to the lack of information about hydrogel granules swallowing. The choice of management in such patients is also pretty tough. **Clinical Case Description.** Three clinical cases are described. First one (5 year old girl) shows the results of conservative removal of hydrogel granules from the intestine 8 hours after their swallowing. The second and third clinical cases demonstrate the difficulties of obturation intestinal obstruction diagnostics in the result of hydrogel granules increasing in volume. Surgical management was required in these two cases. **Conclusion.** Conservative management preventing development of obturation intestinal obstruction is the method of choice for removal of foreign bodies during the first day after hydrogel granules swallowing. The surgical management with complete removal of hydrogel granules from GIT is required, if the child resorts to hospital with intestinal obstruction symptoms.

**Key words:** children, hydrogel granules, obturation intestinal obstruction, diagnostics, treatment, conservative management, surgical management.

(For citation: Shangareeva Roza Kh., Valeeva Gulnaz R., Chendulaeva Irina G., Mirasov Alik A., Zaynullin Robert R., Soldatov Pavel Yu. Consequences of Hydrogel Granules Swallowing by Children: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (5): 374–379. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2062)

ного материала. Чаще всего это разноцветные гранулы, используемые флористами для обеспечения растения влагой в перерывах между редкими поливами, а также в качестве декоративного средства (рис. 1). Кроме того, материалы на основе гидрогеля используют при производстве детских игрушек.

Гранулы гидрогеля адсорбируют воду и могут увеличиваться в объеме в десятки раз: один грамм вещества гидрогеля впитывает до 200 г жидкости. Попадая в ЖКТ ребенка, гидрогелевые гранулы набухают, превращаются в шарики и вызывают обтурацию кишечника [1]. Диагностика данной патологии часто представляет сложности из-за отсутствия в анамнезе достоверных сведений о проглатывании гранул гидрогеля и рентггеннегативности данного материала [4].

Гидрогелевые шарики при длительном нахождении в кишечнике могут вызвать перфорацию стенки кишки и перитонит [5, 6]. В. Mirza и A. Sheikh [7] сообщают о летальном исходе при данной патологии. Мы наблюдали 11 детей (7 мужского пола) с обтурационной кишечной непроходимостью, вызванной проглатыванием гидрогелевых шариков: 4 пациентов в возрасте до одного года, 6 — в возрасте 1–2 лет, 1 пациент 5-летнего возраста. В связи со своевременным обращением за медицинской помощью в 9 случаях была проведена консервативная терапия с целью выведения шариков гидрогеля из ЖКТ (клинический пример 1). В двух случаях пациенты поступили в стационар с симптомами обтурационной кишечной непроходимости. Проведено оперативное лечение с положительным исходом (клинические примеры 2 и 3).

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Клинический пример № 1

#### О пациенте

В детское хирургическое отделение Городской детской клинической больницы № 17 (Уфа) поступила пациентка Р. в возрасте 5 лет, со слов родителей, через 8 ч с момента проглатывания инородного тела. Девочка проглотила неизвестное количество сухих гранул гидрогеля, спутав их с посыпкой для куличей. При поступлении ребенок жалоб не предъявляет. Тошноты, рвоты нет.

#### Физикальная диагностика

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, влажные, чистые. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены. Склеры белые. Телосложение правильное. Грудная клетка обычной формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Перкуторно определяется ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Частота дыхания (ЧД) 20/мин. Тоны сердца ясные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд./мин. Язык влажный. Живот правильной формы, не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, объемные образования не определяются. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена, пальпация безболезненная. Селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника удовлетворительная. Стула на момент поступления нет. Мочеиспускание безболезненное, свободное. Моча визуально светло-желтого цвета. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

**Предварительный диагноз:** Инородные тела желудочно-кишечного тракта, гранулы гидрогеля.

**Рис. 1.** Внешний вид шариков гидрогеля (А) и упаковка товара (Б)  
**Fig. 1.** The appearance of hydrogel granules (A) and its package (B)



### Диагностические процедуры

Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости — патологии не выявлено. Учитывая срок заболевания, выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и обзорной рентгенографии органов брюшной полости сочли нецелесообразным.

**Клинический диагноз:** Инородные тела ЖКТ, гранулы гидрогеля.

### Медицинские вмешательства

Проведено лечение по выведению инородных тел из ЖКТ. Был исключен энтеральный прием жидкости. Физиологическая потребность в жидкости в течение 18 ч восполнялась инфузионной терапией.

Девочка принимала оливковое масло *per os* по 1 столовой ложке через час (всего 7 ложек).

В период нахождения в стационаре ребенок получал питание с высоким содержанием клетчатки (каши, яблоки, бананы). Выполнялись масляные клизмы 2 раза/сут.

### Динамика и исходы

За период наблюдения состояние пациентки удовлетворительное. На утро (через 15 ч с момента проглатывания инородного тела) со стулом было получено 7 шариков гидрогеля размерами 1,0–1,5 см. Вечером (через 22 ч после стартовой терапии), после масляной клизмы были получены 15 шариков гидрогеля разного калибра (от 1,5 до 2,5 см в диаметре). При последующих клизмах (выполнено 4 процедуры) выведения инородных тел не отмечалось. За время нахождения в стационаре состояние ребенка без ухудшений. Энтеральный прием жидкости возобновлен через 18 ч от момента поступления. На 3-и сут пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

### Клинический пример № 2

#### О пациенте

Девочка А., возраст 10 мес, поступила с стационар через сутки от начала заболевания с жалобами на рвоту, вялость, сонливость, отказ от еды.

Из анамнеза известно, что накануне ребенок упал с дивана. Осмотрена участковым педиатром в поликлинике через 6 ч от момента падения, направлена к нейрохирургу. Установлен диагноз «Сотрясение головного мозга». Родители от госпитализации отказались, лечились амбулаторно (проведенного лечения не помнят). Вечером родители заметили опухолевидное образование в области живота. Вызвали бригаду скорой помощи.

Ребенок доставлен в детское хирургическое отделение по месту жительства, где осмотрен хирургом: выявлено опухолевидное образование в мезогастральной области. Выполнена рентгенография органов грудной

и брюшной полости — патологических теней не выявлено. Ситуация расценена как тонко-тонкокишечная инвагинация, а пальпируемое образование — как инвагинат. В экстренном порядке ребенок взят на оперативное лечение. Выполнена лапаротомия доступом по Волковичу–Дьяконову: в подвздошной кишке обнаружено округлое образование, обтурирующее просвет. Образование продвинуто по тонкому кишечнику в толстый, в процессе чего оно фрагментировалось. В послеоперационном периоде отмечалось кратковременное улучшение состояния, появление скудного самостоятельного стула без инородных тел; однако на 3-и сут после операции стали нарастать симптомы кишечной непроходимости. По линии санитарной авиации ребенок доставлен в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ, Уфа). При поступлении состояние тяжелое, обусловленное эндотоксикозом и эксикозом. Приступообразные боли в животе, отмечается рвота застойным кишечным содержимым.

### Физикальная диагностика

Температура тела 37,8 °С. Кожные покровы чистые, бледные. Язык сухой, обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 126 уд./мин. Дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, ЧД 34/мин. Артериальное давление (АД) 80/60 мм рт. ст. Живот вздут, при пальпации мягкий, болезненный во всех отделах. При аускультации выслушивается шум «плеска». В правой подвздошной области имеется послеоперационная рана длиной 5 см, швы состоятельные.

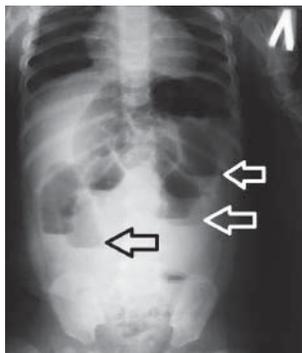
**Предварительный диагноз:** Обтурационная кишечная непроходимость.

### Диагностические процедуры

Общий анализ крови: эритроциты  $3,54 \times 10^{12}/л$  (норма, N, 3,6–4,9), гемоглобин 99 г/л (N 110–135), цветовой показатель 0,70 (N 0,85–1,15), тромбоциты  $331 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $10,1 \times 10^9/л$ : эозинофилы 4%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 50%, лимфоциты 35%, моноциты 10%. Общий анализ мочи без патологических изменений.

**Рис. 2.** Девочка А., 10 мес: рентгенологическое исследование органов брюшной полости

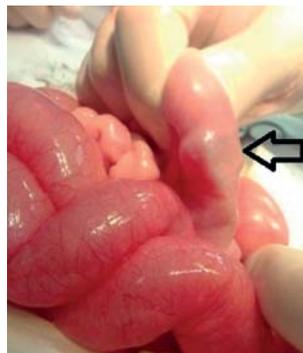
**Fig. 2.** Girl A., 10 months: X-ray imaging of abdominal organs



**Примечание.** Визуализируются формирующиеся аркады и множественные уровни жидкости (стрелки).  
**Note.** Developing arcades and multiple foreign bodies can be contoured in the ileum (arrow).

**Рис. 3.** Интраоперационная фотография: 3-и сут после проглатывания гидрогелевых гранул

**Fig. 3.** Intraoperative photo: third day after hydrogel granules swallowing



**Примечание.** В подвздошной кишке контурируются множественные инородные тела (стрелка).  
**Note.** Multiple foreign bodies can be contoured in the ileum (arrow).

Биохимический анализ крови: общий белок 64 г/л, альбумин 50 г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 8 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 24 Ед/л, общий билирубин 13,1 мкмоль/л, мочевины 7,5 ммоль/л, креатинин 45,9 мкмоль/л, калий 3,1 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, кальций 2,3 ммоль/л. Проведена обзорная рентгенография органов брюшной полости: определялись множественные уровни жидкости и формирующиеся арки (рис. 2).

**Клинический диагноз:** Обтурационная кишечная непроходимость, вызванная инородными телами.

### Медицинские вмешательства

На 3-и сут заболевания после предоперационной подготовки выполнено экстренное оперативное лечение — срединная лапаротомия, распущены швы от предыдущей операции. При ревизии в брюшной полости — незначительное количество серозного выпота. Петли кишечника перераздутые. В тощей и подвздошной кишке контурируется множество инородных тел, которые обтурируют просвет кишечника на уровне тощей кишки (рис. 3). Методом «выдаивания» из кишечника эвакуированы гидрогелевые шарики различных размеров (от 1 до 3 см). В послеоперационном периоде проводились антибактериальная и симптоматическая терапия, а также медикаментозная и физиотерапевтическая стимуляция кишечника.

### Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Выписана из стационара на 10-е сут.

### Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья ребенка благоприятный.

### Клинический пример № 3

#### О пациенте

Мальчик А., 11 мес, заболел с появления кашля, слизистых выделений из носа, многократной рвоты, вялости, слабости. Симптомы развились после того, как ребенок некоторое время был под присмотром брата 5-летнего возраста.

На следующий день мальчик доставлен в реанимационное отделение Центральной районной больницы с диагнозом «ОРВИ с абдоминальным синдромом». В связи с неоднократной рвотой застойным желудочным содержимым проведена ФГДС. Заключение: дуоденогастральный рефлюкс, катаральный эзофагит. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии не выявлено. На фоне интенсивной терапии состояние больного продолжало ухудшаться, появились симптомы отека головного мозга. Отмечались генерализованные симптоматические тонико-клонические приступы с угнетением сознания и диспноэ. В связи с этим через 48 ч от начала заболевания ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. После стабилизации состояния, на 4-е сут от начала заболевания, для дальнейшего лечения в сопровождении реаниматолога пациент переведен в Детский центр психоневрологии и эпилептологии (ДЦПЭ, Уфа).

### Физикальная диагностика

В отделении реанимации ДЦПЭ состояние ребенка тяжелое, обусловленное неврологическими, метаболическими, водно-электролитными нарушениями, эндотоксикозом и генерализованной вирусно-бактериальной инфекцией, отеком головного мозга. Сознание —

медикаментозная седация тиопенталом натрия, глубина соответствует коме 1-й степени. Зрачки D = S, миоз, фотореакция снижена. Отмечается общая мышечная гипотония, поза распластанная. Сухожильные рефлексы оживлены. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Менингеальные знаки слабopоложительные. По назогастральному зонду — застойное содержимое до 1000 мл/сут. Проводится искусственная вентиляция легких. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем полям. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 144 уд./мин, АД 99/48 мм рт. ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул скудный (опорожнялись отделы ниже тощей кишки) отмечался до четвертых суток от начала заболевания. Постепенно нарастала obturация на уровне тощей кишки, вздутие живота не фиксировали.

**Предварительный диагноз:** Острый менингоэнцефалит неясной этиологии, отек головного мозга, кома I.

#### Диагностические процедуры

Общий анализ крови (4-е сут заболевания): эритроциты  $3,54 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 79 г/л, тромбоциты  $331 \times 10^9$ /л, цветовой показатель 0,70, лейкоциты  $12,67 \times 10^9$ /л: эозинофилы 2%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 52%, лимфоциты 42%, моноциты 3%, скорость оседания эритроцитов 9 мм/ч.

Общий анализ мочи (4-е сут заболевания): цвет светло-желтый, белок отрицательный, удельный вес 1027, рН 8,0, лейкоциты 8–9–9 в поле зрения, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови (4-е сут заболевания): общий белок 64 г/л, АЛТ 50 Ед/л, АСТ 8 Ед/л, общий билирубин 13,1 мкмоль/л, мочевина 16,8 ммоль/л (N 1,8–6,4), креатинин 128 ммоль/л (N 27–62), калий 2,3 ммоль/л (N 3,5–5,0), натрий 134 ммоль/л, кальций 2,3 ммоль/л, хлориды 88 ммоль/л, лактатдегидрогеназа 270 ЕД, щелочная фосфатаза 132 ЕД.

Кислотно-щелочное состояние (4-е сут заболевания): рН 7,423, рСО<sub>2</sub> 40,5 ЕД, рО<sub>2</sub> 66,9 ЕД, лактат 5,6 ммоль/л, ВЕ 1,4 ммоль/л, осмолярность крови 278 мосмоль/л.

Иммунологические показатели (4-е сут заболевания) — в норме.

Анализ спинномозговой жидкости (4-е сут заболевания): прозрачная, бесцветная, цитоз общий 13/3, сегментоядерных нейтрофилов 9/3, лимфоцитов 4/3, белок 0,085%, реакция Панди положительная.

Электроэнцефалография (4-е сут заболевания): диффузные изменения биопотенциалов с повышенным индексом низкоамплитудного бета-ритма, медленными волнами тета-диапазона амплитудой до 130 мкв в теменных и затылочных областях.

Из-за выраженной неврологической симптоматики на 4-е сут выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга: очаговой патологии не выявлено, имеются диффузно-атрофические изменения.

На фоне интенсивной терапии, постоянной коррекции водно-электролитных, метаболических и неврологических нарушений состояние пациента было стабилизировано. Симптоматика отека головного мозга нивелировалась, и на 6-е сут ребенок переведен на спонтанное дыхание. Однако, по назогастральному зонду отмечался обильный зеленый застой кишечного содержимым, который расценивался как проявление полиорганной недостаточности и пареза кишечника. Стул на 5-е и 6-е сут отсутствовал. В связи с невозможностью энтерального кормления для поддержания нутритивного статуса про-

водилось полное парентеральное питание.

Только на 6-е сут при помощи пальпации под печенью было выявлено подвижное опухолевидное образование округлой формы с четкими ровными контурами (гидрогель, адсорбируя жидкость в кишечнике ребенка, нарастал в объеме постепенно). Выполнено ультразвуковое исследование: в правой мезогастральной области определялось анэхогенное образование округлой формы размерами до 40 мм в диаметре (рис. 4).

**Предварительный диагноз:** Энтерокистома тощей кишки.

**Клинический диагноз:** Obturационная кишечная непроходимость, вызванная инородным телом (гидрогелевыми шариками).

#### Медицинские вмешательства

Ребенок переведен в хирургическое отделение РДКБ (Уфа) на 10-е сут от начала заболевания. Проведено оперативное лечение: диагностическая лапароскопия с конверсией. При ревизии брюшной полости в тощей кишке обнаружено опухолевидное образование размером 40 мм, которое легко фрагментировалось. Хирургическая бригада посчитала, что фрагменты инородных тел сами выйдут из ЖКТ. В послеоперационном периоде проводилась консервативная терапия, но без эффекта. В связи с нарастанием симптомов obturационной непроходимости на 5-е сут от первого оперативного вмешательства выполнена повторная срединная лапаротомия. В брюшной полости — перераздутые петли тонкого кишечника, рыхлый спаечный процесс. В просвете тонкой кишки определяется множество гелеобразных инородных тел, obtурирующих просвет кишки. С помощью бимануальной техники инородные тела эвакуированы из ЖКТ.

#### Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал гладко. Мальчик выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

#### Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья ребенка благоприятный.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В торговой сети продаются гранулы и шарики гидрогеля разных марок и производителей, которые при погружении в воду увеличиваются до размера бусинок (1,5–2,0 см) или теннисного мяча (до 5 см). Но даже гранулы гидрогеля меньших размеров, попадая в ЖКТ в большом количестве, могут складываться в виде конгломерата, приводя к obturации просвета кишки [2].

Наши первые пациенты с гидрогелевыми инородными телами появились в 2017 г. По зарубежным данным, гидрогелевые инородные тела, как в нашей серии случаев, наиболее часто обнаруживаются у мальчиков [8]. Кроме того, согласно этим же сведениям, obtура-

**Рис. 4.** Мальчик А., возраст 11 мес: сонограмма органов брюшной полости на 9-е сут заболевания

**Fig. 4.** Boy A., 11 months: sonogram of abdominal organs on the ninth day of disease



**Примечание.** Визуализируется анэхогенное образование округлой формы (стрелка).  
**Note.** The anechogenic formation of round shape can be visualised (arrow).

ция кишечника гидрогелевыми инородными телами чаще наблюдается у детей в возрасте до 18 мес [8]. По нашему материалу, из 9 пациентов, которым проведена консервативная терапия, пятеро детей были в возрасте 12–18 мес.

Положительный эффект от предлагаемой нами консервативной терапии (см. клинический пример № 1), предупреждающей развитие обтурационной кишечной непроходимости, обусловлен тем, что исключение энтерального приема жидкости способствует снижению темпа увеличения объема гидрогелевых шариков, при этом физиологическая потребность организма в жидкости восполняется парентерально. Целесообразность такой тактики обоснована экспериментом *in vitro*, проведенным нами после первого случая обращения за медицинской помощью ребенка, проглотившего гидрогелевые гранулы. В рамках эксперимента в 3 емкости поместили гранулы гидрогеля, размеры которых оставляли 2–3 мм. В первую посуду с гранулами гидрогеля налили растительное (оливковое) масло, во вторую и третью — теплую воду. Через час гранулы, находящиеся в растительном масле, не изменили своей формы и размеров, в то время как в двух других с теплой водой набухли до 1 см. Затем во вторую посуду с уже набухшими гидрогелевыми шариками налили растительное масло. Через 3 ч во второй посуде увеличение объема шариков резко замедлилось (7–10 мм), а в третьей посуде гранулы продолжали адсорбировать жидкость и увеличиваться в объеме (15–20 мм). На всем протяжении эксперимента в первой посуде размер гранул не изменился. Исходя из результатов этого эксперимента, можно предположить, что прием растительного масла *per os* позволит замедлить темпы набухания гранул гидрогеля. Кроме того, прием масла и выполнение масляных лечебных клизм способствует усилению перистальтики. Дополнительный положительный эффект можно ожидать при включении в рацион питания продуктов с высоким содержанием клетчатки. Последние увеличивают количество химуса, в составе которого будут продвигаться инородные тела, и снижают вероятность создания конгломерата.

Преимущества предлагаемого нами способа профилактики обтурационной кишечной непроходимости у детей, вызванной гидрогелевыми шариками:

- растительное масло является продуктом питания и безопасно для ребенка как при приеме внутрь, так и при введении в виде лечебных клизм;
- легко переносится ребенком, так как нет голодной паузы (ест пищу, содержащую клетчатку, физиологическая потребность жидкости восполняется парентерально);
- лечение не требует значительных затрат денежных средств;
- неинвазивность, безболезненность, отсутствие побочных действий;
- отсутствие медикаментозной нагрузки.

Нами был получен патент № 2681653 «Способ профилактики обтурационной непроходимости кишечника, вызванной гидрогелевыми шариками у детей» от 12 марта 2019 г. Консервативная терапия успешно проведена 9 пациентам, из них троим в амбулаторных условиях. Надо отметить, что в трех случаях при поступлении детей в первые 3 ч с момента установления факта проглатывания ими инородного тела выполнена ФГДС, однако инородные тела не были обнаружены.

Некоторые авторы рекомендуют при проглатывании гидрогелевых гранул их экстренное эндоскопическое удаление. Если при этом гранулы или шарики гидроге-

ля не визуализируются, то в кратчайшие сроки показано оперативное лечение [3, 4]. По данным J. Irving и соавт. [4], быстро расширяющиеся полимерные шарики могут превышать диаметр тонкой кишки (2,5–3,0 см) уже в течение 6 ч после попадания инородного тела в ЖКТ. Вместе с тем, J. Jackson и соавт. [2] сообщают о случае консервативного лечения девочки в возрасте двух лет, проглотившей около 100 гранул гидрогеля. Пациентке перорально вводили натриевый раствор полиэтиленгликоля/электролита из расчета 150 мл/ч. Авторы отмечают, что через 9 ч от начала терапии у ребенка отмечалась гипогликемия, которую связывают с голодной паузой. Через 11–24 ч от начала терапии вместе с испражнениями вышло множество гидрогелевых инородных тел.

В двух описанных нами случаях потребовалось оперативное лечение. Клинический случай № 2 показывает, что сложности диагностики обтурационной кишечной непроходимости, вызванной шариками гидрогеля, связаны с тем, что родители не знали о факте приема ребенком внутрь гранул гидрогеля. Более того, во время первой операции хирург обратил внимание только на гидрогелевый шарик, полностью обтурировавший просвет кишки (он был продвинут в толстую кишку). Остальные шарики меньших размеров остались незамеченными в вышележащих отделах, что привело к рецидиву обтурационной кишечной непроходимости в послеоперационном периоде и повторному оперативному лечению. Клиническое наблюдение № 3 показывает, что сложности в диагностике связаны с тем, что в центральной районной больнице при ФГДС, выполненной через сутки от начала заболевания, гранулы гидрогеля не выявлены, так как успели эвакуироваться из желудка и двенадцатиперстной кишки в нижележащие отделы ЖКТ. При ультразвуковом исследовании инородные тела также не верифицированы из-за малых размеров. В результате гранулы гидрогеля в течение длительного отрезка времени продолжали адсорбировать жидкость, постепенно увеличиваясь в объеме и приобретая форму шариков, что привело к обтурационной кишечной непроходимости. Многократная рвота, в свою очередь, привела к внепочечной потере жидкости и электролитов (калия, хлоридов, натрия). Повышение удельного веса мочи до 1027 (гиперстенурия) свидетельствовало о гиповолемии. Осмолярность плазмы вследствие гипонатриемии была ниже нормы. Вследствие гиповолемии развилась преренальная форма острой почечной недостаточности с уремией. В дальнейшем проводилась инфузионная терапия с коррекцией электролитных нарушений, что привело к относительной нормализации уровня электролитов; с купированием дегидратации уремия тоже нивелировалась. Вследствие развития гипотонического типа дегидратации с гипоосмолярностью внеклеточного пространства у пациента развился диффузный цитотоксический отек головного мозга, что привело к угнетению сознания, судорогам и дыхательной недостаточности с необходимостью перевода больного на искусственную вентиляцию легких. Вследствие обтурационной непроходимости нарушилась барьерная функция кишечника, что могло стать причиной транслокации микробной флоры в кровотоки с развитием бактериемии. Нарушение гематоэнцефалического барьера привело к проникновению микробных возбудителей в ликвор, что подтверждается изменениями в анализе спинномозговой жидкости (нейтрофильный плеоцитоз). В общем анализе крови отмечался выраженный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом.

В клинических случаях № 2 и 3 во время первой операции инородное тело, обтурирующее просвет тонкой

кишки, было фрагментировано и не полностью эвакуировано из ЖКТ, в связи с чем потребовалось повторное оперативное лечение. Ряд авторов при обтурационной непроходимости кишечника, обусловленной инородными телами (гидрогелевыми шариками), выполняют лапаротомию и энтеротомию с извлечением инородного тела [4] или иссечение участка тонкой кишки с наложением анастомоза [1, 5]. При фрагментации инородного тела наиболее целесообразным является бимануальная эвакуация инородных тел из ЖКТ без вскрытия просвета кишки с полноценной ревизией тонкой кишки на всем протяжении. Это позволит минимизировать риски рецидива кишечной непроходимости.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Гидрогелевые гранулы являются опасным инородным телом для ЖКТ ребенка, приводят к обтурационной кишечной непроходимости. При своевременном обращении ребенка за медицинской помощью после проглатывания гранул гидрогеля эффективным методом является консервативная терапия, способствующая выведению гидрогелевых шариков и предупреждающая развитие обтурационной кишечной непроходимости. Длительное нахождение гидрогелевых инородных тел в кишечнике ребенка приводит к обтурационной кишечной непроходимости с выраженными водно-электролитными нарушениями. При поступлении в стационар ребенка с симптомами обтурационной кишечной непроходимости необходимо выполнение оперативного лечения, которое должно быть

направлено на полную эвакуацию из кишечника полимерного материала.

#### **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

Получены письменные информированные согласия родителей на использование медицинских данных детей (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (даты получения 13.11.2017 и 08.05.2018 г.).

#### **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**

**Р. Х. Шангареева**

<https://orcid.org/0000-0001-8917-1399>

**Г. Р. Валеева**

<https://orcid.org/0000-0003-0728-1469>

**П. Ю. Солдатов**

<https://orcid.org/0000-0002-9656-1093>

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Зайцева Т.В., Золотарева А.В., Игнатъев Р.О., Розинов В.М. Острая обтурационная кишечная непроходимость, вызванная инородным телом, у ребенка 1,5 лет // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2017. — VII. — № 1. — С. 55–58. [Zaitseva TV, Zolotareva AV, Ignatiev RO, Rozinov VM. Acute obstructive intestinal obstruction caused by a foreign body in a 1.5 year old child. *Rossiiskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;VII(1):55–58.] (In Russ.)
2. Jackson J, Randell K A, Knapp JF. Two year old with water bead ingestion. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(8):605–607. doi: 10.1097/PEC.0000000000000520.
3. Moon JS, Bliss D, Hunter CJ. An unusual case of small bowel obstruction in a child caused by ingestion of waterstoring gel beads. *J Pediatr Surg*. 2012;47(9):19–22. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.04.005.

4. Irving J, Zamora IJ, Vu LT, et al. Water-absorbing balls: a «growing» problem. *Pediatrics*. 2012;130(4):1011–1014. doi: 10.1542/peds.2011-3685.
5. Bakhshaeekia A, Hosseini SM, Razmi T, Shamsaefar Bowel perforation by crumpled paper in a patient presenting with acute abdominal pain. *Saudi J Gastroenterol*. 2009;15(1):52–54. doi: 10.4103/1319-3767.45060.
6. Mirza B, Sheikh A, Ijaz L, Decorative crystal balls causing intestinal perforation. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2011;16(3):106–107. doi: 10.4103/0971-9261.83493.
7. Mirza B, Sheikh A. Mortality in a case of crystal gel ball ingestion: an alert for parents. *APSP J Case Rep*. 2012;3(1):6.
8. Mehmetoglu F. A retrospective 10-year analysis of water absorbent bead ingestion in children. *Emerg Med Int*. 2018;2018:5910527. doi: 10.1155/2018/5910527.

Ю.Г. Левина<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>, А.А. Алексеева<sup>1</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1, 2</sup>, В.Г. Калугина<sup>1</sup>, П.С. Аримова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

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

## Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей

### Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, начальник отдела клинической аллергологии и иммунологии, врач аллерголог-иммунолог педиатрического отделения ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: julia.levina@mail.ru

Статья поступила: 04.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

Местные глюкокортикостероиды (ГКС) являются «золотым стандартом» противовоспалительной наружной терапии. В статье представлена характеристика основных свойств и классификация местных ГКС, описаны показания и противопоказания к их применению, приводятся основные правила нанесения местных ГКС, соблюдение которых позволяет эффективно и безопасно использовать эти препараты у детей. Обсуждаются вопросы стероидофобии — одной из причин неправильного и несвоевременного применения местных ГКС. Обсуждаются преимущества применения метилпреднизолона ацепоната 0,1% — местного ГКС нового поколения. Препарат обладает оптимальным соотношением эффективности/безопасность и уникальным механизмом биоактивации, что позволяет эффективно применять его при лечении различных дерматитов у детей с 4-месячного возраста. В статье обсуждаются результаты многочисленных сравнительных и двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната. Отмечены высокие эффективность и безопасность препарата. Назначение современных местных ГКС при первых признаках воспалительных изменений кожи позволяет быстро купировать обострение и достичь ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** местные глюкокортикостероиды, дети, дерматит, атопический дерматит, метилпреднизолон ацепонат.

**(Для цитирования:** Левина Ю. Г., Намазова-Баранова Л. С., Эфендиева К. Е., Алексеева А. А., Вишнёва Е. А., Калугина В. Г., Аримова П. С. Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 380–385. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2063)

Yliya G. Levina<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Kamilla E. Efendiyeva<sup>1, 2</sup>, Anna A. Alexeyeva<sup>1</sup>, Elena A. Vishnyova<sup>1, 2</sup>, Vera G. Kalugina<sup>1</sup>, Polina S. Arimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

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

## Local Glucocorticoids in Treatment of Children with Dermatitis

Local glucocorticoids (GCs) are the gold standard of anti-inflammatory topical therapy. The description of the main pharmaceutical properties and classification of local GCs, as well as its indications and contradictions are presented in the article. This article also provides fundamentals for application of local GCs which should be implemented for effective and safe use of these drugs in children. The problems of steroid-phobia (one of the reasons of the wrong and untimely administration of local GCs) are discussed. Advantages of 0.1% methylprednisolone aceponate (new generation GCs) use are discussed. This medication has optimal efficiency/safety ratio and unique bioactivation pathway that enables its effective administration in management of various dermatitis in children from 4 months of age. Results of different comparative and double blind placebo-controlled clinical trials of 0.1% methylprednisolone aceponate administration are discussed in this article. High efficiency and safety of this medication are noted. The use of modern local GCs at the first signs of skin inflammatory changes allows to relieve aggravation quickly and achieve remission of the disease.

**Key words:** local glucocorticoids, children, dermatitis, atopic dermatitis, methylprednisolone aceponate.

**(For citation:** Levina Yliya G., Namazova-Baranova Leyla S., Efendiyeva Kamilla E., Alexeyeva Anna A., Vishnyova Elena A., Kalugina Vera G., Arimova Polina S. Local Glucocorticoids in Treatment of Children with Dermatitis. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 380–385. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2063)

## ВВЕДЕНИЕ

Местные глюкокортикостероиды (ГКС) успешно применяются со времени открытия гидрокортизона в 1950 г. и являются «золотым стандартом» противовоспалительной наружной терапии [1]. Благодаря противовоспалительному, противоаллергическому, противозудному, иммуномодулирующему действию местные ГКС являются препаратами выбора для лечения обострений атопического и контактного дерматита [2], могут использоваться в комплексной терапии себорейного и пеленочного дерматита [3], дисгидротической экземы [2], фотодерматита у детей [4]. При наличии аллергического воспаления кожи местные ГКС воздействуют на раннюю и позднюю фазы иммунного ответа [5] и в случае своевременного применения при атопическом дерматите могут предотвращать развитие «атопического марша» у детей [5].

## КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРАВИЛА ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Согласно Европейской классификации, выделяют четыре класса активности местных ГКС (табл. 1) [6–8], по классификации, принятой в США, — семь классов [8–10]. Кроме того, выделяют галогенизированные и негалогенизированные ГКС. Местные ГКС III класса предпочтительно использовать для стартовой терапии у детей с кожными проявлениями аллергии, при обострении атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения, при локализации воспалительного процесса на туловище и конечностях с дальнейшим переходом на местные ГКС низкой и средней активности [8, 10]. В случае поражения чувствительных участков кожи необходимо применять негалогенизированные местные ГКС или ингибиторы кальциневрина [6, 8, 9].

Эффективность местных ГКС обеспечивается соблюдением ряда ключевых принципов: правильное нанесение препарата (на все очаги воспаления) с достаточной силой активности и в достаточной дозировке [11]; использование их при первых проявлениях обострения заболевания. Своевременное и правильное применение местных ГКС позволяет достичь контроля над заболеванием и улучшить качество жизни детей и их родителей. Нельзя прерывать терапию местными ГКС до полного купирования симптомов заболевания, т.к. это может привести к возникновению нового обострения. Выраженное снижение зуда кожи на фоне терапии местными ГКС является ключевым признаком эффективности лечения [11].

Проникновение местных ГКС в кожу определяют возрастные особенности строения кожных покровов ребенка, локализация и стадия процесса, лекарственная форма препарата, свойства действующего вещества, способ его нанесения [12]. Так, например, известно, что эпидермис и все слои кожи детей раннего возраста значительно тоньше, чем у подростков и взрослых, липидный барьер сформирован недостаточно, имеется обильная васкуляризация дермы и большее соотношение площади кожи к массе тела. Абсорбция местных ГКС выше в областях с тонким эпидермисом, а также на участках с аллергическим воспалением. У младенцев и детей раннего возраста наружное средство проникает через роговой слой кожи быстрее, в большей концентрации и на большую глубину, чем у подростков [8, 10], при этом метаболизм препаратов у детей в сравнении со взрослыми замедлен, вследствие чего могут быть более выражены системные побочные эффекты местных ГКС [13]. При нарушении правил применения повышается риск развития таких местных побочных эффектов, как, например, атрофия кожи; могут появляться стрии, телеангиэктазии. Учитывая это, не следует наносить местные ГКС на обширную поверхность кожи и применять галогенизированные препараты на чувствительные участки кожи (лицо, шея, складки), нежелательно также их непрерывное (более 2 нед подряд) использование у детей [8, 10]. Использование местных ГКС IV класса у детей в возрасте до 14 лет связано с высоким риском развития системных побочных реакций, таких как задержка роста, артериальная гипертензия, подавление функции коры надпочечников [6, 11].

В настоящее время доступно большое количество препаратов местных ГКС в разнообразных лекарственных формах (крем, мазь, жирная мазь, лосьон, эмульсия). Форма препарата оказывает значительное влияние на эффективность и безопасность терапии, и в этой связи выбор формы местного ГКС осуществляется с учетом стадии воспалительного процесса. Проникновение в кожу действующего вещества обычно выше при применении препарата в форме мази в сравнении с кремом или лосьоном [14]. Абсорбция местных ГКС через сухую кожу значительно снижена, соответственно, увлажнение кожи мазевой основой повышает ее проницаемость [12]. Учитывая это, при хроническом процессе, который сопровождается выраженной сухостью кожи и лихенификацией, предпочтение необходимо отдавать препаратам в форме мази или жирной мази [12]. При наличии острого процесса, сопровождаемого отеком, инфильтрацией, мокнутием,

**Таблица 1.** Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности [7] (с дополнениями [8])

**Table 1.** Classification of local GCs according to its activity [7] (with additions from [8])

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

*Примечание.* Источник: Клинические рекомендации «Атопический дерматит у детей». М., 2016 [9].

*Note.* Source: Clinical guidelines «Atopic dermatitis in children», Moscow, 2016 [9].

при локализации процесса в складках и на лице необходимо применять местные ГКС в форме крема или эмульсии [12]. При локализации процесса у детей в области волосистой части головы, например, при себорейном дерматите, желательно использовать местные ГКС в форме лосьона или эмульсии [12]. В соответствии с результатами рандомизированных контролируемых исследований [8, 15], не рекомендуется разведение готовых форм местных ГКС нестероидными наружными средствами — это может привести к снижению эффективности терапии, однако безопасность терапии при этом не изменится. Использование окклюзионных повязок у детей также не рекомендуется, т.к. они значительно увеличивают абсорбцию и активность местных ГКС (до 100 раз) [8, 10].

Сохранение баланса между эффективностью, степенью активности и безопасностью местного ГКС является основной целью терапии дерматитов у детей [16], поэтому предпочтительным является использование препаратов с высоким терапевтическим индексом (соотношение уровня польза/риск). При этом важно учитывать, что местные ГКС противопоказаны при индивидуальной гиперчувствительности к отдельным компонентам препарата, при вирусных, бактериальных и грибковых инфекциях, туберкулезе кожи, акне [8, 10].

### СТЕРОИДОФОБИЯ

Многие родители пациентов и педиатры обеспокоены побочными эффектами местных ГКС [17, 18]. Исследование, проведенное с участием 200 амбулаторных пациентов с атопическим дерматитом, показало, что более 70% из них были обеспокоены использованием местных ГКС у себя или у своего ребенка, а каждый четвертый признал, что в связи с этими опасениями нарушал режим терапии [19]. Стероидофобия приводит к неправильному и несвоевременному применению местных ГКС [20]. Из-за страха побочных эффектов вместо местных ГКС в течение длительного времени используются различные эмоленты или негормональные препараты без положительного эффекта, курс терапии местными ГКС прерывается преждевременно, что приводит к обострению и/или тяжелому течению заболевания, присоединению вторичной инфекции [21].

Педиатрам для снижения собственной стероидофобии необходимо знать особенности строения кожи ребенка, механизмы действия, фармакокинетику и возможные причины возникновения побочных эффектов при использовании местных ГКС. При выявлении стероидофобии у родителей пациентов следует проводить разъяснительную работу с целью повышения приверженности терапии [7, 17, 22]. Соблюдение режима и правил применения местных ГКС повышает эффективность и безопасность терапии [21].

### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ МЕСТНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Кратность нанесения местных ГКС определяется особенностями фармакокинетики препаратов [8, 10]. В педиатрической практике предпочтение следует отдавать препаратам с длительным противовоспалительным эффектом, благодаря чему они имеют оптимальный режим дозирования и могут наноситься один раз в сутки. Препараты наносятся только на кожу с участками воспаления. После полного купирования симптомов заболевания местные ГКС необходимо отменить. Важно, чтобы на очаг поражения на коже наносилось достаточное количество препарата, т.к. при нанесении избыточного количества ГКС увеличивается риск возникновения побочных эффектов, а при нанесении маленькой дозы снижается эффективность терапии. Существует правило фаланги пальца, которое может помочь при определении оптимального количества местного ГКС, наносимого на участки кожи с аллергическим воспалением [11, 23]. В соответствии с этим правилом, количество крема, которое помещается на фаланге пальца взрослого человека, — это и есть единица дозирования (fingertip unit, FTU). Число единиц FTU, необходимых для нанесения на кожу, определяется с учетом возраста ребенка и локализации процесса (табл. 2) [13, 24, 25]. По нашему мнению, знание этого правила может снизить тревожность родителей, повысить приверженность терапии и уверенность в ее безопасности.

### МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТ

#### Преимущества

Важное место в практике педиатра занимают современные местные ГКС III класса (в 50–100 раз превосходят по степени активности гидрокортизон), имеющие оптимальный терапевтический индекс (соотношение уровня польза/риск). Представителем этого класса препаратов является метилпреднизолон ацепонат (МПА; Адвантан, Леофарма, Дания), применяемый уже более 25 лет в терапии атопического, контактного и себорейного дерматитов, фотодерматита и других воспалительных заболеваний кожи. Может применяться также для купирования зуда и уменьшения отека при инсектной аллергии. Результаты многочисленных двойных слепых клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности МПА при лечении дерматитов у детей [26, 27]. Высокая активность препарата не сопровождается повышенным риском побочных эффектов. Препарат обладает быстрым и выраженным противозудным действием [13, 28, 29]. Учитывая, что кожные проявления аллергии и/или симптомы себорейного дерматита могут отмечаться у детей уже с первых месяцев жизни, единственным препаратом из чис-

**Таблица 2.** Дозирование (в единицах FTU) местных ГКС для разных областей в зависимости от возраста ребенка [13]

**Table 2.** Dosage (in FTU) of local GCs for various areas depending on the child age [13]

Участки кожной поверхности	Возрастные группы, лет			
	4–2 мес	1–2	3–5	6–10
Лицо + шея	1	1,5	1,5	2
Вся рука (в т.ч. кисть)	1	1,5	2	2,5
Передняя поверхность грудной клетки + живот	1	2	3	3,5
Спина + ягодицы	1,5	3	3,5	5
Вся нога (в т.ч. ступня)	1,5	2	3	4,5

*Примечание.* Каждой единице FTU (fingertip unit) соответствует 0,5 г местного ГКС. ГКС — глюкокортикостероид.

*Note.* Every FTU (fingertip unit) corresponds to 0,5 g of local GCs. GCs — glucocorticoids.

ла местных ГКС, разрешенным к применению у детей с 4-месячного возраста, является МПА 0,1%.

МПА — это негалогенизированный препарат: в его структуре отсутствуют фтор и хлор, в связи с чем риск развития местных и системных побочных эффектов сведен к минимуму [15, 28, 29]. Молекула МПА обладает высокой липофильностью, что позволяет препарату легко и быстро проникать через роговой слой эпидермиса, не задерживаясь в нем и не приводить к возникновению местных побочных эффектов, таких как атрофия кожи [15, 30, 31]. В отличие от других местных ГКС III класса гидролиз МПА происходит в эпидермисе и дерме под действием эстераз с образованием активного метаболита метилпреднизолон пропионата (МПП), который обладает высокой аффинностью к глюкокортикоидному рецептору [29]. После функционального связывания МПП с глюкокортикоидным рецептором происходит его соединение с глюкуроновой кислотой с дальнейшей инактивацией в печени и образованием неактивных метаболитов [28]. Последние выводятся из организма в связанном состоянии с мочой, что значительно снижает риск развития системных побочных эффектов. Механизм биоактивации МПА позволяет считать препарат пролекарством, процесс биоактивации которого выражен только при наличии воспаления в коже [4, 28, 32].

МПА обладает длительным противовоспалительным эффектом за счет депонирования в эпидермисе и высокого сродства к рецепторам клеток кожи, что позволяет применять его один раз в сутки. На пораженные участки препарат должен наноситься тонким слоем с учетом описанного выше правила фаланги пальцев. Длительность терапии у детей не должна превышать 4 нед, и это максимальная разрешенная продолжительность применения среди всех местных ГКС. Кроме этого, МПА — единственный местный ГКС, который можно наносить на 60% кожи ребенка при минимальных рисках системных побочных эффектов [31].

### Лекарственные формы

Учитывая наличие четырех лекарственных форм (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь), препарат МПА может эффективно применяться как в периоде обострения, так и при хроническом течении болезни, при локализации процесса на различных участках тела. Содержание активного компонента МПА во всех лекарственных формах составляет 1 мг (0,1%) в 1 г препарата; формы отличаются по содержанию воды и минерально-жировой основы. Наиболее высокая концентрация воды характерна для эмульсии МПА (67,5%), что позволяет применять эту форму при остром воспалении, наличии мокнутия, фотодерматитах, при себорейном дерматите после удаления чешуек и корок, а также на чувствительных участках тела [4]. Кроме того, эмульсия МПА обладает дезинфицирующим действием (за счет полиоксиэтиленстеариловых спиртов); наличие софтизана способствует восстановлению гидролипидной мантии кожи [13]. Крем МПА 0,1% показан при остром воспалении кожи без мокнутия; содержит 60% воды, цетостеариловый спирт (способствует синтезу жиров клеточных мембран), смягчающее вещество децилолеат (улучшение текстуры и пластичности препарата), благодаря которому смягчается поверхность кожи [13]. В случае хронического воспаления предпочтением отдадут МПА в форме мази с низким содержанием воды (30%), которая может применяться при выраженной сухости кожи, наличии трещин. Жирная безводная мазь МПА имеет в составе касторовое гидрогенизированное масло и микрокристаллический воск, что обеспечивает

глубокое проникновение активного компонента в кожу. Эта форма МПА может успешно применяться у детей старшего возраста при хроническом процессе, выраженной инфильтрации, лихенизации [13, 33].

### Эффективность и безопасность: результаты клинических исследований

По данным многочисленных сравнительных и двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований, 0,1% МПА продемонстрировал высокую эффективность в терапии атопического дерматита у пациентов с 2-месячного возраста [27]. При этом было показано, что эффективность препарата не зависела от возраста [26, 34, 35]. Масштабные исследования с участием детей и взрослых, проведенные с применением 0,1% МПА в форме крема, мази или жирной мази в течение 1 нед, показали полное или значительное купирование объективных (эритема, шелушение, лихенификация) и субъективных (зуд, жжение, боль) симптомов [31]. При более длительном применении (до 3 нед) эффективность МПА в отношении объективных и субъективных симптомов атопического дерматита достигала 90% и была сравнима с эффектами предникарбата и бетаметазона валерата в аналогичных формах [31].

Для педиатров и родителей пациентов профиль безопасности является определяющим при выборе препарата с высокой активностью из числа местных ГКС. Результаты проведенных исследований у животных, здоровых добровольцев и пациентов свидетельствуют о низком риске побочных эффектов при применении МПА в сравнении с другими ГКС этого же класса активности. Известно, что при длительной терапии местными ГКС одним из побочных эффектов является атрофия кожи — истончение кожи и появление телеангиэктазий. МПА характеризуется более низким атрофогенным потенциалом в сравнении с бетаметазона валератом в форме крема и мази [27, 36]. Так, среди более 1900 наблюдений применения МПА в клинических исследованиях видимые признаки атрофии отмечались только в 2 случаях [3]. Применение МПА 0,1% крема и жирной мази у 20 здоровых добровольцев 1 раз в день в течение 5 сут/нед в сравнении бетаметазоном валератом в форме крема 2 раза/сут и плацебо не вызывало уменьшения толщины кожи. Напротив, при применении крема бетаметазона валерата толщина кожи уменьшалась значительно, появлялось большее количество телеангиэктазий [3, 27].

Риск системных побочных эффектов у МПА низкий, что обусловлено быстрым началом действия и инактивацией после абсорбции. Использование 0,1% мази МПА в течение 3 мес не приводило к возникновению таких системных побочных эффектов, как гипергликемия, лейкоцитоз и гипертензия [27]. Не было отмечено изменений уровня кортизола в плазме после 8 сут применения 40 г 0,1% МПА на 60% поверхности тела у 100 здоровых добровольцев [27, 28], а в другом исследовании — при ежедневном нанесении в течение 7 сут 0,1% мази МПА на 5–20% поверхности тела детей старше 4 мес [27]. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [27, 28, 36]. Учитывая более высокую абсорбцию лекарственных препаратов у детей из-за особенностей строения их кожных покровов, отсутствие влияния МПА на уровень эндогенного кортизола представляется очень важным. Считается, что все вышеупомянутые критерии безопасности могут относиться только к оригинальному МПА [37]. Добавление в некоторые местные ГКС мочевины и керамидов изучено недоста-

точно и, как полагают некоторые авторы, может влиять на профиль безопасности МПА [37].

Проведенные двойные слепые клинические исследования показали эффективность эмолентов для профилактики дебюта атопического дерматита у детей из группы риска по развитию аллергии [27]. Однако при появлении признаков атопического дерматита применение монотерапии эмолентами неэффективно, плохо переносится, может привести к распространению кожного процесса и присоединению вторичной инфекции [27]. Для успешной терапии и предупреждения осложнений при выявлении первых симптомов атопического дерматита необходимо обязательное применение местных противовоспалительных препаратов, содержащих ГКС или ингибиторы кальциневрина [8]. Выбор препарата осуществляется в зависимости от выраженности проявлений, возраста пациента и локализации воспалительного процесса [8].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными задачами педиатра являются ранняя диагностика признаков аллергического поражения кожи, своевременное назначение адекватной наружной противовоспалительной терапии, борьба со стероидофобией у родителей пациентов. Применение местных ГКС с высоким терапевтическим индексом позволяет быстро достичь ремиссии заболевания, предотвратить формирование хронического процесса, уменьшить риск последующих обострений, значительно улучшить качество жизни пациентов и их родителей.

МПА — уникальный препарат с высоким профилем безопасности, доказанной эффективностью, одобренный для применения у детей уже с 4-месячного возраста. Разнообразие лекарственных форм, длительный противовоспалительный эффект обеспечивают возможность нанесения препарата один раз в день, значительно улучшают приверженность терапии и открывают новые возможности в лечении острых и хронических воспалительных заболеваний кожи у детей.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Лео Фарма».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):508–515. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03942.x.
- Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract*. 2006;60(1):85–92. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x.
- Клинические рекомендации «Себорейный дерматит у детей» [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii «Seboreynyy dermatit u detey» [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.)] Доступно по: <https://kiberis.ru/?p=50254>. Ссылка активна на 12.06.2019.
- Мачарадзе Д.Ш., Цинцадзе Н.Н. Солнечная крапивница и другие фотодерматозы // Медицинский совет. — 2011. — № 5–6. — 30–34. [Macharadze DS, Tsintsadze NN. Solar urticaria and other photodermatitis. *Meditsinskiy sovet*. 2011; (5–6):30–34. (In Russ.)]
- Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А., и др. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолона ацепоната в наружной терапии атопического дерматита у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 6. — С. 520–526. [Levina YuG, Alekseeva AA, Vishneva EA, et al. The role of topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate

### FINANCING SOURCE

The article has been funded by LEO Pharma.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс»; ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис групп», АО «Санофи-Пастер», «Глаксо», ООО «ЭббВи», АО «ПРОГРЕСС», АО «Бионорика», ООО «Такеда», ООО «Пьер Фабр», ООО «Майлан Фарма».

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group JSC, Sanofi Pasteur JSC, Glaxo, AbbVie LLC, PROGRESS JSC, Bionorica JSC, Takeda LLC, Pierre Fabre LLC, Mylan Pharma LLC.

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

### ORCID

**Ю. Г. Левина**

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

**Л. С. Намазова-Баранова**

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

**К. Е. Эфендиева**

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

**А. А. Алексеева**

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

**Е. А. Вишнёва**

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**В. Г. Калугина**

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

**П. С. Аримова**

<https://orcid.org/0000-0003-0867-7342>

in external therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):520–526. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i6.1836.

6. *Аллергология и иммунология* (Клинические рекомендации для педиатров). / Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. 3-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с. [Allergologiya i immunologiya dlja pediatrov (Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov). Ed by AA Baranov, RM Haitov. 3th ed. revised and updated. Moscow: Sojuz pediatrov Rossii; 2011. 256 p. (In Russ.)]

7. Miller JA, Munro DD. Topical Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1980;19(2):119–134. doi: 10.2165/00003495-198019020-00004.

8. Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации «Атопический дерматит у детей» [интернет]. — М., 2016. [Soyuz pediatrov Rossii; Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Klinicheskiye rekomendatsii «Atopicheskiy dermatit u detey» [Internet]. Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf). Ссылка активна на 12.06.2019.

9. Аллергия у детей: от теории — к практике. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detej: ot teorii — k praktike. Series: Sovremennaja pediatrija: ot teorii — k praktike. Ed by LS Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
10. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
11. European Dermatology Forum. *EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)*. Part I [cited 2018 January 24]. Available from: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>.
12. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике // *Практическая медицина*. — 2014. — № 9. — С. 94–102. [Batyrsina SV. Glucocorticoids for topical application in the modern treatment of inflammatory dermatoses in pediatric practice. *Practical medicine*. 2014;(9):94–102. (In Russ).]
13. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А., и др. Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 5. — С. 52–58. [Levina YuG, Alekseeva AA, Vishneva EA, et al. Peculiarities of external therapy of atopic dermatitis in children: role of methylprednisolone aceponate. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):52–58. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i5.1165.
14. Ломоносов К.М., Игнатъев Д.В. Топические стероиды в лечении дерматозов с выраженным гиперкератозом // *Consilium medicum. Дерматология*. — 2009. — № 2. — С. 3–8. [Lomonosov KM, Ignatyev DV. Topicheskiye steroidy v lechenii dermatozov s vyrazhennym giperkeratozom. *Consilium medicum. Dermatology*. 2009;(2):3–8. (In Russ).]
15. Волкова Е.Н., Ланге Д.А., Родина Ю.А., Тарасова М.В. Метилпреднизолона ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2010. — Т. 8. — № 5. — С. 97–102. [Volkova EN, Lange DA, Rodina luA, Tarasova MV. The use of methylprednisolone aceponate in the combined treatment of chronic dermatoses: analysis of erroneous applications. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;8(5):97–102. (In Russ).]
16. Luger TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
17. Muller SM, Tomaschett D, Euler S, et al. Topical corticosteroid concerns in dermatological outpatients: a cross-sectional and interventional study. *Dermatology*. 2016;232(4):444–452. doi: 10.1159/000446068.
18. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
19. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):931–936. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x.
20. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):549–553. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01357.x.
21. Cork MJ, Britton J, Butler L, et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):582–589. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05595.x.
22. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic eczema in Korea. *Ann Dermatol*. 2015;27(5):499–506. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.499.
23. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis — all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:19–24. doi: 10.1111/bjd.12957.
24. Long CC, Mills C, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):293–296. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02077.x.
25. Bewley A. Changing the way we advise patients on use of topical steroids. *Prescriber*. 2009;20(7):42–48. doi: 10.1002/psb.495.
26. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Шимановский Н.Л. Опыт применения адвантана в лечении атопического дерматита у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2000. — Т. 79. — № 5. — С. 18. [Korotky NG, Taganov AV, Shimanovskiy NL. Experience of Advantan usage in treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2000;79(5):18. (In Russ).]
27. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
28. Luger TA, Loske KD, Elsner P, et al. [Topical skin therapy with glucocorticoids — therapeutic index. (In German).] *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004; 2(7):629–634. doi: 10.1046/j.1439-0353.2004.03626.x.
29. Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 6:9–13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x.
30. Meffert H, Schuppler J. Methylprednisolone aceponate lotion for treatment of acute eczema. *Zeitschrift fur Hautkrankheiten*. 1999;74:88–94.
31. Haria M, Balfour JA. Methylprednisolone aceponate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the topical treatment of eczema. *Clin Immunother*. 1995;3(3):241–253. doi: 10.1007/bf03259059.
32. *Основы клинической иммунологии и аллергологии: уч. пособие*. / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Л.В. Ганковской, Р.Я. Мешковой. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 152 с. [Osnovy klinicheskoy immunologii i allergologii: uch. posobiye. Ed. by LS Namazova-Baranova, LV Gankovskaya, RYa Meshkova. Moscow: Pediatr; 2016. 152 p. (In Russ).]
33. Белоусова Т.А. Наружная терапия аллергического дерматита и экземы // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2008. — № 2. — С. 97–103. [Belousova TA. The external therapy of allergic dermatitis and eczema. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008;(2):97–103. (In Russ).]
34. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2007;62(2):184–189. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01269.x.
35. Proksch E, Foelster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006;43(3):159–169. doi: 10.1016/j.jjdermsci.2006.06.003.
36. Mirshahpanah P, Docke WD, Merbold U, et al. Superior nuclear receptor selectivity and therapeutic index of methylprednisolone aceponate versus mometasone furoate. *Exp Dermatol*. 2007;16(9):753–761. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00597.x.
37. Романюк Ф.П. Взгляд педиатра на лечение атопического дерматита с применением метилпреднизолона // *Медицинский совет*. — 2019. — № 17. — С. 208–216. [Romaniuk FP. Pediatrician's view on the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone. *Medical Council*. 2019;(17):208–216. (In Russ).]

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, А.А. Савелова<sup>3</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.В. Федоров<sup>1</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, В. Ахмад<sup>4</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

## Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии atopического фенотипа у детей

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 08.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

386

Эпидермальный барьер является одной из важнейших структур кожи, которая отвечает за защитную функцию, обеспечивая постоянство внутренней среды организма за счет избирательного транспорта ионов и молекул и регуляции уровня трансэпидермальной потери воды. Биохимическую основу эпидермального барьера составляют сложные, интегрированные и сбалансированные молекулярные процессы, приводящие к гибели кератиноцитов путем их терминальной дифференцировки с заменой плазматической мембраны жестким нерастворимым макромолекулярным роговым слоем. Филаггрин и белки плотных соединений (tight junctions, TJs) являются важными структурными компонентами эпидермального барьера. Филаггрин после гидролиза способствует поддержанию pH, сохранению воды и защите кожи от микробных агентов. В свою очередь, белки TJ с активной экспрессией регулируют проницаемость эпидермиса, обеспечивая создание барьера к антигенам внешней среды.

**Ключевые слова:** дети, эпидермальный барьер, TJs, трансэпидермальная потеря воды, кератиноциты, филаггрин, роговой слой, липидные пластины, трансмембранные белки, pH кожи, транскутанная IgE-сенситизация.

**(Для цитирования:** Мурашкин Н. Н., Савелова А. А., Иванов Р. А., Федоров Д. В., Опрятин Л. А., Ахмад В. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии atopического фенотипа у детей. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 386–392. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2064)

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Alena A. Savelova<sup>3</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Dmitri V. Fedorov<sup>1</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Wasel Ahmad<sup>4</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nal'chik, Russian Federation

## Modern View on the Role of Epidermal Barrier in Atopic Phenotype Development in Children

Epidermal barrier is one of the most important structures of the skin, it performs protective function, ensure internal environment constancy by selective ions and molecules transport and by transepidermal water loss regulation. The biochemical basis of the epidermal barrier consists of complex, integrated and balanced molecular processes leading to keratinocytes death due to terminal differentiation and plasma membrane replacement with horny insoluble macromolecular stratum corneum. Filaggrin and tight junctions (TJs) proteins are important structural components of the epidermal barrier. Filaggrin, after hydrolysis, maintains pH level, preserves water, protects the skin from microbial agents. Whereas TJs proteins with active expression regulate epidermis permeability and create the barrier for exterior antigens.

**Key words:** children, epidermal barrier, TJs, transepidermal water loss, keratinocytes, filaggrin, stratum corneum, lipid plates, transmembrane proteins, skin pH, transcutaneous IgE-sensitization.

**(For citation:** Murashkin Nikolay N., Savelova Alena A., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitri V., Opryatin Leonid A., Ahmad Wasel. Modern View on the Role of Epidermal Barrier in Atopic Phenotype Development in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 386–392. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2064)

## ВВЕДЕНИЕ

Ключевой функцией эпидермиса является формирование физиологического барьера между организмом и окружающей средой. Нарушение эпидермального барьера облегчает проникновение внешних антигенов, что сопровождается воспалением кожи. Более того, взаимодействие внешних антигенов с иммунными клетками организма человека может привести к системным иммунным реакциям. В частности, таким образом объясняется связь между дисфункцией кожного барьера и высоким риском развития аллергических заболеваний, включая атопический дерматит (АтД), астму, пищевую аллергию и аллергический ринит (гипотеза «снаружи внутрь»). Постоянное воспаление кожи, в свою очередь, усиливает дисфункцию кожного барьера, подтверждая, таким образом, существование взаимосвязи между эпидермальным барьером и иммунитетом кожи [1].

АтД является мультифакториальным и широко распространенным воспалительным заболеванием кожи. Результаты многочисленных исследований, полученных как в экспериментальных условиях на животных, так и в клинических — у пациентов с АтД, очевидным образом демонстрируют первичную патогенетическую роль изменений эпидермального барьера при АтД. Однако атопическая сенсibilизация не является единственным фактором риска развития АтД у детей и взрослых. Атопические проявления могут сохраняться в течение нескольких лет, а затем исчезать со временем. У детей с атопией, подростков и взрослых в связи с нарушением функций эпидермального барьера, приводящим к повышенной транскутанной сенсibilизации к антигенам, возможно формирование пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы — феномена, называемого «атопическим маршем» [2].

Клинические проявления АтД и развитие атопического марша зависят как от генетических факторов, так и от факторов окружающей среды [3]. Действительно, сенсibilизация иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) E к пищевым или аэрогенным аллергенам является кофактором прогрессирования атопического марша у пациентов с АтД [4]. Более того, известно, что риск развития бронхиальной астмы ассоциирован как с клинической выраженностью сенсibilизации IgE, так и с тяжестью течения АтД [4, 5]. По-видимому, транскутанная IgE-сенсibilизация может предшествовать сенсibilизации дыхательных путей, развитию аллергических заболеваний, включая пищевую аллергию, тогда как IgE-ассоциированный АтД может представлять собой первую стадию атопического марша [4].

В этой связи очевидно, что поддержание барьерной функции кожи важно не только для эффективного лечения аллергических заболеваний, но и для предотвращения их хронического течения.

Кожный барьер у детей первых лет жизни сформирован не до конца, его зрелость прямо пропорциональна гестационному возрасту [4]. Роговой слой у новорожденных в отличие от взрослых состоит из 2–3 слоев ороговевшего эпителия. Зернистый слой тоньше, в клетках отсутствует кератин [4]. Барьерная функция кожи в значительной степени зависит от рогового слоя, который формируется в ходе строго регулируемых процессов дифференцировки кератиноцитов, называемых кератинизацией [4]. Кератинизация достигается с помощью кератиноцитов, проходящих через четыре клеточных слоя эпидермиса — базальный, шиповатый, зернистый и роговой. В роговом слое кератиноциты начинают продуцировать мембранно-ограниченные гранулы — кератогиали-

новые гранулы и пластинчатые тела. Кератогиалиновые гранулы содержат внутриклеточные компоненты рогового слоя (такие как филаггрин, лорикрин и кератиновые филаменты), тогда как пластинчатые тела содержат внеклеточные компоненты (такие как липиды, корнеодесмозин и калликреины). В роговом слое кератиноциты в процессе дифференцировки теряют ядро и изменяют свою форму, а вместо цитоплазматической мембраны формируется белково-липидный конверт. Пластинчатые тела секретируются в межклеточное пространство корнеоцитов при переходе от зернистого слоя к роговому, где их содержимое выделяется и скрепляет клетки между собой: такая структура часто описывается как «кирпичи» (корнеоциты) и «цемент» (межклеточные липиды) [5].

Естественный увлажняющий фактор может играть важную роль в регулировании ключевых биохимических процессов в эпидермальном барьере кожи, включая протеазную активность, барьерную проницаемость, кожную антимикробную защиту и поддержание pH кожи. При рождении поверхность кожи новорожденных имеет характерный нейтральный или щелочной pH — 6,2–7,5, что ассоциировано с относительной незрелостью механизмов подавления роста патогенных микроорганизмов и высоким уровнем трансэпидермальной потери воды [6, 7]. Защитная функция эпидермального барьера достигается за счет поддержания внутриклеточного гомеостаза, уровня гидратации кожи, избирательного транспорта химических веществ и молекул, а также за счет препятствия проникновению патогенных микроорганизмов, что обусловлено сложными взаимосвязями между структурными компонентами эпидермального барьера, таких как роговой слой, TJ-барьер, или плотные контакты (tight junctions, TJs), и сетью клеток Лангерганса.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

### Роговой слой

Биохимическую основу эпидермального барьера составляют сложные, интегрированные и сбалансированные молекулярные процессы, приводящие к гибели кератиноцитов путем их терминальной дифференцировки с заменой плазматической мембраны жестким нерастворимым макромолекулярным роговым слоем. Начальные этапы формирования рогового слоя происходят путем последовательной экспрессии основных белковых веществ. Структурные белки широко шиты трансглутаминазами и являются основой для слоя липидов, ковалентно связанных с внеклеточной поверхностью кератиноцитов, образующих, тем самым, внешнюю липидную оболочку. Белки, образующие роговой слой, могут подвергаться усиленной дифференцировке в ответ на повреждение или в результате воздействия факторов окружающей среды, чтобы компенсировать и поддерживать барьерный эффект [8].

Неактивный предшественник филаггрина — профилаггрин — представляет собой большой сложный фосфорилированный полипептид, который является основным компонентом гранул кератогиалина F, видимых в зернистом слое клеток эпидермиса [8, 9]. При формировании рогового конверта корнеоцитов профилаггрин дефосфорилируется и протеолитически расщепляется сериновыми протеазами, что приводит к образованию множества копий функциональных единиц филаггрина.

После расщепления освобожденный филаггрин связывается с кератиновым цитоскелетом и разрушается, в результате чего уплощенная чешуйка ориентируется параллельно внешней поверхности эпидермиса.

Расщепленный домен профилаггина проникает в ядро и играет дополнительную роль в регуляции терминальной дифференцировки [9]. Впоследствии в роговом слое пептид филаггина постепенно разлагается ферментами посттрансляционной модификации (включая изоформы пептидиларгининдеминазы 1 и 3) в пул гидрофильных аминокислот, включая урокаиновую кислоту, пирролидонкарбоновую кислоту и аланин [9]. При снижении уровня гидратации рогового слоя гидролиз филаггина происходит в гигроскопичных аминокислотах, на этот процесс влияют такие факторы, как возраст, ультрафиолетовое излучение В, относительная влажность и гипоксия [10].

В межклеточном пространстве в основном содержатся такие гигроскопичные аминокислоты, как аргинин, глутамин и гистидин. Пул этих аминокислот, их метаболитов и различных ионов представляет собой естественный увлажняющий фактор (англ. natural moisturizing factors, NMF), который ответственен за формирование рогового слоя, установление pH и поддержание уровня гидратации для синтеза урокаиновой кислоты (urocainic acid, UCA) в ее цис- и трансформам, которые оказывают ингибирующее действие на рост *Staphylococcus aureus* [11–13]. В свою очередь, трансэпидермальная потеря воды у новорожденных в значительной мере определяется целостностью эпидермального барьера, а также анатомической областью, гестационным возрастом, влажностью окружающей среды [13, 14]. В связи с тем, что у новорожденного активность эккринных потовых желез низкая, у доношенных новорожденных трансэпидермальная потеря воды ниже, чем у взрослых [15]. У недоношенных детей степень трансэпидермальной потери воды обратно пропорциональна гестационному возрасту [16].

Снижение экспрессии филаггина в результате мутаций в гене филаггина (*FLG*) было описано у больных с вульгарным ихтиозом и АтД [17]. Эти мутации ассоциированы с высоким риском раннего начала бронхиальной астмы, пищевой аллергии, повышения уровня IgE в сыворотке крови и сохранения АтД в зрелом возрасте [18]. Кроме того, показана ассоциация мутации в гене филаггина при АтД с IgE-опосредованной аллергией на арахис, что указывает на повышенную проницаемость кожи и ее высокую чувствительность к воздействию аллергенов при патологических вариантах этого гена [18]. Десквамация является важной частью поддержания внутренней среды рогового слоя эпидермиса и процессов дифференцировки кератиноцитов; в основном десквамация регулируется протеолитическими пептидазами, связанными с калликреином (kallikrein, KLK) — KLK5, KLK7, KLK14 [19]. Их активность увеличивается при повышении pH в роговом слое, также она регулируется набором ингибиторов протеаз, включающих в себя лимфоцитоплазматический ингибитор сериновой протеазы Kazal типа 5 (LEKTI), кодируемый геном ингибитора сериновой протеазы Kazal типа 5 (*SPINK5*) [20]. KLK и LEKTI хранятся в пластинчатых телах и выделяются в межклеточное пространство на границе раздела рогового и зернистого слоев [8].

Адгезия корнеоцитов зависит от аппарата десмосомы — корнеодесмосомы. Десмосома состоит из трех белков — десмосомного кадгерина, белков броненосца и плакинов. В корнеодесмосоме десмоглеин 1 и десмоколлин 1 (семейство кадгеринов) взаимодействуют с плакоглобином и плакофилинами (белками броненосца), которые прикрепляются к энвоплакину и периплакину [21]. Корнеодесмосин является еще одним важным ком-

понентом корнеодесмосомной адгезии, который хранится в пластинчатых телах и секретируется в межклеточное пространство рогового слоя, где взаимодействует с белками кадгерина [22].

Дисфункция корнеодесмосом, как правило, вызывает патологическое усиление процесса десквамации корнеоцитов, что приводит к образованию дефектов эпидермального барьера и тем самым увеличивает предрасположенность кожи к воспалительным процессам [21]. Показано также, что гомозиготная мутация десмоглеина 1 приводит к эритродермии, сопровождающейся ладонно-подошвенной кератодермией, гипотрихозом и высоким уровнем IgE (Erythroderma, congenital, with Palmoplantar Keratoderma, Hypotrichosis, and hyper-IgE, EPKHE, также известной как SAM-синдром — Severe dermatitis, multiple Allergies, and Metabolic wasting syndrome — тяжелый дерматит, множественная аллергия и метаболическое истощение) [23]. Важно отметить, что пациенты с EPKHE часто имеют множественные пищевые аллергии [23, 24], тогда как гомозиготная мутация гена корнеодесмосина приводит к развитию пилинг-синдрома типа 1, который характеризуется дерматитом, сильным зудом, пищевой аллергией, частыми приступами ангионевротического отека и крапивницы, астмой и повышенным сывороточным уровнем IgE [24].

#### Межклеточные липидные пластины

Межклеточные липиды также являются неотъемлемым компонентом эпидермального барьера, в состав которых входят керамиды, свободные жирные кислоты и холестерин. Выделение межклеточных липидов во внеклеточное пространство происходит при переходе пластинчатых тел из зернистого слоя в роговой. Наиболее значимым для формирования рогового конверта эпидермиса является омега-гидроксицерамид, который покрывает поверхность корнеоцитов [3, 25]. Соседние липидные пласты сшиваются друг с другом, используя этот церамид в качестве основы [25]. Возникновение дефектов в ферментах, регулирующих синтез керамидов, приводит к дефектам структуры эпидермального барьера, в результате чего развиваются такие кожные заболевания, как ламеллярный ихтиоз и АтД [25]. 12R-липоксигеназы (кодируемые в гене *ALOX12B*) и эпидермальные липоксигеназы 3 (кодируемые в гене *ALOXE3*) необходимы для образования омега-гидроксицерамида. Нарушение синтеза и структуры этих белков приводит к развитию врожденного ихтиоза (ARCI2 и ARCI3 соответственно) [25].

Трансмембранный транспорт пластинчатых тел осуществляется с помощью транспортера липидов ABCA12 [26]. Мутации гена этого белка приводят к тяжелому врожденному ихтиозу, известному как ихтиоз Арлекина, что указывает на участие пластинчатых тел в процессах ороговения эпидермиса. Также был идентифицирован трансмембранный белок 79/маттрин (Tmem79/Matt), который участвует в секреции содержимого пластинчатого тела [27, 28]. Так, при дефиците Tmem79 у мышей наблюдалось развитие спонтанного дерматита с высоким уровнем сывороточного IgE, который напоминает проявления АтД у человека [28]. Кроме того, S. Saunders и соавт. показали, что мутация гена *TMEM79* имеет небольшую, но значимую ассоциацию с АтД [28]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что нарушения функций пластинчатого тела, связанные с образованием дефектов межклеточного липидного слоя, приводят к нарушению эпидермального барьера у некоторых пациентов с АтД.

### Иммунологический барьер

Эпидермальный барьер содержит все типы иммунных клеток [29]. Атопические заболевания имеют общий патогенез, который опосредован сдвигом иммунного ответа преимущественно в сторону избыточного образования Т-хелперов 2-го типа (Th2) и индукции ими провоспалительных цитокинов. АтД, пищевая аллергия, аллергический ринит и астма являются частыми коморбидными состояниями у детей, что связано, вероятнее всего, с их общей иммунопатофизиологией [29]. Th2-опосредованный иммунный ответ характеризуется сдвигом в сторону увеличения синтеза и высвобождения таких цитокинов, как интерлейкины (interleukin, IL) 4, 5 и 13, которые высвобождают провоспалительные цитокины из тучных клеток и эозинофилов и переключают продукцию В-клетками иммуноглобулинов преимущественно класса Е [29]. IgE связываются с высокоаффинными рецепторами — FcεR1 — на тучных клетках и базофилах [29]. Последующее воздействие аллергена будет приводить к высвобождению медиаторов воспаления с развитием аллергических симптомов.

Важную роль в обеспечении врожденного иммунитета играют трансмембранные белки TLR (toll-like receptors), способные распознавать патогенассоциированные молекулярные структуры (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMP). TLR 1, 2, 4–6, 10 отвечают за распознавание PAMP на клеточной поверхности, TLR 3, 7–9 — в эндосомах [30]. TLR также участвуют в распознавании эндогенных лигандов в ответ на повреждение тканей, способствуя тем самым поддержанию эпидермального барьера [31]. TLR экспрессируют дендритные клетки, натуральные киллеры и макрофаги, а также Т- и В-лимфоциты. Активация TLR запускает

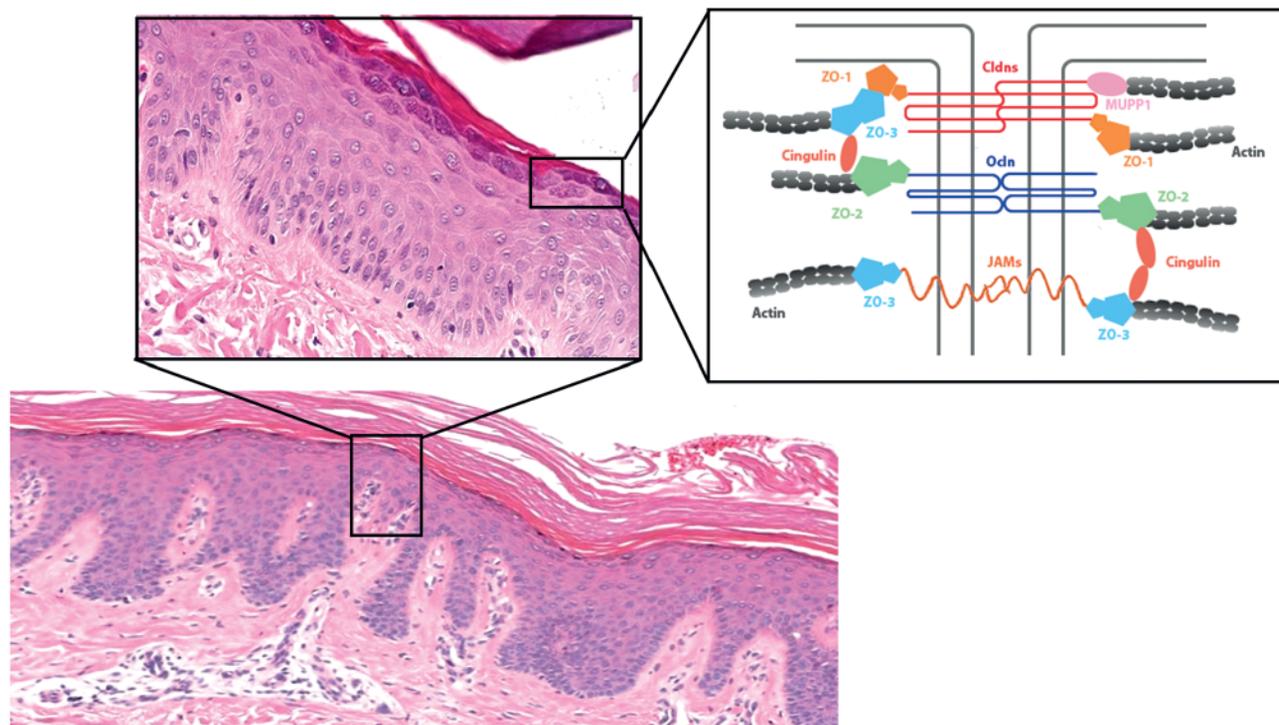
высвобождение провоспалительных цитокинов, а следовательно, модулирует иммунный ответ против патогенных агентов [30].

Участником патогенеза АтД также является семейство мембранных белков NLR (NOD-подобные рецепторы): NODs (белок, содержащий нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации), NLRPs (белок NOD-подобного рецептора) и IPAF (фактор, активирующий протеазу льда) [32]. Внутриклеточные NOD-рецепторы реагируют на разнообразные микробные продукты [33]. NOD1 (также известный как CARD4 — домен активации и рекрутирования каспазы 4) избирательно реагирует на граммотрицательные бактерии, а NOD2 распознает фрагмент пептидогликана клеточной стенки (мурамилпептид), общий для всех бактерий [33, 34]. Особого внимания заслуживает факт того, что некоторые варианты гена *NOD1* ассоциированы с относительно высоким уровнем IgE у пациентов с АтД и являются важным индикатором предрасположенности к атопии [34–37]. Изменения нуклеотидной последовательности гена *NOD2*, которые могут привести к патологическим изменениям функции иммунной системы, связаны не только с аутоиммунными заболеваниями, но и с АтД [37–39].

### Белки плотных соединений (TJs)

TJs представляют собой межклеточные соединения, которые присутствуют в простом многослойном эпителии, а также в эндотелии [40]. Они состоят из трансмембранных белков (белков семейства клаудинов, Cldn), TJ-ассоциированных белков (например, окклюдин — Occludin, соединительные молекулы адгезии — JAMs), а также белков-бляшек TJ (например, белки 1–3 zonula occludens — ZO, MUPP-1 и цингулин), которые связаны с актиновым филаментом цитоскелета (рис.) [40].

Рис. Ультраструктура TJ-барьера  
Fig. TJ-barrier ultrastructure



Примечание. Источник: Н.Н. Мурашкин и соавт., 2019.  
Note. Source: N.N. Murashkin et al., 2019.

TJs с активной экспрессией регулируют проницаемость эпидермиса для антигенов внешней среды, контролируя также межклеточный поток гормонов, цитокинов и электролитов [41]. Проницаемость напрямую зависит от размера и ионной специфичности TJs [41]. TJs образованы комплексом трансмембранных и внутриклеточных белков, которые находятся в зернистом слое эпидермиса, их экспрессия значительно увеличивается после повреждения, они также необходимы для дифференцировки эпидермальных клеток [42]. При заболеваниях, связанных с гиперпролиферацией кератиноцитов, таких как псориаз, вульгарный ихтиоз, TJs обнаруживают и в более глубоких слоях эпидермиса.

К. Turkseп и соавт. выявили высокий уровень трансэпидермальной потери воды у клаудин 1-дефицитных мышей, что в свою очередь приводило к значительной потере веса и патологическим изменениям в печени, следствием которых во всех случаях стала смерть животных. При этом у этих мышей не было обнаружено структурных нарушений эпидермального барьера [41]. Сходное клиническое состояние при дефиците клаудина 1 было описано у новорожденных с врожденной формой ихтиоза, склероза, холангита [41]. Белки TJs также играют важную роль в проникновении некоторых вирусов (например, простого герпеса) и бактерий, которые используют клаудин 1 в качестве рецепторов для слияния с клеткой-хозяина либо модулируют структуру TJs, активируя сигналы или даже напрямую подключаясь к ним, что приводит к их частичному разрыву [42]. Экспрессия белков TJ-барьера быстро увеличивается за счет активации Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) [43]. Стоит отметить, что в коже пациентов с АтД происходит значительное снижение экспрессии клаудина 1, но не снижение клаудина 4 [44]. Также снижение уровня клаудина 1 повышает риск заражения вирусом герпеса 1-го типа у лиц с АтД [45]. По всей видимости, имеется корреляция между экспрессией клаудина 1 и уровнем маркеров иммунного ответа Th2-типа [45], что доказывает наличие влияния белков TJs на потенциальные аллергены окружающей среды.

В дополнение к роговому слою белки TJs необходимы для поддержания структурной целостности эпидермального барьера, в зернистом слое они выступают в роли барьера для воды и растворенных в ней веществ [40]. У пациентов с АтД экспрессия клаудина 1 снижается даже в участках неповрежденной кожи [40]. Сообщается также о связи вариантов гена клаудина 1 (*CLDN1*) с риском развития АтД [41]. Эти наблюдения позволяют предположить, что дефекты TJs способствуют дисфункции эпидермального барьера, наблюдаемого у пациентов с АтД. Большая часть кожи покрыта роговым слоем, предполагается, что TJs выступают как вторая линия защиты от внешних патогенов. Однако TJ-барьер является основной барьерной структурой в придатках кожи, таких как волосяные фолликулы и потовые железы. Действительно, хорошо известно, что через волосяные фолликулы в кожу и системный кровоток могут проникать различные лекарства и химикаты. Типичным осложнением АтД является возникновение/обострение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса или контагиозного моллюска, которые попадают в организм через придатки кожи, которые в данном случае рассматриваются как «дыры» (наименее защищенные участки) эпидермального барьера [40, 41].

#### **ПОДДЕРЖАНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА С ПОМОЩЬЮ УВЛАЖНЯЮЩИХ СРЕДСТВ**

Важной частью лечения АтД является постоянное (или по мере потребности) использование эмолентов с целью

уменьшения тяжести течения заболевания, увеличения продолжительности ремиссии и предупреждения эпизодов обострения. Применение эмолентов необходимо для устранения ксероза кожи и восстановления нормальной структуры и функции эпидермального барьера. В настоящее время доступно множество различных форм наружных увлажняющих средств, представленных в виде кремов, бальзамов, масел для ванн, мазей, лосьонов, гелей и аэрозолей.

Комплекс увлажняющих средств XeraCalm A.D. (AVENE, Франция) — это первое релипидирующее средство с противовоспалительным и противозудным действием. Активным ингредиентом увлажняющего средства является I-modulia, полученный из термальных вод и оказывающий мощное прямое воздействие на зуд и воспаление [45]. Увлажняющее средство применяется не только при АтД, но и при псориазе, крапивнице, ихтиозе, а также при синильном зуде. В линейку входят два средства для ухода — крем и бальзам для лица и тела. Крем подходит для умеренно сухой и атопичной кожи, бальзам — для чрезмерно сухой и атопичной кожи. Кроме того, используется очищающее липидовосполняющее масло (восстанавливает структуру эпидермального барьера за счет восполнения керамидов из внешней среды) для душа или ванной. Все средства могут быть использованы как в период обострения, так и период ремиссии АтД. Исследования I-modullia показали высокую активность этого ингредиента в аспекте влияния на механизмы иммунного ответа, активацию кератиноцитов, а также в уменьшении выраженности зуда как при АтД [45], так и при других иммуновоспалительных заболеваниях [45] и снижении риска вторичного инфицирования [45].

Уникальный набор ингредиентов данного средства полностью исключает содержание консервантов. Такой состав был достигнут в результате использования производителем концепции «стерильной косметики», в рамках которой весь цикл производства происходит в асептических условиях. Также эта группа эмолентов прошла многоуровневую клиническую программу изучения переносимости при нанесении как на нормальную кожу, так и на кожу с экспериментально индуцированным повреждением в условиях благоприятствующих появлению реакций переносимости [46]. Продукцию тестировали также на коже тела и лица, причем особое внимание уделялось переносимости при нанесении на кожу вокруг глаз [46]. Сенсibilизацию проверяли в рамках пробы по многократному нанесению на открытые участки кожи половины лица (Repeated Open Application Test, ROAT) и кожи, лишенной эпидермиса (в качестве модели поврежденной кожи) [46], а также в рамках многократной кожной аллергической пробы у человека (Human Repeat Insult Patch Test, HRIPT) [46]. В результате исследования были получены положительные данные о переносимости на здоровой коже и на экспериментальной модели поврежденной кожи при нормальных условиях применения; оценку безопасности и эффективности провели на коже пациентов с АтД. Всего в программе клинических исследований приняло участие 1288 пациентов (в том числе 650 пациентов с АтД) [46].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В патогенезе АтД изменения эпидермального барьера играют ключевую роль, обуславливая взаимосвязь патологической стимуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Изменения структурных белков кожного барьера связаны не только с АтД, но и с атопической астмой, аллергическим ринитом и пищевой аллергией, что подчеркивает важность транскутанной

сенсibilизации как исходного аллергического каскада иммунологических реакций, приводящих к атопическому маршу. Простой и прямой подход к предотвращению или контролю данного патологического состояния заключается в постоянном поддержании целостности эпидермального барьера, что во многом достигается благодаря использованию инновационных формул современных эмоленгов. Знание молекулярного строения и функций эпидермального барьера позволяет нам глубже понять механизм развития патологических реакций и разработать способы их предотвращения.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Пьер Фабр».

#### FINANCING SOURCE

The article has been supported by Pierre Fabre LLC.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

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

#### ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

**А. А. Савелова**

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

**Р. А. Иванов**

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

**Д. В. Федоров**

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

**Л. А. Опрятин**

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

**В. Ахмад**

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elias PM, Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Inv Derm.* 2008;128(5):1067–1070. doi: 10.1038/jid.2008.88.
2. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2006;61(8):969–987. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
3. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):24–34. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.037.
4. Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol.* 2015;27(6):269–280. doi: 10.1093/intimm/dxv013.
5. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
6. Lund CH, Kuller J, Lane AT, et al. Neonatal skin care: evaluation of the AWHONN/NANN research-based practice project on knowledge and skin care practices. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses/National Association of Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2001;30(1):30–40. doi: 10.1177/088421701129003842.
7. Lund CH, Osborne JW, Kuller J, et al. Neonatal skin care: clinical outcomes of the AWHONN/NANN evidence-based clinical practice guideline. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses and the National Association of Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2001;30(1):41–51. doi: 10.1177/088421701129003851.
8. Zhao LP, Di Z, Zhang L, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):572–577. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x.
9. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):689–693. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.002.
10. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:43–48. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1005.x.
11. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):792–799. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.
12. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015.
13. Hammarlund K, Sedin G, Stromberg B. Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and postnatal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72(5):721–728. doi: 10.1111/j.1651-2227.1983.tb09801.x.
14. Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. Wiley-Blackwell; 2011.
15. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD004210. doi: 10.1002/14651858.CD004210.pub4.
16. Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes E, Zaenglein A. *Neonatal and Infant Dermatology*. Elsevier Inc; 2015. 752 p.
17. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):472–478. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
18. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
19. Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell.* 2007;18(9):3607–3619. doi: 10.1091/mbc.e07-02-0124.
20. Looman KIM, van Meel ER, Grosserichter-Wagener C, et al. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA + memory B cells with atopic disease in children: the generation R study. *Allergy.* 2019 Aug 6. doi: 10.1111/all.14010.
21. Filho GH, Cunhain PR. *Fogo Selvagem (Endemic Pemphigus Foliaceus)*. In: Tyring SK. *Tropical Dermatology (Second Edition)*. Elsevier; 2017.
22. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet.* 2013;45(10):1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739.
23. Oji V, Eckl KM, Aufenvenne K, et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet.* 2010;87(2):274–281. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.005.

24. Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, et al. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):198–203. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23547.x.
25. Krieg P, Furstenberger G. The role of lipoxygenases in epidermis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):390–400. doi: 10.1016/j.bbali.2013.08.005.
26. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–358.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.
27. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1111–1120.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.027.
28. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, et al. Tmem79/Matt is the mated mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1121–1129. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.046.
29. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):29–43. doi: 10.1007/s00281-015-0544-y.
30. Jiang D, Liang J, Fan J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med*. 2005;11(11):1173–1179. doi: 10.1038/nm1315.
31. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
32. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.
33. Weidinger S, Klopp N, Rummel L, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):177–184. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.034.
34. Weidinger S, Klopp N, Rummel L, et al. Association of CARD15 polymorphisms with atopy-related traits in a population based cohort of Caucasian adults. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(7):866–872. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02269.x.
35. Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V, et al. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy*. 2013;68(1):37–47. doi: 10.1111/all.12051.
36. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. IL-17 down-regulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21(2):104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x.
37. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):492–498. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x.
38. Orfali RL, Sato MN, Takaoka R, et al. Atopic dermatitis in adults: evaluation of peripheral blood mononuclear cells proliferation response to Staphylococcus aureus enterotoxins A and B and analysis of interleukin-18 secretion. *Exp Dermatol*. 2009;18(7):628–633. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00842.x.
39. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):R7–R12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.012.
40. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1386–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.022.
41. Turksen K, Troy TC. Barriers built on claudins. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 12):2435–2447. doi: 10.1242/jcs.01235.
42. Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *J Immunol*. 2011;187(6):3230–3237. doi: 10.4049/jimmunol.1100058.
43. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773–786.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
44. Yokouchi M, Kubo A, Kawasaki H, et al. Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. *J Dermatol Sci*. 2015;77(1):28–36. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.11.007.
45. Aries MF, Vaissiere C, Delga H, et al. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of I-modulia, an Aquaphilus dolomiae extract, on atopic dermatitis in vitro. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5 Suppl 1):AB61. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.253.
46. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Activites immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolerogénique induites par I-modulia, un extrait issu de culture d'Aquaphilus dolomiae, dans les modeles pharmacologiques de dermatite atopique. *Ann Derm Venereol*. 2017;144:S42–S49. doi: 10.1016/s0151-9638(17)31042-6.

М.Г. Ипатова<sup>1,2</sup>, Е.А. Деордиева<sup>3</sup>, О.А. Швец<sup>3</sup>, А.А. Мухина<sup>3</sup>, А.А. Моисеева<sup>3</sup>, Ю.А. Родина<sup>3</sup>, П.В. Шумилов<sup>1</sup>, А.В. Павлова<sup>3</sup>, Е.В. Райкина<sup>3</sup>, А.Ю. Асанов<sup>4</sup>, М.М. Литвинова<sup>4,5</sup>, А.Ю. Щербина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

## Генетические и клиничко-лабораторные особенности синдрома Швахмана–Даймонда в России: проспективное исследование

### Контактная информация:

Ипатова Мария Георгиевна, кандидат медицинских наук, руководитель гепатобилиарного центра ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 766-73-20, e-mail: mariachka1@mail.ru

Статья поступила: 25.06.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

**Обоснование.** Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежат патогенные варианты в гене *SBDS*. Спектр вариантов гена *SBDS* у больных с СШД и особенности течения болезни в российской популяции ранее не изучались. **Цель исследования** — описать варианты гена *SBDS* и клиничко-лабораторные нарушения у детей с СШД. **Методы.** В проспективном исследовании при первичной госпитализации экзокринную функцию поджелудочной железы оценивали по активности амилазы и липазы в крови, наличию стеатореи и содержанию эластазы в кале. Гематологические нарушения определяли в клиническом анализе крови. Костные аномалии диагностировали путем рентгенологического исследования. Задержку роста устанавливали при помощи антропометрических параметров с последующим применением перцентильных кривых. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом секвенирования нового поколения и прямого секвенирования по Сенгеру. **Результаты.** Патогенные варианты гена *SBDS* (всего 8) обнаружены у 25 (89%) из 28 детей с СШД. Чаще всего (у 23 пациентов; 82%) обнаруживали вариант с.258+2T>C, из них в 18 случаях в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.183\_184delTAinsCT. У 2 больных выявлен вариант с.653G>A (p.Arg218Gln), по одному случаю — варианты с.258+1G>A, с.107delT, с.356G>A, с.297\_300delAAGA, с.338C>T. У всех детей с СШД отмечена задержка роста, у 11 (39%) — костные аномалии. В крови у 24 (86%) детей отмечалась нейтропения, реже — анемия и тромбоцитопения. Снижение активности эластазы 1 (< 200 мкг/г) в кале обнаружено у 26 (92%) пациентов. У 21 (75%) ребенка отмечен синдром цитолиза. **Заключение.** Патогенные варианты гена *SBDS* обнаружены у большинства российских детей с СШД, чаще всего варианты с. 258+2T>C и с.183\_184delTAinsCT. Клинические симптомы синдрома Швахмана–Даймонда проявляются с первых дней жизни в виде задержки физического развития, стеатореи и гематологических нарушений.

**Ключевые слова:** дети, синдром Швахмана–Даймонда, ген *SBDS*, симптомы, лабораторные признаки, стеаторея, синдром цитолиза, эластаза кала 1.

**(Для цитирования):** Ипатова М.Г., Деордиева Е.А., Швец О.А., Мухина А.А., Моисеева А.А., Родина Ю.А., Шумилов П.В., Павлова А.В., Райкина Е.В., Асанов А.Ю., Литвинова М.М., Щербина А.Ю. Генетические и клиничко-лабораторные особенности синдрома Швахмана–Даймонда в России: проспективное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (5): 393–400. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2057

### ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Швахмана–Даймонда (СШД; Shwachman–Diamond syndrome, OMIM 260400) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, дисфункцией костного мозга (нейтропения, анемия, реже тромбоцитопения), задержкой роста и скелетными аномалиями [1, 2]. СШД в 90% случаев вызван патогенными вариантами гена *SBDS* (OMIM 607444) [3]. Ген расположен на хромосоме 7

(7q11) и состоит из 5 экзонов, кодирующих белок из 250 аминокислот [3]. Наиболее частыми патогенными вариантами гена *SBDS* (до 80% всех случаев СШД) являются с.183\_184delTAinsCT и с.258+2T>C [4–6]. В 10% случаев обнаруживаются миссенс- и нонсенс-варианты, крупные делеции, которые могут располагаться в любом из экзонов гена *SBDS* [6, 7]. У 10% больных изменения в нуклеотидной последовательности гена *SBDS* не идентифицируются [8], что указывает на патогенетическую роль других генов.

Белок SBDS локализуется в ядрышках, преимущественно в участке биосинтеза рибосом. Он является телосомсвязывающим белком в клеточном цикле, который во время S-фазы митоза принимает участие в удлинении теломер хромосом за счет регулирования функции теломеразы [9–11]. Известно, что низкая активность теломеразы у пациентов с СШД способствует укорочению теломер на 20–50% по сравнению со здоровыми людьми, преждевременному старению и гибели клеток [12–14].

Для СШД характерна экзокринная недостаточность поджелудочной железы с рождения с последующим появлением клинических признаков дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, белково-энергетической недостаточности разной степени тяжести [9, 12]. У большинства пациентов определяется снижение уровня панкреатической амилазы и липазы в крови [9, 12, 15], у 50–75% — повышение активности трансаминаз печени [9, 12]. В 88–100% случаев обнаруживаются гематологические нарушения, в частности нейтропения, которую можно диагностировать уже в неонатальном периоде [9, 16, 17]. У 80% пациентов наблюдается анемия, несколько реже (у 24–88%) — тромбоцитопения [9, 18]. Пациенты с СШД относятся к группе высокого риска развития цитогенетических аномалий и в последующем миелодиспластического синдрома и острого миелобластного лейкоза [19–21]. Из костной патологии распространены низкий рост, отставание костного воз-

раста, аномалии развития грудной клетки, гипоплазия фаланг, клинодактилия, метафизарная дисхондроплазия, вальгусная или варусная деформация стоп [8, 13]. Приблизительно у половины детей (45%) с СШД обнаруживается снижение минеральной плотности костной ткани [8, 13]. Существенной проблемой для пациентов с СШД являются заболевания полости рта и зубов: рецидивирующие стоматиты, периодонтиты, нарушение минерализации эмали зубов, что ведет к прогрессирующему множественному кариесу [1, 2, 21].

Распространенность СШД в России неизвестна. Не изучались в России и генетические особенности СШД. По нашему мнению, диагноз СШД часто остается неустановленным или устанавливается слишком поздно, что ухудшает прогноз для данной группы пациентов. Дети с СШД могут наблюдаться у врача с такими диагнозами, как синдром мальабсорбции, пищевая аллергия (гастроинтестинальная форма), муковисцидоз, нейтропения (младенческая форма), первичный иммунодефицит.

**Цель исследования** — описать варианты гена SBDS и клинико-лабораторные нарушения у детей с СШД.

#### МЕТОДЫ

Все дети с СШД (28 детей) наблюдаются в 2 стационарах: по гематологическому профилю — в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, по педиатрическому профилю — в ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова.

Maria G. Ipatova<sup>1, 2</sup>, Ekaterina A. Deordieva<sup>3</sup>, Oksana A. Shvets<sup>3</sup>, Anna A. Mukhina<sup>3</sup>, Anna A. Moiseeva<sup>3</sup>, Yulya A. Rodina<sup>3</sup>, Petr V. Shumilov<sup>1</sup>, Anna V. Pavlova<sup>3</sup>, Elena V. Raikina<sup>3</sup>, Aliy Yu. Asanov<sup>4</sup>, Maria M. Litvinova<sup>4, 5</sup>, Anna Y. Shcherbina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Filatov Children's City Hospital № 13, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

## Genetic and Clinical Features of Shwachman–Diamond Syndrome in Russian Population: Prospective Study

**Background.** Shwachman–Diamond syndrome (SDS) is the rare genetic autosomal recessive disorder with pathogenic variants in SBDS gene. The spectrum of SBDS gene variants in patients with SDS and features of disease course have not been studied before in Russian population. **Objective.** The aim of the study was to describe all the variants of SBDS gene and clinical and laboratory abnormalities in children with SDS. **Methods.** In this prospective study exocrine pancreatic function was estimated by amylase and lipase activity in blood, steatorrhea presence and stool elastase levels during the initial hospitalization. Haematological disorders were analysed by complete blood count. Bone abnormalities were diagnosed via X-ray imaging. Growth delay was established due to anthropometry indicators and percentile curves. Molecular genetic testing was performed with using next generation sequencing and Sanger sequencing. **Results.** Pathogenic variants in SBDS gene (8 in general) were revealed in 25 (89%) out of 28 children with SDS. The most common variant (in 23 patients, 82%) was c.258+2T>C, and in 18 cases it was in compound heterozygous state with c.183\_184delTAinsCT. Two patients had c.653G>A (p.Arg218Gln) variant and for one patient for every of the following variants: c.258+1G>A, c.107delT, c.356G>A, c.297\_300delAAGA, c.338C>T. All children with SDS had growth delay, in 11 (39%) cases we revealed bone abnormalities. In blood samples of 24 (86%) children we revealed neutropenia and less frequently anemia and thrombocytopenia. The stool elastase I decreased activity (< 200 µg/g) was revealed in 26 (92%) patients. 21 (75%) children had cytolysis syndrome. **Conclusion.** Pathogenic variants of SBDS gene were revealed in majority of Russian children with SDS. The most frequent are c.258+2T>C and c.183\_184delTAinsCT variants. Clinical signs of Shwachman–Diamond syndrome manifest since birth with growth delay, steatorrhea and haematological disorders.

**Key words:** children, Shwachman–Diamond syndrome, SBDS gene, symptoms, laboratory signs, steatorrhea, cytolysis syndrome, stool elastase I.

**(For citation):** Ipatova Maria G., Deordieva Ekaterina A., Shvets Oksana A., Mukhina Anna A., Moiseeva Anna A., Rodina Yulya A., Shumilov Petr V., Pavlova Anna V., Raikina Elena V., Asanov Aliy Yu., Litvinova Maria M., Shcherbina Anna Y. Genetic and Clinical Features of Shwachman–Diamond Syndrome in Russian Population: Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (5): 393–400. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2057

Результаты обследования 14 пациентов с генетически подтвержденным СШД опубликованы ранее [15].

### Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с установленным диагнозом «Синдром Швахмана–Даймонда» в возрасте до 18 лет;
- подписанное родителями или законными представителями пациента информированное согласие на проведение лабораторно-инструментальных исследований и обработку данных.

### Диагностические критерии

Диагноз СШД устанавливали или верифицировали в соответствии со следующими основными критериями при первичной госпитализации ребенка [15]:

- 1) синдром мальабсорбции жиров (стеаторея — наличие в копрограмме нейтрального жира, снижение эластазы кала — нижний предел 200 мкг/г при отрицательном результате потового теста);
- 2) гематологические нарушения в клиническом анализе крови (снижение концентрации гемоглобина, абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитопения) ниже референсных значений с учетом возраста пациента;
- 3) задержка физического развития с применением перцентильных кривых (норма 25–75-й перцентиль).

К дополнительным критериям относили наличие синдрома цитолиза при отрицательных маркерах вирусных гепатитов, снижение активности панкреатической амилазы и липазы в биохимическом анализе крови.

### Условия проведения

В исследование включали больных, госпитализированных в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва (Москва) и Детскую городскую клиническую больницу № 13 им. Н. Ф. Филатова (Москва), в обоих центрах — в период с сентября 2010 по март 2019 г.

### Целевые показатели исследования

Основной показатель: спектр вариантов гена *SBDS* у пациентов с СШД.

Дополнительные показатели: клинико-лабораторные признаки СШД.

### Генетическое тестирование

Для молекулярно-генетического исследования использовали образец цельной венозной крови (объем 2 мл), взятый в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. Геномную ДНК из клеток крови больных выделяли с использованием набора реагентов DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen, Голландия) в соответствии с протоколом производителя.

Варианты гена *SBDS* детектировали методом прямого секвенирования по Сэнгеру (у 18 пациентов) и методом секвенирования нового поколения (у 10 пациентов). В ходе секвенирования были исследованы экзоны 1–5 гена *SBDS*, а также прилегающие к ним интронные области. Секвенирование по Сэнгеру осуществлялось на приборе ABI PRISM 3130xl (Applied Biosystems, США). Интересующие области гена *SBDS* амплифицировали с помощью специфичных праймеров для последующего

проведения секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Полученный в результате реакции меченый продукт очищали от компонентов реакционной смеси, а затем разделяли ампликоны с помощью капиллярного электрофореза. Секвенирование нового поколения производили на платформе MiSeq (Illumina, США). Для этого из предварительно фрагментированной и очищенной ДНК подготавливали библиотеки с использованием набора NEB Next Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs, Великобритания). Далее формировали пул проиндексированных образцов для проведения гибридизации с библиотекой зондов набором SeqCap EZ Accessory Kit v2 (Roche Nimble Gen, Германия) согласно протоколу производителя. Все выявленные методом секвенирования нового поколения варианты гена *SBDS* в последующем верифицировали методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Оценку патогенности вариантов гена *SBDS* проводили с использованием баз данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD), Clinically Relevant Variation (ClinVar).

### Лабораторные и инструментальные исследования

Всем детям в анализируемой группе при первичной госпитализации для обследования проводили стандартные клинические, биохимические и иммунологические исследования — клинический и биохимический анализы крови. Для изучения экзокринной функции поджелудочной железы оценивали активность амилазы и липазы в крови, эластазы 1 в кале, наличие стеатореи в кале. Для диагностики костных аномалий проводили рентгенологические исследования грудной клетки и бедренных костей.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (протокол № 136 от 13.12.2010 г.).

### Статистический анализ

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ R Studio 1.0.1136 (R3.3.1, R-Tools Technology Inc., США). Описание количественных показателей представлено с указанием диапазона значений, а также медианы (25-й; 75-й перцентили).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Общая характеристика выборки

В исследование были включены 28 пациентов с диагнозом СШД (из них 12 девочек, 43%) в возрасте от 1 года 1 мес до 15 лет 5 мес, медиана возраста 4,5 (2,5; 8,0) года. Возраст детей на момент дебюта заболевания составил от 1 до 4,3 мес, медиана 1,5 (0,5; 3,0) мес, на момент постановки диагноза — от 8 мес до 15 лет, медиана 1,2 (0,8; 1,8) года, время запаздывания в постановке диагноза варьировало в пределах от 3 мес до 15 лет, медиана 1,95 (0,6; 1,5) года.

#### Варианты гена *SBDS*

Всего обнаружено 8 вариантов гена *SBDS* (табл. 1). Хотя бы один патогенный вариант был обнаружен у 25 (89%) из 28 пациентов: у 23 — вариант

**Таблица 1.** Варианты гена *SBDS* у больных СШД российского происхождения в сравнении с их популяционной частотой  
**Table 1.** *SBDS* gene variants in Russian patients with SDS in comparison with population frequency

Патогенный вариант гена <i>SBDS</i>	Больные СШД, n = 28 (%)	Популяционная частота*, %
c.258+2T>C	23 (82)	0,4
c.183_184delTAinsCT	18 (64)	0,04
c.653G>A (p.Arg218Gln)	2 (7)	0,001

Примечание. \* — данные для европейской популяции (ExAC Browser: <http://exac.broadinstitute.org/>). СШД — синдром Швахмана–Даймонда.  
Note. \* — data for European population (ExAC Browser: <http://exac.broadinstitute.org/>). СШД — Shwachman–Diamond syndrome.

c.258+2T>C (аллельная частота 41%), у 18 — вариант c.183\_184delTAinsCT (аллельная частота 32%), у 2 — вариант c.653G>A (p.Arg218Gln) (аллельная частота 4%), по одному случаю — варианты c.258+1G>A, c.107delT, c.356G>A (p.C119Y), c.297\_300delAAGA (p.Glu99Aspfs) и c.338C>T (p.Thr113 Thr). Последние два варианта — у 1 больного. В большинстве случаев (у 18 пациентов) вариант c.258+2T>C сочетался в компаунд-гетерозиготной форме с вариантом c.183\_184delTAinsCT, у 2 пациентов — с c.653G>A, по одному случаю — с c.258+1G>A, c.107delT и c.356G>A (табл. 2). У одного ребенка c.258+2T>C была с делецией участка экзона и интрона 2.

#### Клинические особенности СШД

При первичном поступлении в стационар у всех пациентов отмечены жалобы на задержку физического развития, плохую прибавку массы тела, неоформленный жирный стул от 1 до 6 раз/сут, периодическую боль в животе. Задержка роста в 5 (18%) случаях была ниже 3-го перцентиля, в 19 (68%) — ниже 10-го перцентиля, у 4 детей (14%) рост был менее 25-го перцентиля. Дефекты со стороны костной системы были выявлены у 11 (39%) больных, из них метафизарная хондродисплазия — у 7, килевидная деформация грудной клетки — у 4, незаращение твердого неба — у 3 (см. табл. 2). У всех детей были выявлены дефекты зубной эмали, а в 22 (79%) случаях — множественный кариес.

#### Лабораторные особенности СШД

Во время первичной госпитализации в общем анализе крови у 13 (46%) детей выявлена анемия легкой степени (концентрация гемоглобина 90–110 г/л), у 6 (21%) — тромбоцитопения ( $< 180 \times 10^9$ /л), у 24 (86%) детей — нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов  $< 1000$  кл/л), из них у 11 — агранулоцитоз ( $< 500$  кл/л).

У всех детей с СШД при первичной госпитализации обнаружены лабораторные признаки недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы в виде выраженной стеатореи и снижения активности эластазы 1 в кале: у 26 (92%) пациентов — тяжелой степени (эластаза 1 в кале  $< 100$  мкг/г), у 2 детей — умеренной степени ( $< 200$  мкг/г). Медиана значения эластазы 1 в кале была равна 15 (15; 50) мкг/г.

У 26 (93%) детей наблюдалось снижение активности амилазы крови (норма 22–80 Ед/л), медиана 8,0 (4,0; 13,5) Ед/л, у 26 (92,8%) — снижение активности липазы крови (норма 13–60 Ед/л), медиана 4,5 (4,0; 8,0) Ед/л. У 2 детей с нормальной активностью амилазы и липазы в крови активность эластазы 1 кала составила  $> 100$  мкг/г. У 21 (75%) пациента отмечался изолированный синдром цитолиза (аланинаминотранс-

фераза, АЛТ,  $\geq 40$  Ед/л) с преобладанием случаев с АЛТ от 2 до 10 норм, медиана 68 (38; 181) Ед/л.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

У пациентов с СШД российского происхождения выявлены 8 вариантов гена *SBDS*, из них самыми частыми были варианты c.258+2T>C и c.183\_184delTAinsCT. К основным клинико-лабораторным проявлениям (речь идет о признаках болезни в период ее разгара) СШД можно отнести задержку роста, различные дефекты со стороны костной системы, нейтропению (реже — анемию, тромбоцитопению), снижение активности эластазы 1 в кале, снижение активности амилазы и липазы в сыворотке крови на фоне повышения активности АЛТ в сыворотке крови.

##### Ограничения исследования

Изученная в исследовании выборка пациентов с СШД ограничена в связи с тем, что СШД является орфанным заболеванием с частотой менее 1:77 000 [2].

Следует учитывать, что даже при секвенировании всей кодирующей последовательности гена в некоторых случаях обнаружить молекулярную причину заболевания не удается. В данном исследовании у 3 больных с клинико-лабораторными признаками СШД секвенирование экзонов 1–5 гена *SBDS* вместе с экзон-интронными соединениями патогенных вариантов не выявило. Возможно, это связано с наличием мутаций в некодирующих участках гена, в частности глубоко в интронах, а также в промоторной зоне гена *SBDS*. В том числе не исключено наличие у этих пациентов протяженных делеций, не выявляемых использованными молекулярно-генетическими методами.

##### Обсуждение основного результата исследования

##### Генетические особенности синдрома

##### Швахмана–Даймонда у российских пациентов

Частота гетерозиготного носительства патогенного варианта c.258+2T>C (rs113993993) в гене *SBDS* в общей популяции Европы ( $n = 1004$ ) составляет 0,4% (см. табл. 1). В группе больных с СШД данная мутация была обнаружена неоднократно [3, 16, 22]. По данным европейских исследователей, при генотипировании 20 больных с СШД вариант c.258+2T>C был детектирован в 55% случаев [22]. По данным японских исследований, при обследовании 6 семей с этим заболеванием в 4 из них была обнаружена мутация c.258+2T>C, что может указывать на высокую распространенность этой замены среди пациентов японского происхождения [7]. В настоящем исследовании вариант c.258+2T>C обнаружен у 82% пациентов.

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая характеристика детей с синдромом Швахмана–Даймонда ( $n = 28$ )  
**Table 2.** Clinical and laboratory and molecular and genetic characteristics of children with Shwachman–Diamond syndrome ( $n = 28$ )

Пациент (пол)	Возраст, лет	Варианты гена SBDS	Костные аномалии	Синдром цитоплазматической лизиса, (норма АЛТ < 40 Ед/л)	Панкреатическая амилаза, Ед/л (норма 22–80)	Липаза, Ед/л (норма 10–34)	Анемия (Hb < 110 г/л)	Нейтропения (АКН)	Тромбоцитопения (< 150 тыс.)	Эластаза кала
1 (муж)	1,5	c.258+2T>C / c.653G>A (p.Arg218Gln)	Килевидная деформация грудной клетки	↑ / (10 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
2 (муж)	5,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	Метафизарная дисхондроплазия	↑ / (8 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
3 (жен)	4,5	c.258+1G>A / c.258+2T>C	-	N	↓	↓	+	+	+	↓↓
4 (жен)	5,5	c.297_300delAAGA (p.Glu99Aspfs) / c.338C>T (p.Thr113Thr)	Метафизарная дисхондроплазия	↑ / (2 N)	↓	↓	N	+	N	↓↓
5 (муж)	3,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (3 N)	↓	↓	N	> 1000	N	↓↓
6 (жен)	2,5	c.258+2T>C / делеция участка экзона и интрона 2	-	↑ / (8 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
7 (муж)	11	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	Метафизарная дисхондроплазия	↑ / (2 N)	↓	↓	N	> 1000	N	↓↓
8 (жен)	2,5	Не выявлены	Килевидная деформация грудной клетки, метафизарная дисхондроплазия	↑ / (3 N)	↓	↓	N	+	+	↓↓
9 (жен)	15,5	c.258+2T>C / c.183_184delTAinsCT	-	N	N	N	N	+	N	126
10 (муж)	15,5	c.258+2T>C / c.183_184delTAinsCT	-	N	N	N	N	> 1000	N	112
11 (муж)	2,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (6 N)	↓	↓	N	> 1000	N	↓↓
12 (жен)	4,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (2 N)	↓	↓	N	+	N	↓↓
13 (жен)	4	Не выявлены	-	↑ / (2 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
14 (муж)	1,5	c.258+2T>C / c.653G>A	Килевидная деформация грудной клетки, незаращение твердого неба	↑ / (3 N)	↓	↓	N	+	N	↓↓
15 (муж)	2	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (6 N)	↓	↓	N	+	N	↓↓

Таблица 2. Продолжение

Пациент (пол)	Возраст, лет	Варианты гена SBDS	Костные аномалии	Синдром цитоплиазы, (норма АЛТ < 40 Ед/л)	Панкреатическая амилаза, Ед/л (норма 22–80)	Липаза, Ед/л (норма 10–34)	Анемия (Hb < 110 г/л)	Нейтропения (АКН)	Тромбоцитопения (< 150 тыс.)	Эластаза кала
16 (жен)	8,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	Метафизарная дисхондроплазия	↑ / (4 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
17 (жен)	3,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (8 N)	↓	↓	N	+	+	↓↓
18 (муж)	3,5	c.107delT / c.258+2T>C	-	↑ / (4 N)	↓	↓	N	+	N	↓↓
19 (муж)	2	c.258+2T>C / c.183_184delTAinsCT	-	↑ / (2 N)	↓	↓	+	+	+	↓↓
20 (муж)	15	Не выявлены	Метафизарная дисхондроплазия	↑ / (2 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
21 (муж)	13	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	Метафизарная дисхондроплазия, незаращение твердого неба	↑ / (2 N)	↓	↓	+	+	+	↓↓
22 (муж)	8	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	N	↓	↓	N	+	N	↓↓
23 (муж)	5,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	N	↓	↓	+	+	N	↓↓
24 (жен)	5	c.356G>A / c.258+2T>C	-	N	↓	↓	N	+	N	↓↓
25 (муж)	3,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (6 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
26 (жен)	8 мес	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	Незаращение твердого неба	N	↓	↓	N	+	N	↓↓
27 (муж)	5,5	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	Килевидная деформация грудной клетки	↑ / (3 N)	↓	↓	+	+	N	↓↓
28 (жен)	1	c.183_184delTAinsCT / c.258+2T>C	-	↑ / (5 N)	↓	↓	+	+	+	↓↓

Примечание. В таблице приведена характеристика пациентов на момент установления диагноза синдрома Швахмана–Даймонда (первичная госпитализация). ↑ — повышение значений показателя, ↓ — снижение значений показателя, N — показатель в пределах референсных значений, «+» — наличие симптома у пациента, «-» — отсутствие симптома у пациента; АКН — абсолютное число нейтрофилов;

< 1000 — нейтропения, < 500 — агранулоцитоз; эластаза кала: ↓↓ — < 100 мкг/г, «-» — не обнаружены.

Note. This table shows the patients' characteristic on the date of Schwachman–Diamond syndrome diagnosing (initial hospitalization). ↑ — increase of index, ↓ — decrease of index, N — index is in the reference limits, «+» — existence of the symptom in patient, «-» — absence of the symptom in patient; ANC — absolute neutrophil count: < 1000 — neutropenia, < 500 — agranulocytosis; stool elastase: ↓↓ — < 100 µg/g, «-» — negative.

Мутация с.183\_184delTAinsCT (rs120074160) встречается в общей популяции Европы с частотой 0,04% (см. табл. 1). При секвенировании всей последовательности гена *SBDS* у 20 пациентов с СШД (европейская популяция) мутация с.183\_184delTAinsCT была также выявлена в 55% случаев [22]. При этом у большинства больных она сочеталась с патогенным вариантом с.258+2T>C. По данным другого крупного европейского исследования, в котором обследовали 141 семью с больным СШД, мутации с.258+2T>C и с.183\_184delTAinsCT оказались ответственны за развитие заболевания в 50% случаев [3]. В настоящем исследовании мутация с.183\_184 TA>CT гена *SBDS* была выявлена у 64% больных. Как было указано выше, этот генный дефект чаще всего сочетается с вариантом с.258+2T>C.

Кроме описанных выше вариантов, у 2 неродственных больных нами выявлен патогенный вариант с.653G>A (p.Arg218Gln), описанный ранее и упоминаемый в международных геномных базах данных [23]. Таким образом, генотипирование пациентов с подозрением на СШД целесообразно начинать с поиска трех наиболее частых мутаций — с.258+2T>C, с.183\_184delTAinsCT, с.653G>A (p.Arg218Gln), которые, по нашим данным, в совокупности ответственны за 89% случаев СШД. Вместе с тем в некоторых случаях секвенирование всей кодирующей последовательности и интрон-экзонных областей гена *SBDS* все же необходимо. В данном исследовании такой подход позволил обнаружить у больных дополнительные редкие мутации: с.258+1G>A, с.107delT, с.356G>A (p.C119Y), с.297\_300delAAGA (p.Glu99Aspfs), с.338C>T (p.Thr113 Thr).

#### **Клинико-лабораторные особенности синдрома Швахмана–Даймонда у российских пациентов**

У всех детей отмечались задержка роста и патология зубов, почти у половины пациентов — различные дефекты со стороны костной системы. Представленные нами данные согласуются с результатами исследования T. Kijlgers и соавт., в котором аномалии костной системы были выявлены у 15 (65%) из 23 пациентов с СШД [22].

При лабораторном обследовании у большинства детей с СШД в клиническом анализе крови выявляется нейтропения, у половины — анемия легкой степени, у каждого пятого — тромбоцитопения. Угрожаемым для жизни состоянием является агранулоцитоз, который в нашей работе был выявлен в 39% случаев и требовал назначения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, низкие дозы которых, по нашему опыту, эффективно контролируют течение агранулоцитоза при СШД в отличие от других видов врожденных нейтропений.

У половины пациентов отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы выше референсных значений при нормальном уровне других показателей холестаза (гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина за счет прямой фракции). Мы расценили данное отклонение как показатель «костной» фракции. Известно, что «костную» щелочную фосфатазу продуцируют остеобласты — крупные одноядерные клетки, лежащие на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. Таким образом, повышение щелочной фосфатазы у данной группы пациентов могло служить показателем остеопороза или другой патологии костной системы. Также для СШД в биохимическом анализе крови характерен синдром цитоллиза (повышение активности АЛТ и АСТ от 2 до 10 норм), особенно среди детей раннего возраста.

В нашем исследовании диагноз СШД подтвержден молекулярно-генетическим методом в 92,9% случаев. На примере представленной выборки больных видно, что у пациентов с СШД, проживающих на территории РФ, преобладают те же мутации гена *SBDS*, что и на территории Европы, а именно с.258+2T>C и с.183\_184delTAinsCT [5, 22]. Также обнаружена еще одна повторяющаяся мутация с.653G>A (p.Arg218Gln), которая была выявлена у двух неродственных больных российского происхождения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Клинические симптомы синдрома Швахмана–Даймонда проявляются с первых дней жизни в виде задержки физического развития, стеатореи и гематологических нарушений. Однако возраст детей на момент постановки диагноза в нашем исследовании варьировал в широких пределах и в среднем составил 2,4 года. Это свидетельствует об отсутствии настороженности педиатров и гастроэнтерологов в отношении СШД, т.к. у большинства детей уже в раннем возрасте отмечен весь типичный комплекс симптомов. Своевременная диагностика и комплексная терапия, включающая нутритивную поддержку, ферментозаместительную терапию, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гепатопротекторы, витаминотерапию, улучшают качество жизни и прогноз у пациентов с данным заболеванием.

#### **ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ**

Выражаем признательность С. П. Блох и Д. Л. Шагаловой, которые участвовали в ранней фазе исследования [15].

#### **ВКЛАД АВТОРОВ**

Ипатова М. Г., Деордиева Е. А., Шумилов П. В., Литвинова М. М., Щербина А. Ю. участвовали в разработке дизайна исследования.

Литвинова М. М., Асанов А. Ю., Павлова А. В., Райкина Е. В. проводили генетические исследования и обобщали материал, связанный с генетическими аспектами СШД.

Ипатова М. Г., Деордиева Е. А., Швец О. А., Мухина А. А., Моисеева А. А., Родина Ю. А., Щербина А. Ю. проводили диагностику и лечение пациентов во время госпитализации.

#### **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**

**М. Г. Ипатова**

<http://orcid.org/0000-0003-0295-4820>

**У. Ф. Деордиева**

<http://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

**П. В. Шумилов**

<http://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

**А. В. Павлова**

<http://orcid.org/0000-0002-3974-5662>

**Е. В. Райкина**

<http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

**А. Ю. Асанов**

<http://orcid.org/0000-0002-5388-8133>

**М. М. Литвинова**

<http://orcid.org/0000-0002-1863-3768>

**А. Ю. Щербина**

<http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr*. 1964;65:645–663. doi: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5.
2. Goobie S, Popovic M, Morrison J, et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):1048–1054. doi: 10.1086/319505.
3. Boockvar GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(1):97–101. doi: 10.1038/ng1062.
4. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood*. 2004;104(12):3588–3590. doi: 10.1182/blood-2004-04-1516.
5. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al.; Associated investigators of the French Severe Chronic Neutropenia Registry. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica*. 2012;97(9):1312–9131. doi: 10.3324/haematol.2011.057489.
6. Nicolis E, Bonizzato A, Assael BM, Cipolli M. Identification of novel mutations in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Mutat*. 2005;25(4):410. doi: 10.1002/humu.9324.
7. Nakashima E, Mabuchi A, Makita Y, et al. Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Genet*. 2004;114(4):345–348. doi: 10.1007/s00439-004-1081-2.
8. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(2):233–248. doi: 10.1016/j.hoc.2009.01.007.
9. Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1242:40–55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x.
10. Austin KM, Leary RJ, Shimamura A. The Shwachman-Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood*. 2005;106(4):1253–1258. doi: 10.1182/blood-2005-02-0807.
11. Lesesve JF, Dugue F, Gregoire MJ, et al. Shwachman-Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol*. 2003;71(5):393–395. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00146.x.
12. Dror Y, Durie P, Ginzberg H, et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol*. 2002;30(7):659–669. doi: 10.1016/s0301-472x(02)00815-9.
13. Makitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet*. 2004;65(2):101–112. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.00198.x.
14. Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, et al. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. *Arch Dis Child*. 1980;55(5):331–347. doi: 10.1136/adc.55.5.331
15. Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Блох С.П., и др. Особенности экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы у детей с синдромом Швахмана–Даймонда // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 6. — С. 48–52. [Ipatova MG, Shumilov PV, Blokh SP, et al. Peculiarities of pancreas exocrine and endocrine functions in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. Peditria*. 2017;96(6):48–52. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-48-52.
16. Kuijpers TW, Nannenberg E, Alders M, et al. Congenital aplastic anemia caused by mutations in the SBDS gene: a rare presentation of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrics*. 2004;114(3):e387–391. doi: 10.1542/peds.2003-0651-F.
17. Barrios N, Kirkpatrick D, Regueira O, et al. Bone marrow transplant in Shwachman Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1991;79(2):337–338. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04545.x
18. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1996;94(2):279–284. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1788.x
19. Dror Y, Squire J, Durie P, Freedman MH. Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia*. 1998;12(10):1591–1595. doi: 10.1038/sj.leu.2401147
20. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood*. 1995;85(7):1742–1750. doi: 10.1182/blood.v85.7.1742.bloodjournal8571742
21. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., и др. Краткие клинические рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 181–186. [Ipatova MG, Kutsev SI, Shumilov PV, et al. Brief recommendations for management of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. Peditria*. 2016;95(6):181–186. (In Russ).]
22. Kuijpers TW, Alders M, Tool AT, et al. Hematologic abnormalities in Shwachman Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship. *Blood*. 2005;106(1):356–361. doi: 10.1182/blood-2004-11-4371.
23. Finch AJ, Hilcenko C, Basse N, et al. Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome. *Genes Dev*. 2011;25(9):917–929. doi: 10.1101/gad.623011.

## Конгресс РАСПМ: проблемы современной перинатологии

6–7 октября 2019 г. в Москве состоялся XIV Ежегодный конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Благодаря использованию Интернет-технологий принять участие в работе заседаний и получить кредиты НМО смогли свыше 6200 детских специалистов, в том числе более 5500 онлайн-слушателей, со всех концов России и из-за рубежа.

Конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) — одно из крупнейших в России профессиональных мероприятий, посвященных вопросам и проблемам современной перинатологии, — в четырнадцатый раз собрал на одной площадке неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, детских кардиологов, медицинских генетиков, гематологов, онкологов, эндокринологов и других специалистов, чтобы обсудить новейшие подходы к диагностике и лечению сложных патологий внутриутробного ребенка и детей раннего возраста.

Программа Конгресса традиционно была составлена с акцентом не только и не столько на научные, сколько на практические вопросы, с которыми регулярно сталкиваются специалисты перинатальной медицины. Самые сложные вопросы, выявленные в ходе Конгресса, лягут в основу программ двух других мультимедийных площадок РАСПМ, объединяющих врачей-практиков и организаторов здравоохранения, — научно-практической конференции «Сложный случай» и межрегионального круглого стола «Рожденный раньше срока».

Конгресс РАСПМ уже второй раз становится площадкой за счет применения информационных технологий: все симпозиумы транслировались в прямом эфире через Интернет, и у зрителей была возможность в режиме реального времени задавать лекторам вопросы. Общее число зрителей трансляции, включая групповые просмотры, превысило 5500 человек; география участия включала все регионы Российской Федерации, а также ряд стран СНГ и дальнего зарубежья — Казахстан, Грузию, Армению и США. Большинство участников съезда имели возможность получить кредиты по программе непрерывного медицинского образования (НМО), независимо от формата участия — очного или онлайн.

«Ежегодно Конгресс РАСПМ объединяет лучших специалистов в своей области для обмена опытом и знаниями, а благодаря информационным технологиям принять участие в нем могут специалисты из любого уголка России и зарубежья. Перинатология стремительно развивается, и в этот раз вам предстоит обсудить важнейшие научно-практические вопросы и современные тренды в этой области медицины. Уверен, XIV Конгресс РАСПМ позволит выработать новые решения и внесет вклад в развитие перинатологии и медицины в целом, а значит — в благополучие нашей страны!» — процитировал с трибуны официальное обращение заместителя министра здравоохранения Российской Федерации Евгения Камкина Президент РАСПМ академик РАН **Николай Володин**.

Традиционно в рамках открытия Конгресса РАСПМ состоялось вручение премии «Первые лица» — единственной в России премии, призванной награждать людей или учреждения, внесшие заметный вклад в развитие перинатальной медицины. Лауреаты были определены в четырех номинациях: «Открытие года» (две подноминации), «Технология года» (пять подноминаций), «Образовательный



проект года» и «Персона года». Список победителей дополнили обладатели специальных призов от Экспертного и Попечительского советов, а также еще одного — введенного в этом году — специального приза Попечительского совета «За беззаветную верность профессии и высоким идеалам гуманизма». Статуэтку получила сенатор от Мурманской области, член Комитета Совета Федерации по социальной политике педиатр **Татьяна Кусайко**.

В работе Конгресса РАСПМ также приняла участие Президент Союза педиатров России, Президент Европейской педиатрической ассоциации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, академик РАН **Лейла Намазова-Баранова**. Вместе с президентом РАСПМ, академиком РАН **Николаем Володиным** они провели один из ключевых симпозиумов Конгресса «Региональный опыт организации работы службы материнства и детства», а также секцию, посвященную специфической иммунопрофилактике респираторных синцитиальных вирусных инфекций с помощью современных моноклональных антител.





Союз  
педиатров  
России

# Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

## Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2019 г.

Мероприятие	Дата проведения	Основные организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Школа педиатра: Орфанные заболевания	28 февраля	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Красноярск	Хомич Анна: <a href="mailto:info@ormiz.ru">info@ormiz.ru</a>
XII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019». Посвящается памяти проф. И.М. Воронцова	1–2 марта	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a> Шабалов Александр Михайлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Школа педиатра: Орфанные заболевания	5 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Уфа	Хомич Анна: <a href="mailto:info@ormiz.ru">info@ormiz.ru</a>
Конференция «Сохранение и укрепление здоровья детей», Улан-Удэ	14 марта	Министерство здравоохранения Республики Бурятия ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Гомбоева Наталья Батовна: <a href="mailto:natalyagom@yandex.ru">natalyagom@yandex.ru</a>
Школа педиатра: Орфанные заболевания	29 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Сыктывкар	Хомич Анна: <a href="mailto:info@ormiz.ru">info@ormiz.ru</a>
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	28–29 марта	Министерство здравоохранения Республики Коми, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблёва Наталья Николаевна: <a href="mailto:kemcard@yandex.ru">kemcard@yandex.ru</a>
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан в десятилетии детства 2018–2027гг.», посвященная 100-летию образования Республики Башкортостан	3 апреля	Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	6 апреля	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Шуматова Татьяна Александровна: <a href="mailto:shumatov@mail.ru">shumatov@mail.ru</a>
Конференция «Питание и здоровье детей»	Апрель	Министерство здравоохранения Республики Бурятия, Министерство образования и науки Республики Бурятия, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Жданова Лариса Владимировна: <a href="mailto:l.zhdanova@mail.ru">l.zhdanova@mail.ru</a> Гомбоева Наталья Батовна: <a href="mailto:natalyagom@yandex.ru">natalyagom@yandex.ru</a>
XIII Российский форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний»	19–20 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a> Шабалов Александр Михайлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Всероссийская конференция с международным участием «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	24–25 апреля	ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Иркутск	Петрова Алла Германовна: <a href="mailto:rudial75@gmail.com">rudial75@gmail.com</a>

IV Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи-2019»	21–22 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке полномочного представителя Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a> Шабалов Александр Михайлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» и Четвертый конгресс педиатров Урала с международным участием	23–24 сентября	Министерство здравоохранения Свердловской области, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Свердловское отделение Союза педиатров России при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации	Екатеринбург	Бородулина Татьяна Викторовна: <a href="mailto:usma@usma.ru">usma@usma.ru</a>
Научно-практическая конференция, посвященная 45-летию образования педиатрического факультета Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы в педиатрии»	Сентябрь	МЗ РСО-Алания, ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России, региональное общество Союза педиатров России	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: <a href="mailto:23510krok@mail.ru">23510krok@mail.ru</a>
Школа для практикующих врачей-педиатров «Школа по детской гастроэнтерологии»	18 сентября	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Ламара Артуриковна Григорян: <a href="mailto:lamara_grig@mail.ru">lamara_grig@mail.ru</a>
XI Российский форум с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	27–28 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области, Комитета по образованию Санкт-Петербурга; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a> Шабалов Александр Михайлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
XIV Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии»	1–2 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Управление социального питания Санкт-Петербурга, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a> Шабалов Александр Михайлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Республиканская научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	Ноябрь	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
II окружная научно-практическая конференция «Педиатрия Югры: решенные проблемы, новые возможности»	Ноябрь	Ханты-Мансийское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры	Ханты-Мансийск	Петровский Федор Игоревич: <a href="mailto:Fedor_petrovsky@mail.ru">Fedor_petrovsky@mail.ru</a>
XI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	13–14 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a> Шабалов Александр Михайлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>

# Льготная редакционная подписка



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 (499) 132-02-07, +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.

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



Извещение	Форма №ПД-4
	<b>ООО Издательство «ПедиатрЪ»</b> (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) <b>В Сбербанке России ОАО, г. Москва</b> (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	<b>ООО Издательство «ПедиатрЪ»</b> (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) <b>В Сбербанке России ОАО, г. Москва</b> (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужно 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](mailto:sales@spr-journal.ru)

**Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)**



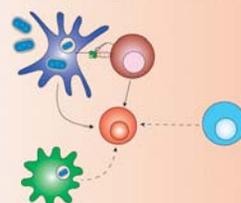
## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Издательство «ПедиатрЪ» выпустило третью книгу серии «Основы иммунологии» — учебно-методическое пособие для студентов-стоматологов «**Основы иммунологии для стоматологов**» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, М.А. Стениной.

# ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Под редакцией  
Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, М.А. Стениной



Москва  
ПедиатрЪ  
2019

## В первом разделе

освещаются основы общей иммунологии: структура иммунной системы и общие закономерности ее функционирования. Дана характеристика основных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, процессам дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека.

## Во втором разделе

изучаются особенности ответа иммунной системы на микробиоту ротовой полости. Проведен анализ иммунопатогенеза хронических воспалительных процессов в пародонте, а также осложнений вне ротовой полости, вызываемых обитателями в ней бактериями.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

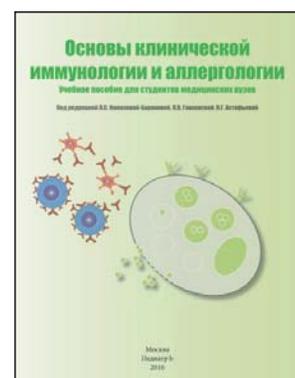
**E-mail:** sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27.  
Вильма Саакян

## Третий раздел

ознакомит читателей с проявлениями нарушений иммунной системы при первичных и вторичных иммунодефицитах, аллергических и аутоиммунных болезнях. В пособии приведен перечень вопросов для самоконтроля.

Предложенная структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

## Ранее выпущенные книги серии





## Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»

**Серия «Болезни детского возраста от А до Я». Основана в 2012 году.**



### **КРАПИВНИЦА У ДЕТЕЙ**

**Под редакцией:** А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

В руководстве представлены актуализированные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. Приведены эпидемиологические данные, подробно рассмотрены особенности этиологии и патогенеза. Освещаются варианты течения болезни и патологических состояний, сопровождающихся развитием волдырей и/или ангиоотечков, а также этапы дифференциально-диагностического поиска. Для пациентов детского возраста приведены основанные на доказательной базе рекомендации по лечению и ступенчатая схема терапии. Даны рекомендации по проведению анализа эффективности терапии и оценке степени активности заболевания.

Руководство предназначено практикующим врачам-педиатрам, аллергологам-иммунологам, дерматологам, детским инфекционистам, ревматологам и студентам медицинских организаций высшего профессионального образования.



### **БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

**Под редакцией:** А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова

В руководстве изложены принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, представлена стратегия ведения пациентов с острой астмой, коррекция базисной терапии в зависимости от уровня контроля болезни. Руководство основано на современных международных и клинических рекомендациях Союза педиатров России, полностью отражает текущие подходы к диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей согласно принципам доказательной медицины.

Книга предназначена для врачей аллергологов, педиатров, пульмонологов и ординаторов, обучающихся по специальности «педиатрия» и «аллергология и иммунология».

## **Издания для родителей**



### **ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ.**

**Советы для тех, кто хочет помочь, когда ребенку плохо**

**Под редакцией:** А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

В данной брошюре описаны способы оказания первой помощи детям при неотложных состояниях, таких как потеря сознания, остановка дыхания и кровообращения, кровотечения, травмы, ожоги, отравления и др. Издание рассчитано на широкий круг читателей и будет полезно не только медицинским работникам, педагогам и родителям, но и подросткам с активной жизненной позицией. Оно позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Мы очень надеемся, что, изучив нашу книгу и став случайным свидетелем экстренной ситуации, и вы своими действиями спасете жизнь какому-то конкретному человеку.