



Союз  
педиатров  
России

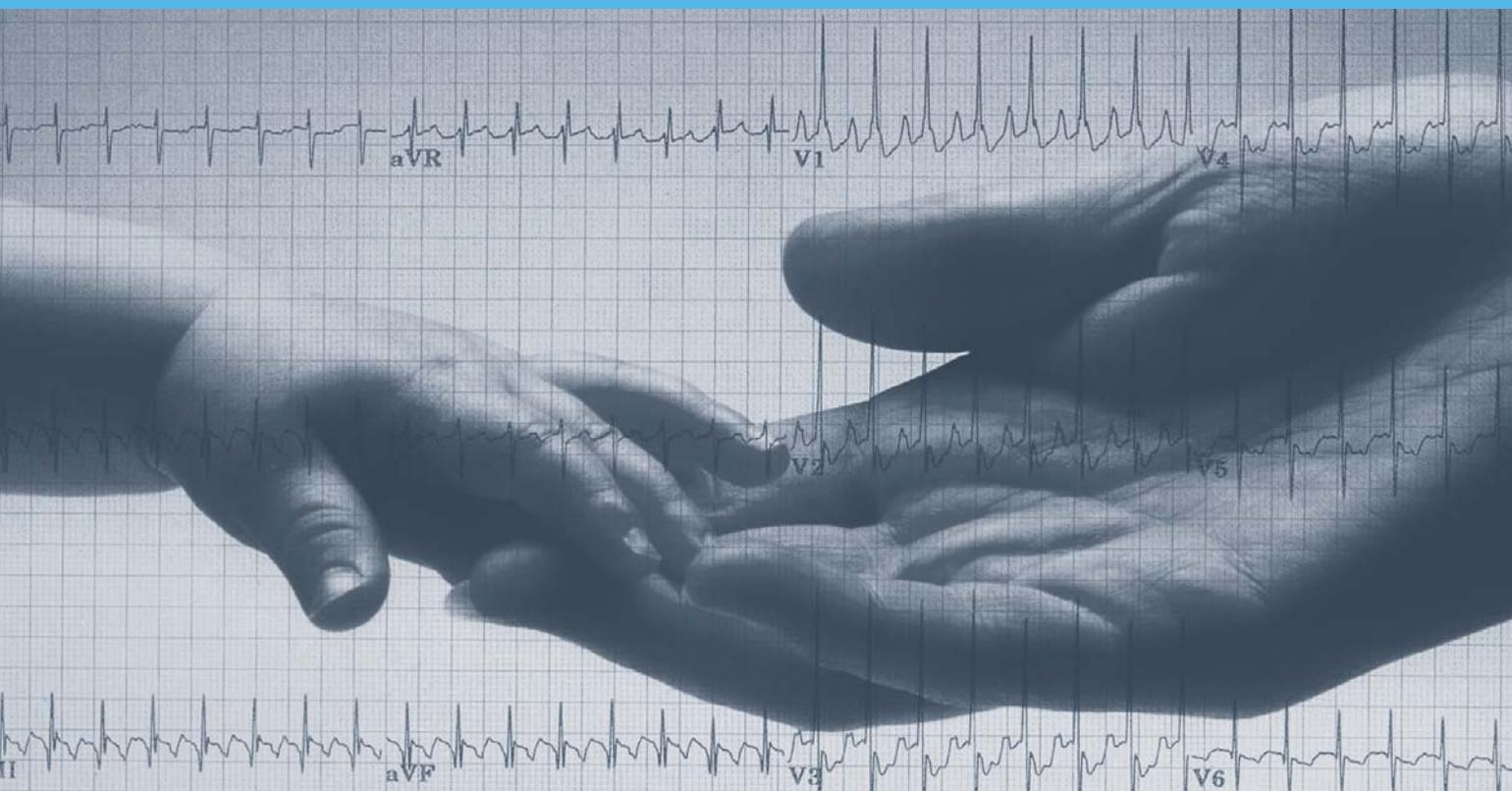
ISSN 1682-5527 (Print)  
ISSN 1682-5535 (Online)

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

# Вопросы современной педиатрии

*CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)*

2020 / том 19 / № 2



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



## Уважаемые читатели!

Союз педиатров России объединил ведущих практических врачей и ученых страны для написания данной энциклопедии.

В книге представлена информация для будущих мам и пап, даны рекомендации по подготовке к появлению в семье младенца, подробно освещаются советы по уходу за ребенком, рекомендации по питанию, болезням детского возраста и их лечению.

Вы научитесь определять, когда можно обойтись без помощи доктора, а когда требуется врачебная помощь. Найдете информацию о том, как помочь ребенку в неотложной ситуации и как распознать, что такая ситуация сложилась. Помимо этого, в книге изложены практические приемы психологической поддержки ребенка в трудной ситуации.

Интернет-зависимость, вредные привычки, половое воспитание — это только малая часть актуальных проблем, затронутых авторами. Энциклопедия будет полезна не только настоящим и будущим родителям, но и врачам-педиатрам, а также студентам медицинских вузов.

**Книгу можно приобрести на сайте**  
[www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.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)

www.vsp.spr-journal.ru

### Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

### Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

### 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., vsp@spr-journal.ru

### Выпускающий редактор

Сухачёва 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

**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

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балькова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

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

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

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

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

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

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

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф., иностранный член РАН

### Издатель

Издательство «Педиатр»  
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2–8.  
www.spr-journal.ru  
Телефон: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение

или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным 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. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.04.2020. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2020 / ТОМ 19 / № 2

## СОДЕРЖАНИЕ

### СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 96 А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова  
**СМЕРТНОСТЬ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИИ: СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ ПРОФИЛАКТИКИ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 107 О.А. Клочкова, А.Л. Куренков  
**МЫШЕЧНАЯ СЛАБОСТЬ И УТРАТА ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАВЫКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ**
- 116 Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов  
**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЭРУ COVID-19**
- 123 А.А. Старшинова, Е.А. Кушнарёва, А.М. Малкова, И.Ф. Довгалюк, Д.А. Кудлай  
**НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 132 Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Журкова, Е.Ю. Захарова, Е.Ю. Воскобаева, М.А. Бабайкина, Л.К. Михайлова  
**ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГКИХ ФОРМ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

### ОБМЕН ОПЫТОМ

- 142 Н.А. Касимовская, Е.А. Шатова  
**ВРОЖДЕННАЯ РАСЩЕЛИНА ГУБЫ И НЁБА У ДЕТЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В РОССИИ И В МИРЕ, ГРУППЫ ФАКТОРОВ РИСКА**
- 146 Д. Помарино, А. Трен, С. Мориго, Дж. Р. Трен, А.А. Емелина  
**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХОДЬБОЙ НА НОСКАХ У ДЕТЕЙ**
- 150 Р.К. Раупов, А.И. Имельбаев, М.М. Костик  
**ЮВЕНИЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ С ПОЗИЦИИ ДЕТСКОГО РЕВМАТОЛОГА. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ**
- 162 О.А. Рычкова, Л.А. Нечепуренко, М.М. Шешегова, К.П. Кузьмичева, Н.Е. Горохова, Г.В. Шарухо, Л.В. Ханипова, Д.Д. Бекина  
**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ЯМАЛО-НЕНЕЦКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ**

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 168 **РЕЗОЛЮЦИЯ XXII КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» 21–23 ФЕВРАЛЯ 2020 ГОДА, Г. МОСКВА**

# 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)

www.vsp.spr-journal.ru

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor,  
academician of RAS (Moscow, Russian  
Federation)

### 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,  
vsp@spr-journal.ru

### Publishing editor

Sukhacheva E.L.

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru  
Phone: (916) 129-35-36  
Senyukhina 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  
Phone: (499) 132-02-07,  
(916) 650-07-42

**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), PhD, professor

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

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,  
corresponding member of RAS

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

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

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

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, professor

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

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,  
RAS cor. member

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor,  
RAS cor. member

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

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

Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg), PhD, prof.,  
academician of RAS

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

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

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

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,  
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), PhD,  
prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,  
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,  
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), PhD, prof.

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

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

Shen K. (Beijing, China), PhD, prof., foreign  
member of RAS

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

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

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,  
assistant professor

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Ya. (Beijing, China), PhD, professor,  
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD, prof.

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

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC  
Office 2-8, Unit № XLIX, 81-1  
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,  
Moscow, Russian Federation  
www.spr-journal.ru  
Phone: (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.

Phone: +7 (499) 737-78-04.

Signed for printing 30/04/2020.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «**Pochta  
Rossii**» 4843. Free price.

# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2020 / V. 19 / № 2

## CONTENT

### SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 96 Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitskiy, Leyla S. Namazova-Baranova  
**CHILD MORTALITY IN RUSSIA: SITUATION, CHALLENGES AND PREVENTION AIMS**

### REVIEW

- 107 Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov  
**MUSCULAR WEAKNESS AND LOSS OF MOTOR SKILLS IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY**
- 116 Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay N. Murashkin, Roman A. Ivanov  
**BIOLOGICAL THERAPY DURING COVID-19**
- 123 Anna A. Starshinova, Ekaterina A. Kushnareva, Anna M. Malkova, Irina F. Dovgalyuk, Dmitry A. Kudlay  
**NEW CORONAVIRAL INFECTION: FEATURES OF CLINICAL COURSE, CAPABILITIES OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION IN ADULTS AND CHILDREN**

### CLINICAL OBSERVATION

- 132 Nato D. Vashakmadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Zhurkova, Ekaterina Yu. Zakharova, Elena J. Voskobaeva, Marina A. Babaikina, Lyudmila M. Mikhaylova  
**DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I MILD FORMS: CLINICAL CASES**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 142 Nataliya A. Kasimovskaya, Evgeniya A. Shatova  
**CONGENITAL CLEFT LIP AND PALATE IN CHILDREN: PREVALENCE RATE IN RUSSIA AND WORLDWIDE, RISK FACTORS**
- 146 David Pomarino, Anneke Thren, Stefaine Morigeau, Johanna R. Thren, Anna A. Emelina  
**GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH TOE WALKING IN CHILDREN**
- 150 Rinat K. Raupov, Artur I. Imelbaev, Mikhail M. Kostik  
**JUVENILE LOCALIZED SCLERODERMA FROM THE PERSPECTIVE OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGIST. ASPECTS OF DIAGNOSTICS**
- 162 Olga A. Richkova, Ludmila A. Nechepurenko, Maria M. Sheshegova, Ksenia P. Kuzmicheva, Natalia E. Gorokhova, Galina V. Sharukho, Luydmila V. Khanipova, Darya D. Bekina  
**EPIDEMIOLOGY AND REGIONAL PROGRAMS ON MENINGOCOCCAL DISEASE PREVENTION IN TYUMEN REGION AND YAMALO-NENETS AUTONOMOUS DISTRICT**

### INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 168 **RESOLUTION OF THE XXII CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRICIANS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS», MOSCOW, 21–23 FEBRUARY 2020**



# 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, гипохлорстеринемия, 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, гипохлорстеринемия, 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

# МЕНАКТРА

**Защита с широким охватом серогрупп менингококка\*1**

**Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста<sup>1</sup>**

**Снижение частоты носительства в популяции и формирование коллективного иммунитета<sup>2</sup>**

**Современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с 15-летним опытом клинического применения в мире<sup>3</sup>**

**Эффективная и безопасная защита от менингококков А, С, Y, W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых**



В России вакцинация от менингококковой инфекции включена в **эпид. часть Национального календаря профилактических прививок для групп риска<sup>4</sup>**

**К ГРУППАМ РИСКА ПО МИ ОТНОСЯТСЯ:<sup>5</sup>**



**дети до 5 лет**  
(в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе);



**подростки в возрасте 13-17 лет**  
(в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);



**профессиональные группы**  
(призывники, студенты, спортсмены, паломники на хадж, медицинские работники про профиллю «инфекционные болезни», работники промышленных предприятий и вахтовые работники)

- Около 15 лет используется в мире<sup>6</sup>
- Зарегистрирована в более чем **70-ти странах<sup>6</sup>**
- Включена в календари в 35 странах мира (в том числе в США, Канаде, Италии, Испании, Швейцарии, Англии, Греции)<sup>7</sup>



- Произведено более 100 миллионов доз<sup>6</sup>
- Удобная полностью жидкая форма позволяет **минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции<sup>8</sup>**



- В России применяется с 2015 г.
- Поставляется в 85 регионов России



**Самым надежным и эффективным способом профилактики менингококковой инфекции является вакцинация**

**Краткая инструкция:** **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель — дифтерийный анатоксин): полисахариды серогрупп А, С, Y и W-135 по 4 мкг каждого. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес. до 55 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность с системными проявлениями к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение других вакцин, включающих те же компоненты острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес. в течение 7 дней после вакцинации наиболее часто отмечались чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению. Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

SPRU.MENAC.19.05.0129

privivka.ru  
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

**МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

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: 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 atopическим 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. Atopический 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 atopическим 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 atopическим 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 atopическим 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 atopическим 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)

## Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



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

\*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

**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<sub>197</sub> 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 аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

**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 ДОЗИ**

**Способ введения**

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

Перед применением шприца 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 ягодичную 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 18 лет и старше**

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями 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 третьего 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**

Иммуногенность 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° С — 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. Пфайзер Айрленд Фармасьюткалс, Ирландия Грейндж Капт 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:**

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

**ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:**

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.  
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@retovax.ru  
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020  
На правах рекламы

ООО «Пфайзер 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.





 Диаскинтест®

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)



Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции<sup>1</sup>

Входит в обязательные стандарты  
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>

Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>

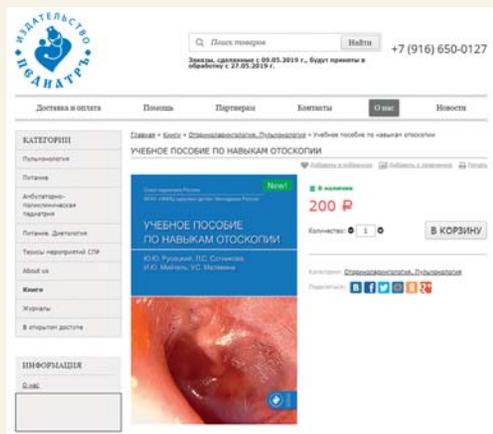
Регистрационное удостоверение №ЛСП-006435/08

 **Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ»,  
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;  
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.  
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).  
3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.



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

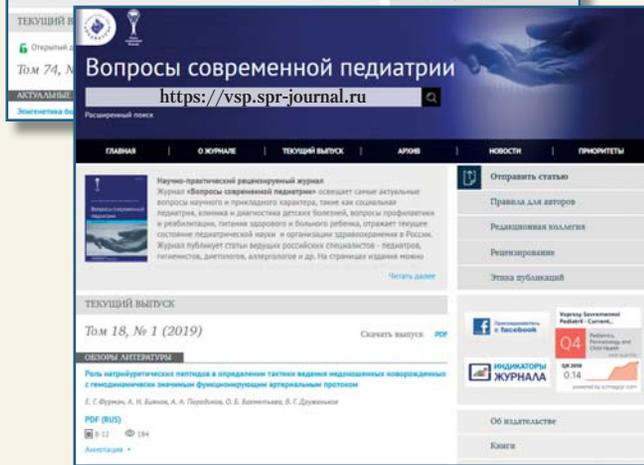
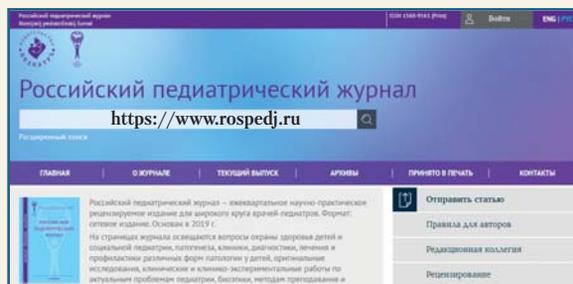
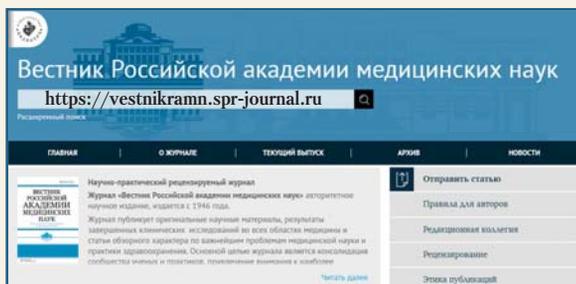
## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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 журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — 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

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2102>А.А. Баранов<sup>1</sup>, В.Ю. Альбицкий<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>3, 4, 5</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

## Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики

### Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: [albicky1941@yandex.ru](mailto:albicky1941@yandex.ru)

Статья поступила: 09.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

Представлены причины и динамика смертности детского населения в Российской Федерации в XXI столетии. Проанализированы данные официальной статистики Росстата, Всемирного банка, Мирового атласа данных. Выявлены следующие медико-статистические закономерности: снижение доли умерших детей в общем числе смертей населения России и доли младенческой смертности в смертности детского населения; уменьшение региональных различий между показателями младенческой смертности; продолжение переброса родившихся живыми в мертворожденные в отдельных регионах; внешние причины по своему уровню весьма значимы не только в подростковом, но и младенческом возрасте. Обоснованы приоритетные направления по дальнейшему снижению смертности детского населения Российской Федерации: региональный подход в реализации мер по снижению смертности детского населения; проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза популяции; полное обеспечение государством лечения детей с редкими заболеваниями; создание системы медико-социальной реабилитации детей; внедрение системы эффективного медико-социального патронажа контингента детей высокого социального риска.

**Ключевые слова:** смертность детского населения, медико-статистические закономерности в XXI в., задачи снижения

(Для цитирования: Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 96–106. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2102)

Alexander A. Baranov<sup>1</sup>, Valery Yu. Albitskiy<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>3, 4, 5</sup><sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation<sup>5</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

## Child Mortality in Russia: Situation, Challenges and Prevention Aims

The reasons and dynamics of child mortality in Russian Federation during the XXI century are presented. The data of official statistics from Rosstat, World Bank and World Data Atlas have been analyzed. The following medical statistical regularities have been revealed: reduction of child mortality rate in the structure of total number of deaths in Russian population and infant mortality rate in the structure of child mortality; reduction of regional varieties of infant mortality rates; continued transfer of live births to stillborn births in some regions; external factors are also very significant not only in adolescents but also in infants. Priority areas for further reduction of child mortality in Russian Federation are provided: regional approach in the implementation of measures for reduction of child mortality; preventive measures aimed on reducing of genetic burden in population; full supply on the management of children with rare diseases by the government; establishment of the system for medical and social rehabilitation of children; implementation of the system of effective medical and social care for children with high social risk.

**Key words:** child mortality, medical statistical regularities in XXI century, reduction aims

(For citation: Baranov Alexander A., Albitskiy Valery Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Child Mortality in Russia: Situation, Challenges and Prevention Aims. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 96–106. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2102)

Еще в начале прошлого века исследователи определяли детскую смертность как чуткий барометр социального благополучия общества. В документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; англ. World Health Organization, WHO) и международной организации UNICEF (англ. United Nations Children's Fund) постоянно подчеркивается, что младенческая и детская (в первые пять лет жизни) смертность наравне со средней продолжительностью жизни являются интегральным индикатором качества жизни в том или ином регионе. Будучи одним из ведущих показателей состояния здоровья детского населения, смертность в детском возрасте является важной составляющей в процессе характеристики демографической ситуации в стране и рассматривается как главный критерий не только охраны здоровья матери и ребенка, но и состояния национальной системы здравоохранения в целом.

Проблемы социально-экономического развития нашей страны последних лет, с одной стороны, а с другой — их обострение в связи с эпидемией COVID-19 весной текущего года не могут не требовать внимания к вопросу сохранения детских жизней в указанной ситуации.

**Цель статьи** — на основе наших предыдущих исследований смертности детского населения России в XXI веке [1–4] и ее медико-статистических закономерностей, сложившихся к 2019 г., определить задачи и направления по дальнейшему снижению смертности детей и подростков.

Анализ медико-статистических закономерностей смертности детского населения проводился на основании данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат; [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography)), Всемирного банка (<http://data.worldbank.org/indicator.MORT.ocations=EU&view=chart>), Мирового атласа данных (<https://knotema.ru/atlas/topiks>).

В 2018 г., согласно Мировому атласу данных, наша страна среди 193 стран мира занимала 50-е место по уровню младенческой смертности. Однако, более информативным является место России в Европейском регионе, в который входят 53 страны. Размах показателей уровня младенческой смертности в нем колеблется от 1,4 в Финляндии до 39,3 на 1000 родившихся живыми в Туркменистане, и Россия с показателем равным 6,1‰ занимала 38-е место. Здесь для более обоснованной,

объективной оценки представленной ситуации следует отметить два важных момента. Во-первых, за исключением Республики Беларусь и прибалтийских стран, во всех других республиках бывшего СССР показатель младенческой смертности был выше российского. Во-вторых, Россия по размеру территории, климату, численности населения, ее этнографическим и культурным особенностям значительно отличается от большинства европейских стран. И если сравнить российский показатель с показателями в странах с населением хотя бы более 15 млн человек, то получим более объективную картину, а именно: из 14 стран Россия занимает 8-е место (табл. 1).

Таким образом, российский показатель младенческой смертности вполне приблизился к его значению в наиболее крупных по населению странах Европейского региона. Другими словами, стратегическая цель российской государственной политики с начала XX столетия — добиться сопоставимости в уровне младенческой смертности с таковым у европейских соседей — достигнута. О достоверности сделанного заключения убедительно свидетельствуют также показатели в целом по Евросоюзу (3,6‰, данные за 2017 г.) и США (5,6‰), наиболее сравнимыми с нашей страной по численности населения и его этническому разнообразию. Что касается детской смертности (в первые пять лет жизни), то, как видно из табл. 1, ее показатель в России, по сравнению с Европейским регионом, занимает схожие позиции.

Здесь необходимо сделать одну оговорку. Приведенные в таблице оценочные международные данные о показателях младенческой смертности в Российской Федерации не совпадают с таковыми Росстата — 6,1 против 5,1 на 1000 живорожденных в 2018 г. Расхождение связано с имеющимися дефектами при регистрации смертности новорожденных в нашей стране. Понятно, что указанный недоучет случаев смертности экстраполируется на показатели смертности в первые пять лет жизни [2].

Рассматривая динамику смертности детского населения в современной России, следует выделять 3 периода: 90-е годы прошлого века, 2000–2011 гг. и с 2012 г. по настоящее время. Основанием для такого выделения являются следующие аргументы. В последнее десятилетие прошлого века — тяжелейший социально-экономический кризис, вызванный сменой государственного строя,

**Таблица 1.** Показатель младенческой и детской смертности в странах Европейского региона с населением более 15 млн человек  
**Table 1.** Infant and child mortality rates in the countries of European region with a population of more than 15 millions

Страна	Показатель МС	Показатель 0–4 года	Страна	Показатель МС	Показатель 0–4 года
Испания	2,5	3,0	Россия	6,1	7,2
Италия	2,6	3,0	Румыния	6,1	7,3
Франция	3,4	4,0	Украина	7,5	8,7
Германия	3,1	3,7	Казахстан	8,8	9,9
Нидерланды	3,3	3,9	Турция	9,1	10,6
Великобритания	3,6	4,3	Узбекистан	19,1	21,4
Польша	3,8	4,4	Туркменистан	39,3	45,8

*Примечание.* На 1000 живорожденных, 2018 г. МС — младенческая смертность.  
*Note.* On 1000 live births, 2018 г. IM (MC) — infant mortality.

и, кроме того, смертность детского населения рассматривалась в принятых тогда границах детского возраста 0–14 лет. В первое десятилетие текущего столетия — рост социального благополучия населения, позитивные сдвиги в системе здравоохранения, а также увеличение с 2002 г. детского возраста до 18 лет. Что касается третьего периода, то основной аргумент для его выделения — переход с 2012 г. на международные критерии регистрации живо-и мертворождений.

Данные, представленные в табл. 2, убедительно свидетельствуют о том, что в 90-е годы, когда в нашей стране произошел скачок общей смертности населения (11,4‰ — 1991 г., 15,7‰ — 1994 г., 14,7‰ — 1999 г.), среди детского населения не только не произошло повышения уровня смертности, но даже наметилась тенденция снижения. Для первого десятилетия XXI века уже характерен выраженный тренд снижения младенческой (57,7%) и детской (51,3%) смертности. Что касается второго десятилетия, то новые правила регистрации родившихся детей с экстремально низкой массой тела не могли не сказаться на медико-статистических особенностях смертности детей, уровень которой в 2012–2013 гг. даже повысился, и только с 2014 по 2018 г. возродился, хотя и в меньшей степени (на 30,0 и 30,8%), тренд ее снижения.

Следует особо подчеркнуть, что высокие темпы снижения смертности детского населения обусловили в XXI веке заметное уменьшение доли умерших детей и подростков в общем числе смертей населения России. Так, если в 2000 г. потери детского населения в абсолютных числах на первом году жизни составляли 19286, а в возрасте 0–14 лет — 33326, то в 2018 г. на них соответственно приходилось 8244 и 14133. В XXI веке доля детских потерь в общей смертности снизилась с 4,0 до 0,9%. Таким образом, есть все основания заявить: смертность детей в Российской Федерации как статистический показатель, потеряв демографическое влияние (прежде всего

на среднюю продолжительность предстоящей жизни), явно повысила свое социально-прогностическое, социально-гуманистическое значение. В условиях низкой рождаемости, **сохранение каждой жизни и качества ее здоровья в малочисленном поколении, которое появится в грядущие 20-е годы, — главный вызов для системы охраны материнства и детства.** Ибо это — и сохранение национального генофонда, и сохранение России как эволюционирующего государства.

В возрастной структуре смертности детей и подростков за период 2011–2018 гг. произошел следующий сдвиг: уменьшилась доля младенческой смертности (с 61,9 до 50,7%) и, соответственно, увеличились доли в возрасте 1–4 (12,4 и 14,2%) и 5–17 (25,6 и 34,9%) лет. Таким образом, задача профилактики смертности детей в постмладенческом периоде жизни является такой же приоритетной и неотложной, как и в грудном возрасте.

Сохраняются известные гендерные закономерности смертности детей и подростков — превышение смертности лиц мужского рода (табл. 3). При этом по мере увеличения возраста фиксируется рост соотношения числа умерших мальчиков к таковому среди девочек: в 0–4 года — 1,32, в 5–9 лет — 1,47, в 10–14 лет — 1,69, в 15–17 лет — 2,01, по данным 2018 г. Формируется указанная закономерность главным образом за счет внешних причин. Так, если от всех причин смертности детского населения вычесть внешние причины, то соответствующие соотношения будут следующими: все причины — 1,45, внешние причины — 1,82, без внешних причин — 1,33.

Не менее известна и другая медико-статическая закономерность — повышенная смертность сельских детей. Указанную закономерность формируют условия жизни и возможности системы здравоохранения в сельской местности. В справедливости сказанного убеждают данные за 2018 г., представленные в табл. 4.

**Таблица 2.** Динамика показателей смертности детского населения в Российской Федерации (на 1000 детей)  
**Table 2.** Child mortality dynamics in Russian Federation (on 1000 children)

Годы	Детское население (0–17 лет)	Младенческая смертность	Детская смертность
1991	1,60*	17,8	21,8
1992	1,49*	18,0	21,9
2000	1,20*	15,3	19,3
2001	1,31*	14,6	18,6
2002	1,220	13,3	16,9
2011	0,887	7,4	9,4
2012	0,987	8,6	10,6
2013	0,917	8,2	9,9
2014	0,860	7,3	9,1
2015	0,752	6,5	8,0
2016	0,684	6,0	7,4
2017	0,548	5,6	6,9
2018	0,541	5,1	6,3

Примечание. \* — 0–14 лет.  
Note. \* — 0–14 years.

**Таблица 3.** Гендерные различия смертности детского населения Российской Федерации, 2018 г. (на 100 тыс. соответствующего возраста)  
**Table 3.** Gender differences in child mortality in Russian Federation, 2018 (on 100 000 age-appropriate)

Возраст, лет	Мальчики	Девочки	Соотношение абсолютного числа умерших М/Д
0–4	127,5	102,3	1,32
5–9	20,1	15,1	1,47
10–14	30,4	18,9	1,69
15–17	65,9	34,4	2,01
0–17	62,3	45,3	1,45

**Таблица 4.** Смертность детского населения Российской Федерации в 2018 г. по месту жительства (на 100 тыс. детей соответствующего возраста)

**Table 4.** Child mortality in Russian Federation in 2018 at the place of residence (on 100 000 age-appropriate)

Возраст, лет	Всего	Город, ‰	Село	
			‰	% от всех случаев смерти
0	502,4	464,5	616,6	30,6
0–4	115,3	106,1	142,2	31,5
0–17	54,0	50,4	63,6	32,4

**Таблица 5.** Смертность детского населения в федеральных округах Российской Федерации

**Table 5.** Child mortality in federal district of Russian Federation

Федеральный округ	0 лет на 1000 родившихся живыми		0–4 года на 1000 детей соответствующего года рождения		0–17 лет на 100 тыс. детей соответствующего возраста	
	2011	2018	2011	2018	2011	2018
Российская Федерация	7,4	5,1	9,4	6,3	88,7	54,1
Центральный	6,5	4,8	8,2	5,9	76,0	51,6
Северо-Западный	5,4	4,2	7,3	5,3	72,3	47,9
Южный	7,1	4,6	9,2	5,6	84,1	49,4
Северо-Кавказский	13,0	6,9	15,8	8,7	120,4	63,7
Приволжский	6,3	4,8	8,2	5,9	80,2	49,8
Уральский	6,6	4,8	8,6	6,2	87,0	54,7
Сибирский	7,8	6,1	10,3	7,6	105,2	62,6
Дальневосточный	9,1	5,4	11,7	7,0	113,4	62,4

В 2018 г. на долю всех сельских жителей приходилось 25,6% всего населения, на новорожденных, соответственно, — 25,4%, а на детей в возрасте 0–14 лет — 27,7%, тогда как среди всех умерших детей фиксировалось 32,4% жителей села. Еще более красноречивы данные о причинах младенческой смерти: на сельских младенцев приходилось почти 40% всех случаев летальных исходов от болезней органов дыхания и от внешних причин. Особенно большой вклад в смертность сельских детей вносят такие причины, как болезни органов дыхания на первом году жизни (56,1%) и внешние причины — 61,3% в возрасте 5–17 лет.

Россия во многом отличается от стран Европейского региона — обширностью территории, численностью и условиями проживания населения в различных регионах. Следовательно, важным, можно сказать, обязательным, является региональный подход к изучению и оценке состояния здоровья населения [5].

Первоначальное представление о региональных особенностях смертности детского населения дает ее распространенность по федеральным округам (табл. 5). Наименее низкие показатели она имеет в Северо-Западном, а высокие — в Северо-Кавказском, Сибирском и Дальневосточном округах. Причем величина разницы между ними во втором десятилетии текущего столетия заметно упала. Так, между Северо-Кавказским и Дальневосточным округами разница по младенческой смертности в 2011 г. составляла 140,7%, а в 2018 г. — 64,3%, в целом же по детскому населению — соответственно 66,5 и 32,9%.

Прежде чем представить на примере младенческой смертности данные о разнице между уровнями смертности детского населения в конкретных регионах, привлечем внимание к следующей методической проблеме. При анализе региональных особенностей смертности детей следует исключать территории, где в течение календарно-

го года рождается относительно малое число родившихся живыми. Дело в том, что при незначительном числе родившихся показатель младенческой смертности может колебаться в широких пределах, **не испытывая при этом достоверных влияний** [1]. Один из наиболее ярких примеров тому — колебания в Ненецком автономном округе, где величина показателя в 1999 г. равнялась 19%, а в 2000 г. — 24,4%; в 2010 г. — 5,7%, а в 2011 г. — 10,7%; в 2017 г. — 6,0%, а в 2018 г. — 1,6%.

Исходя из вышеизложенного, в перечень регионов с минимальными и максимальными значениями младенческой смертности (табл. 6) не включены территории, на которых в 2018 г. родилось менее 4 тыс. человек (Ненецкий автономный округ, Республика Калмыкия, Республика Алтай, Камчатский край, Магаданская область, Еврейская автономная область, Чукотский автономный округ), тем более что в названных территориальных единицах умерло всего 95 детей (1,2% от умерших на первом году жизни), т.е. их исключение не могло сказаться на закономерностях региональных вариаций. Также из анализа по понятной причине исключили Крым и Севастополь, ибо проводили сравнение с 2011 г.

К территориям с минимальными и максимальными значениями младенческой смертности отнесены те реги-

оны, показатели которых были ниже или выше среднероссийского показателя на величину стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). В 2011 г. самый низкий уровень младенческой смертности имела Чувашская Республика — 3,5%, а самый высокий — 17,5% — Чеченская Республика, т.е. разница была пятикратной, тогда как в 2018 г. — трехкратной (2,8% в Сахалинской области, 9,4% в Республике Тыва). Таким образом, можно опять констатировать как уменьшение разницы между показателями младенческой смертности в регионах России, так и приоритет проблемы ее снижения в Северо-Кавказском, Сибирском и Дальневосточном округах.

Однако, при анализе региональных особенностей смертности детского населения необходимо учитывать проблему недоучета младенческой смертности. Одним из критериев, позволяющих с высокой вероятностью констатировать недоучет, является заметное превышение уровня соотношения числа умерших на первой неделе жизни к числу мертворождений. В большинстве стран Евросоюза это соотношение не превышает величины 1:2 [2].

Анализ указанной закономерности по регионам России показывает (табл. 7), что, во-первых, с переходом страны в 2012 г. на международные критерии регистрации мертво- и живорождений величина обсуждаемого

**Таблица 6.** Региональное распределение младенческой смертности в XXI в.  
**Table 6.** Regional distribution of infant mortality in XXI century

Уровни показателя младенческой смертности	2011	2018
Минимальный	Республика Чувашия, Тамбовская обл., С.-Петербург, Сахалинская обл., Республика Коми, Калининградская обл., Республика Татарстан. <b>Показатель 4,9‰ и ниже</b>	Сахалинская обл., Ханты-Мансийский АО-Югра, Республика Мордовия, Ленинградская, Ярославская, Липецкая обл., С.-Петербург, Ивановская, Тюменская, Тамбовская обл., Республика Адыгея. <b>Показатель 3,9‰ и ниже</b>
Максимальный	Республики Чеченская, Дагестан, Ингушетия, Тыва, Алтай; Ямало-Ненецкий АО, Амурская и Хабаровская обл., Приморский и Камчатский край. <b>Показатель 9,7‰ и выше</b>	Республики Тыва, Алтай, Карачаево-Черкесская, Дагестан; Алтайский край, Иркутская обл., Забайкальский край, Чеченская Республика, Ставропольский край, Курганская, Омская и Смоленская обл. <b>Показатель 6,3‰ и выше</b>

**Таблица 7.** Соотношение умерших в первые 168 ч жизни и мертворожденных в регионах Российской Федерации (> 1:4 в 2017 г.)  
**Table 7.** Ratio of died in first 168 hours of life and stillborn births in regions of Russian Federation (> 1:4 in 2017)

Регионы	Величина соотношения			Регионы	Величина соотношения		
	2011	2014	2017		2011	2014	2017
Российская Федерация	1,7	2,7	2,9	Чувашская Республика	3,8	7,1	8,5
Владимирская обл.	2,8	5,0	5,5	Кировская обл.	2,1	9,9	6,0
Ивановская обл.	1,6	3,0	9,1	Пензенская обл.	1,7	36,0	7,0
Калужская обл.	1,5	2,2	5,0	Самарская обл.	2,0	1,8	4,0
Рязанская обл.	1,4	3,4	5,5	Саратовская обл.	2,6	3,7	4,6
Смоленская обл.	1,2	2,3	4,2	Курганская обл.	1,7	2,4	5,7
Тамбовская обл.	4,1	13,0	16,5	Томская обл.	1,8	18,0	4,9
Калининградская обл.	3,1	2,5	5,0	Забайкальский край	3,9	3,5	4,1
Республика Адыгея	2,2	3,7	4,6	Республика Саха (Якутия)	1,8	2,2	5,9
Волгоградская	1,6	2,6	4,6	Хабаровский край	1,7	4,8	7,0
Кабардино-Балкарская Республика	2,2	1,9	6,3				

критерия значимо выросла — с 1,7 до 2,9, а во-вторых, имеется ряд регионов, где в перинатальной смертности на долю мертворожденных приходится более 80% (> 1:4). Таким образом, есть все основания заключить, что в отдельных регионах продолжается фактическая фальсификация уровня младенческой смертности путем переброя детей, родившихся живыми, в мертворожденные. Тому подтверждение — приведенная Всемирным банком оценка уровня младенческой смертности в Российской Федерации в 2018 г.: 6,1‰ (согласно нашим расчетам по методике Л.П. Сухановой [6] — 6,9‰) против 5,1‰ данных Росстата.

Анализируя основные причины смерти детей и подростков в Российской Федерации в XXI столетии, следует обратить внимание на следующие закономерности (табл. 8). Смертность детского населения фактически (в 90%) обуславливают 7 классов болезней, и она в текущем столетии, за исключением болезней нервной системы, практически снизилась от всех причин в 2 раза. Особенно высокий темп убыли отличал болезни органов дыхания, что, безусловно, связано с внедрением в Национальный календарь профилактических прививок новых вакцин, защищающих от развития тяжелой пневмонии (например, против пневмококковой и гемофильной типа *b* инфекций). В результате, в структуре причин смертности детского населения они, как и инфекционные и паразитарные болезни, перестали играть заметную роль, уступив свои места патологии нервной системы и новообразованиям.

Абсолютно ведущими причинами смертности детского населения современной России остаются внешние воздействия, отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии. В целом на указанные причины приходилось 71,8% в 2002 г., 71% в 2011 г. и 68,5% в 2018 г. Следовательно, профилактика наследственной и перинатальной патологии, а также негативных социальных воздействий остается приоритетной задачей в сбережении детских жизней.

**Причины детской смертности.** Структура и частота причин смертности детского населения различных возрастных групп существенно отличаются. Приоритетное значение придается возрасту до 5 лет, в котором факторы окружающей среды наиболее сильно влияют на здоровье

ребенка [3]. Красноречивое свидетельство тому — следующий факт: если в возрастной структуре детского населения России в 2018 г. на данный контингент приходилось 30,5%, то в структуре его смертности — 65,1%.

Анализируя причины смертности детей в первые пять лет жизни в современной России, следует обращать внимание на следующие медико-статистические закономерности (табл. 9). Характер причин смертности в младенческом возрасте определяет их в основном эндогенное происхождение — состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии (72,1%). На втором-пятом годах жизни на первое место выходит уже социальный фактор: возрастает в разы роль внешних причин (с 6,4 до 36,2%), а также удельный вес новообразований (0,8 и 11,2%) и болезней нервной системы (2,9 и 14,5%).

**Причины младенческой смертности.** Младенческая смертность сохраняет доминирующее место в смертности детского населения [7], хотя нельзя не отметить возрастание роли постмладенческого периода. Если в 2011 г. на смертность детей первого года жизни от числа умерших в возрасте 0–17 лет приходилось 56%, а на детскую смертность — 79,9%, то в 2018 г. уровень указанных долей составлял 50,7 и 77,8%.

Как по частоте, так и по структуре причин, смертность в младенческом возрасте отличается в различные его периоды (табл. 10).

На современном этапе, несмотря на рост в 2012–2013 гг., связанный с переходом на международные критерии регистрации рождений, произошло значительное, почти в 2 раза, снижение неонатальной смертности. В то же время фактически отмечается стагнация уровня постнеонатальной смертности. Указанную разницу в динамике показателей смертности можно объяснить следующими обстоятельствами. Снижение неонатальной смертности, с одной стороны, было обусловлено достижениями перинатологии, открытием высокотехнологичных перинатальных центров, а с другой, о чем сказано выше, — существующим недоучетом случаев смерти новорожденных. Что касается фактической стагнации постнеонатальной смертности, то можно с высокой долей вероятности предположить, что ее причиной является стагнация в целом социально-

**Таблица 8.** Динамика показателей смертности детей в возрасте 0–17 лет в Российской Федерации в XXI веке по основным классам болезней (на 100 тыс. детей соответствующего возраста) и темп убыли, %

**Table 8.** Child mortality dynamics (aged 0–17) in Russian Federation in XXI century according to major diseases (on 100 000 age-appropriate) and reduction rate, %

Классы болезней по МКБ-10	2002	2018	2018/2002 гг.
Всего умерших от всех причин	122,5	54,0	-55,9
Инфекционные и паразитарные болезни	5,0	2,3	-54,0
Новообразования	5,7	3,0	-47,4
Болезни нервной системы	5,3	4,2	-20,7
Болезни органов дыхания	8,6	2,3	-73,2
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	28,2	13,6	-51,8
Врожденные аномалии	18,0	8,0	-55,6
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	41,8	15,4	-63,6
Прочие болезни	9,9	5,2	-4,0

**Таблица 9.** Детская смертность в Российской Федерации в 2018 г. по основным классам болезней (на 10 тыс. соответствующего возраста)**Table 9.** Child mortality in Russian Federation in 2018 according to major diseases (on 10 000 age-appropriate)

Классы болезней по МКБ-10	Возраст, лет			Удельный вес умерших в 1–4 года от 0 до 4 лет, %
	0–4	До 1	1–4	
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	3,4	2,2	0,3	35,9
Новообразования	2,0	0,4	0,35	77,9
Болезни нервной системы	3,5	1,5	0,45	57,5
Болезни органов дыхания	3,4	2,3	0,2	32,0
Состояния, возникающие в перинатальном периоде	25,0	25,0	-	-
Врожденные аномалии	12,9	11,2	0,4	13,0
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	8,7	3,2	1,1	61,5
Симптомы, признаки, отклонения от нормы, не классифицированные в других рубриках	0,5	2,5	1,0	16,1
Прочие	3,6	2,7	0,3	26,2
Итого	63,0	51,0	3,1	22,2

**Таблица 10.** Динамика составляющих младенческой смертности в Российской Федерации (на 1000 родившихся живыми)**Table 10.** Infant mortality dynamics in Russian Federation (on 1000 live births)

Смертность на первом году жизни	Год								Темп (%) убыли 2011/2018 гг.
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Младенческая	7,4	8,6	8,2	7,3	6,5	6,0	5,6	5,1	31,1
Неонатальная	4,6	5,5	5,0	4,3	3,8	3,5	3,2	2,7	41,3
Ранняя неонатальная	2,2	2,1	3,2	2,8	2,4	2,2	1,9	1,4	36,4
Постнеонатальная	2,8	3,1	3,2	3,0	2,7	2,5	2,4	2,4	14,3

экономической ситуации в стране во втором десятилетии текущего столетия.

На первом месяце жизни фактически всю величину показателя смертности (в 95%) определяют отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (75,0%), и врожденные аномалии (20,7%). И если разница между смертностью на первой и на второй-четвертой неделях жизни сводится к незначительному перераспределению их удельного веса, то в структуру постнеонатальной смертности значимо вклинивается другая патология (табл. 11).

Свою приоритетную роль класс «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» играет в неонатальном периоде, где на него в 2018 г. приходилось 81,8% случаев смерти новорожденных. В структуре неонатальной смертности ведущие позиции занимали геморрагические нарушения у внутриутробного ребенка и новорожденного (19,8%), дыхательное расстройство новорожденного (дистресс) (16,1%), бактериальный сепсис новорожденного (12,8%), врожденная пневмония (9,9%), внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах (8,4%). В постнеонатальной смертности фактически каждый пятый ребенок погибает от инфекционных и паразитарных болезней и заболеваний органов дыхания, т.е. от причин, считающихся предотвратимыми.

Нельзя также не обратить внимания на действие таких социальных факторов, как травмы, отравления и другие последствия внешних причин. О влиянии социальных причин на младенческую смертность свидетельствуют также

два следующих показателя — смертность вне стационара и в первые сутки госпитализации: их уровень в 2018 г. составлял в Российской Федерации соответственно 20,9 и 15,7%, т.е. из умерших в грудном возрасте каждый третий ребенок фактически не получил медицинской помощи [4]. Весьма убедительно о социальной окраске смертности на дому говорит синдром внезапной смерти младенца (291 случай), один из ведущих факторов риска которого — социально дезадаптированные семьи [8].

**Причины смертности детей старших возрастных групп.** Смертность детей в возрасте старше 5 лет отличаются следующие медико-статистические закономерности (табл. 12).

К 18-летнему возрасту:

- происходит заметный рост уровня смертности от болезней системы кровообращения (5,4 раза) и внешних причин (4,5 раза). Но если удельный вес первых скромнее (4,5%), то вторым принадлежит главенствующее место (56,5%);
- перестают играть весомую роль предотвратимые причины — некоторые инфекционные и паразитарные болезни и заболевания органов дыхания (на них падает всего 4,5%);
- второе и третье место в структуре смертности занимают (в сумме 22%) трудно предотвратимые причины — болезни нервной системы (ведущая патология: церебральный паралич, эпилепсия, воспалительные заболевания центральной нервной системы) и ново-

**Таблица 11.** Младенческая смертность по основным классам болезней в Российской Федерации в 2018 г. (на 10 тыс. соответствующего возраста)

**Table 11.** Infant mortality according to major diseases in Russian Federation in 2018 (on 10 000 age-appropriate)

Классы болезней по МКБ-10	Смертность					
	Младенческая		Неонатальная		Постнеонатальная	
	Показатель	в % к итогу	Показатель	в % к итогу	Показатель	в % к итогу
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	2,2	4,4	0,08	0,3	2,1	9,3
Новообразования	0,4	0,9	0,07	0,3	0,4	1,6
Болезни нервной системы	1,5	2,9	0,06	0,2	1,4	6,2
Болезни органов дыхания	2,3	4,7	0,15	0,6	2,2	9,6
Состояния, возникающие в перинатальном периоде	25,0	49,8	20,5	75,0	4,6	19,9
Врожденные аномалии	11,2	22,3	5,65	20,7	5,6	24,3
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	3,2	6,5	0,4	1,3	2,9	12,6
Симптомы, признаки, отклонения от нормы, не классифицированные в других рубриках	2,5	5,0	0,3	1,1	2,2	9,6
Прочие	2,7	3,5	0,15	0,5	1,6	6,9
Итого	51,0	100,0	27,3	100,0	23,0	100,0

**Таблица 12.** Причины смертности детей старшего возраста в Российской Федерации в 2018 г. (на 100 тыс. детей соответствующего возраста)

**Table 12.** Mortality causes of older children in Russian Federation in 2018 (on 100 000 age-appropriate)

Причины	Возраст, лет				
	5–9	10–14	15–17	5–17	
				Показатель	Итого, %
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,6	0,4	0,6	0,5	2,0
Новообразования	2,5	2,6	3,0	2,7	9,8
Болезни нервной системы	3,0	3,3	4,0	3,3	12,2
Болезни системы кровообращения	0,5	0,9	2,7	1,1	4,1
Болезни органов дыхания	0,6	0,7	0,7	0,7	2,5
Болезни органов пищеварения	0,2	0,3	0,5	0,3	1,1
Врожденные аномалии	1,6	1,1	1,3	1,3	4,9
Симптомы, не классифицированные в других рубриках	0,8	1,2	1,9	1,2	4,2
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	7,7	13,4	35,0	15,3	56,5
Прочие	0,6	0,9	0,8	0,7	2,7
Всего	18,1	24,8	50,5	27,1	100,0

образования (лейкемия, злокачественные новообразования нервной системы);

- главенствующее же место принадлежит классу «Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин». В детском возрасте смертность от внешних причин нарастает лавинообразно. Если число умерших в возрасте 5–9 лет принять за 100, то в 10–14 лет оно будет составлять — 151,6, а в 15–17 лет — 212,8.

**Смертность от внешних причин.** Класс «Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин» является наиболее ярким и убедительным сви-

детельством роли социального фактора в формировании здоровья детского населения. Это определяет необходимость более подробного знакомства с конкретными причинами смертности данного класса (табл. 13).

Прежде всего, следует отметить, что внешние причины по своему уровню весьма значимы не только в подростковом, но и в младенческом возрасте. Хотя в грудном возрасте на внешние причины приходится всего 6,5%, однако их показатель выше, чем в последующие 13 лет. По своему уровню он сопоставим с таковым в 15–17 лет (32,6 и 35,0 на 100 тыс. детей соответственно), о чем не следует забывать при разработке меропр-

**Таблица 13.** Смертность детей от внешних причин в Российской Федерации в 2018 г. (на 100 тыс. детей соответствующего возраста)  
**Table 13.** Child mortality from external factors in Russian Federation in 2018 (on 100 000 age-appropriate)

Причины	Возраст, лет							
	До 1	1–4	0–4	5–9	10–14	15–17	5–17	0–17
Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин	32,6	11,3	15,1	7,7	13,4	35,0	15,3	15,4
Дорожно-транспортные происшествия	1,8	1,8	1,8	2,0	2,9	8,7	3,7	3,1
Падения	0,4	1,1	1,0	0,4	0,4	1,3	0,6	0,7
Случайные утопления	1,5	1,1	1,2	1,6	2,3	2,4	2,0	1,8
Случайное удушение	16,7	0,9	3,7	0,3	0,5	0,8	0,5	1,5
Случайные отравления без алкоголя	0,6	1,2	1,1	0,7	0,8	1,4	0,9	0,9
Самоубийства	-	-	-	4 сл.	1,3	6,8	1,9	1,3
Повреждения с неопределенными намерениями	8,0	2,8	3,7	1,4	3,6	9,9	3,9	3,9
Прочие	4,6	4,7	4,7	2,4	2,8	6,4	3,3	3,8
К итогу, %	11,6	18,6	(30,2)	15,1	22,6	32,1	(69,8)	100,0

ятий, направленных на снижение смертности в детском возрасте.

Необходимо также отметить и следующие повозрастные особенности указанного класса причин смертности детей и подростков.

- Половина смертей в грудном возрасте от внешних причин приходится на случайные удушения (275 случаев). Отмечается их высокая корреляция с синдромом внезапной смерти младенца и семейными факторами риска [9].
- В структуре детской смертности большинство ее причин обусловлено неудовлетворительным семейным надзором за ребенком, что, прежде всего, характерно для семей высокого социального риска (бедность, курение и злоупотребление алкоголем, дефекты ухода, низкая медицинская активность).
- В дошкольном и школьном возрасте на первый план выходит поведенческий фактор — гибель детей от дорожно-транспортных происшествий, утоплений, случайных отравлений.
- На старший подростковый о возраст, т.е. на три года из 18 лет детства, приходится 1/3 всех смертей детского населения, и главными их причинами являются дорожно-транспортные происшествия и самоубийства.

#### **ЗАДАЧИ И НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ<sup>1</sup>**

В XXI веке в Российской Федерации произошло снижение смертности детей во все ее возрастные периоды и, более всего, — уровня младенческой смертности, причем в одинаковой мере за счет неонатальной и постнеонатальной составляющих. Это, с одной стороны, результат реализации национального проекта «Здоровье». Тому также способствовали такие приоритеты в деятельности органов здравоохранения, как укрепление материально-технической базы медицинских организаций родовспоможения и детства, развитие перинатальных центров,

оснащение детских больниц современным высокотехнологичным оборудованием, обеспечение реанимационными койками и койками интенсивной терапии для новорожденных. Сыграли свою положительную роль и такие меры, как введение в национальный календарь вакцинаций прививок против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b* (группы риска), интенсивное развитие хирургии новорожденных, внимание к профилактической составляющей в деятельности первичного звена педиатрической службы и др.

Вместе с тем проведенный анализ медико-статистических закономерностей и причин смертности российских детей и подростков позволяет привлечь внимание к следующим пяти положениям, реализация которых будет обеспечивать дальнейшее снижение младенческой и детской смертности [4].

**Первое.** При сохранении заметного различия в уровнях детской смертности по российским территориям востребован и требует дальнейшего научного сопровождения разработанный еще в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века по инициативе заместителя министра здравоохранения СССР А.А. Баранова региональный подход в реализации мер по снижению смертности детского населения [10].

**Второе.** Ведущими причинами как младенческой, так и детской смертности являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии развития, которые делают дальнейшее снижение смертности детей этой возрастной группы чрезвычайно сложной задачей. В этих условиях главным направлением в деятельности системы охраны здоровья матери и ребенка становится проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза популяции. Сохраняется приоритет проведения антенатальной и неонатальной профилактики, включая развитие фетальной терапии и неонатальной хирургии врожденных пороков развития; дальней-

<sup>1</sup> В заключительном разделе статьи мы сочли возможным процитировать часть текстов из наших предыдущих публикаций [2–4] с небольшими добавлениями, вытекающими из анализа медико-статистических особенностей причин смертности российских детей и подростков в 2018 г.

шее расширение программы неонатального скрининга на врожденные и наследственные нарушения обмена; совершенствование организации и технологического обеспечения пренатальной и преимплантационной диагностики врожденных и наследственных болезней.

Следует учитывать и следующую закономерность: как никогда раньше, заболевания перинатального периода и врожденные пороки развития определили высокую степень корреляции между детской смертностью и инвалидностью. Каждый спасенный от смерти новорожденный с указанной патологией — потенциальный инвалид. Важно помнить и другое. До 10% детского населения являются контингентом, имеющим ограничения жизнедеятельности по состоянию здоровья. Отсюда — не добиться видимых результатов в профилактике смертности и инвалидности, если в стране не будет создана **полноценная система медико-социальной реабилитации детей**, имеющих проблемы в состоянии здоровья.

**Третье.** В связи с недостатком финансирования местные органы здравоохранения затягивают или отказывают в патогенетическом лечении ребенку, имеющему редкое, сложное заболевание. Возникла ненормальная (стыдная) ситуация: призывы к населению государственных каналов телевидения помочь в финансировании оказания медицинской помощи таким детям. **Российское общество должно (обязано!) настоять, чтобы лечение детей с редкими заболеваниями оперативно и полностью обеспечивалось государством.**

В сложившейся ситуации целесообразно проведение, как показывает отечественная и зарубежная практика, более широкого скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде, в частности на наиболее распространенные нозологические формы редких болезней, при которых применяется патогенетическая терапия, с помощью препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

**Четвертое.** Учитывая основные причины младенческой и детской смертности, сохраняется высокая потребность в развитии специализированной и реабилитационной медицинской помощи для детей. Не в полной мере обеспечены качественной медицинской помощью дети с онкологическими заболеваниями, не создана система оказания медицинской помощи детям с аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями иммунного генеза, малодоступна нейрохирургическая и травматолого-ортопедическая помощь детям, требует серьезной модернизации психиатрическая, наркологическая и фтизиатрическая помощь. Залогом повышения качества медицинской помощи детям также станет дальнейшее развитие многопрофильных и специализированных педиатрических стационаров.

**Пятое.** Совершенствование системы медицинского обеспечения детского населения должно осуществляться не только по пути повышения эффективности и качества лечебно-диагностической помощи, но и интенсивного развития помощи медико-социальной [11]. В Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг. прямо (специально) указывалось на необходимость разработки и внедрения эффективных современных технологий медико-социального сопровождения детей и подростков.

На возрастающую роль социального фактора убедительно указывает следующее. Во-первых, летальность детей в первые сутки госпитализации и доля детей умерших вне стационара к общему числу умерших детей до 1 года составляют более 30%. Во-вторых, начиная с возрастной группы 1–4 года в структуре причин смертности у детей внешние причины заняли ведущее место, став абсолютно доминирующими в подростковом возрасте. В-третьих, у подростков регистрируется крайне высокая частота самоубийств. Наконец, нужно просто помнить, что каждый пятый ребенок в стране находится в опасной или трудной жизненной ситуации. Таким образом, становится очевидной необходимость внедрения системы эффективного медико-социального патронажа контингента детей высокого социального риска.

Вместе с тем существующие нормативные правовые документы не дают четкого представления об организационной основе медико-социальной помощи детям — о функциях подразделений и персонала, которым это вменено в обязанность, о контингенте обслуживания и особенностях сопровождения каждой категории в условиях поликлиники и стационара, о принципах межсекторального и межведомственного взаимодействия и прочее, т.е. не определены правила организации медико-социальной помощи. Создание системы медико-социального сопровождения детей, находящихся в трудном положении, является в современных условиях реальной возможностью повлиять на формирование здоровья и его уровень для данной категории детского населения России. Вот почему крайне необходимым является скорейшее внедрение региональной модели организации медико-социальной помощи детям и подросткам, разработанной по заданию Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы в Республике Татарстан при участии сотрудников Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава России [12].

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

Not declared.

#### **ORCID**

**А. А. Баранов**

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**В. Ю. Альбицкий**

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

**Л. С. Намазова-Баранова**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)*. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2009. — 387 с. (Серия «Социальная педиатрия»; Вып. 9). [Baranov AA, Al'bitskiy VYu. *Smertnost' detskogo naseleniya Rossii (tendentsii, prichiny i puti snizheniya)*. 3rd revised and updated. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2009. 387 p. (Series «Sotsial'naya pediatriya»; Issue 9). (In Russ).]
2. Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. *Младенческая смертность в Российской Федерации в условиях новых требований к регистрации рождения*. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 87 с. (Серия «Социальная педиатрия»). [Al'bitskiy VYu, Terletskaia RN. *Mladencheskaya smertnost' v Rossiyskoy Federatsii v usloviyakh novykh trebovaniy k registratsii rozhdeniya*. Moscow: Pediatr"; 2016. 87 p. (Series «Sotsial'naya pediatriya»). (In Russ).]
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т. 72. — № 5. — С. 375–382. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitskiy VYu, Terletskaia RN. Tendencies of infantile and child mortality in the conditions of implementation of the modern strategy of development of health care of the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):375–382. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn867.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей современной России*. — М.: ПедиатрЪ, 2020. — 116 с. [Baranov AA, Al'bitskiy VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN. *Sostoyaniye zdorov'ya detey sovremennoy Rossii*. Moscow: Pediatr"; 2020. 116 p. (In Russ).]
5. Стародубов В.И., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Концепция федерального атласа «Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации» // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2004. — № 6. — С. 3–5. [Starodubov VI, Baranov AA, Albitskiy VYu. Conception of the Federal atlas "Regional factors and specific features of children's population in the Russian Federation". *Zdravookhr Ross Fed*. 2004;(6):3–5. (In Russ).]
6. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2012. — № 6. — С. 2. [Sukhanova L, Bushmelyova N, Sorokina Z. Infantile mortality in Russia: the issue of verified registration. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ia naseleniia*. 2012;(6):2. (In Russ).]
7. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Орел В.И., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 3. — С. 5–14. [Ivanov DO, Alexandrovich YS, Oryol VI, Prometnoy DV. Infant mortality in Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatr*. 2017;8(3):5–14. (In Russ).] doi: 10.17816/PED83-14.
8. Крючко Д.С., Рюмина И.И., Челышева В.В., и др. Младенческая смертность вне лечебных учреждений и пути ее снижения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 434–441. [Kryuchko DS, Ryumina II, Chelysheva VV, et al. Infant out-of-hospital mortality and ways to reduce it. *Current pediatrics*. 2018;17(6):434–441. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i6.1973.
9. Кораблева Н.Н., Котова Е.Г., Кorablev А.В. Синдром внезапной смерти младенцев и другие ассоциированные со сном случаи младенческой смертности (на примере Республики Коми) // *Вестник Мордовского университета*. — 2017. — Т. 27. — № 3. — С. 355–372. [Korableva NN, Kotova YG, Korablev AV. Sudden infant death syndrome and other sleep-related infant deaths (case study of the Republic of Komi). *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2017;27(3):355–372. (In Russ).] doi: 10.15507/0236-2910.027.201703.355-372.
10. Баранов А.А. Основные направления перестройки службы охраны материнства и детства // *Медицина*. — 1988№9. — С. 5–10. [Baranov AA. Main directions of reorganization of security service of motherhood and childhood. *Meditcina*. 1988;(9):5–10. (In Russ).]
11. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние, проблемы и перспективы организации медико-социальной помощи детям // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — № 3. — С. 4–6. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Ustinova NV. Status, problems and prospects of the organization of medical and social care for children. *Russian journal of pediatrics*. 2013;(3):4–6. (In Russ).]
12. *Региональная модель организации медико-социальной помощи детям и подросткам (опыт Республики Татарстан)*. Методические рекомендации / А.А. Баранов и др., ред. — Казань: Медицина, 2014. — 41 с. [Regional'naya model' organizatsii mediko-sotsial'noy pomoshchi detyam i podrostkam (opyt Respubliki Tatarstan). Metodicheskiye rekomendatsii. AA. Baranov et al., ed. Kazan': Meditsina; 2014. 41 p. (In Russ).]

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом

**Контактная информация:**

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 1, e-mail: klochkova\_oa@nczd.ru

Статья поступила: 21.03.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

В обзоре рассматриваются различные аспекты снижения мышечной силы и утраты двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Описаны патофизиологические механизмы, обусловленные первичным повреждением и реорганизацией центральной нервной системы (ЦНС), структурно-функциональными изменениями мышечной ткани, биомеханическим дисбалансом. Проведены параллели между изменениями, наблюдаемыми у пациентов с ДЦП и саркопенией — физиологическим процессом утраты мышечной силы и функции у пациентов пожилого возраста. Показано, что для пациентов с церебральным параличом характерен феномен «раннего старения» опорно-двигательного аппарата. Обсуждаются потенциальные направления профилактики саркопении у детей и взрослых с ДЦП. Понимание описанных механизмов первичных и возрастных изменений мышечной ткани при ранних повреждениях ЦНС необходимо для планирования повседневной активности пациентов, выбора правильной тактики реабилитации, минимизации неблагоприятных лечебных воздействий и обоснованной коррекции сопутствующих нарушений.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, саркопения, спастичность, анаболическая резистентность, мышечная сила

**(Для цитирования:** Клочкова О.А., Куренков А.Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 107–115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103)

**ВВЕДЕНИЕ**

Термином «детский церебральный паралич» (ДЦП) обозначают стойкие нарушения развития моторики и поддержания позы, возникшие в результате перинатального повреждения или аномалии развивающегося головного мозга [1]. Повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при ДЦП возникают на самом раннем этапе развития ребенка и влияют на двигательные возможности, координацию, постуральный контроль, а также на другие — немоторные — сферы его жизни [2]. Несмотря на непрогрессирующий характер

неврологического дефицита, пациенты с ДЦП демонстрируют ухудшение двигательных функций. В детском и юношеском возрасте (до 21 года) утрата ранее освоенных двигательных навыков характерна, в первую очередь, для детей с III–V уровнями по Системе классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [3, 4], тогда как во взрослом возрасте постепенное снижение двигательных возможностей происходит независимо от уровня GMFCS [5]. По данным систематического обзора [6], примерно у 25% пациентов с церебральным параличом

Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov

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

## Muscular Weakness and Loss of Motor Skills in Patients with Cerebral Palsy

*Various aspects of muscle strength decrease and loss of motor skills in patients with cerebral palsy (CP) are considered in this review. Pathophysiological mechanisms caused by primary damage and reorganization of central nervous system (CNS), structural-functional changes of muscle tissue, biomechanical disbalance are described. Changes at patients with CP equate with sarcopenia (physiological process of muscle strength and function loss in elderly patients). It has been shown that patients with cerebral palsy have such phenomenon as «early aging» of musculo-skeletal system. Potential approaches for prevention of sarcopenia in children and adults with cerebral palsy are discussed. Understanding of the described mechanisms of primary and age-related changes in muscle tissue in early CNS injuries is necessary to plan the activities of daily living for patients, choose the correct rehabilitation tactics, minimize adverse therapeutic effects, and reasonable management of comorbid conditions.*

**Key words:** cerebral palsy, sarcopenia, spasticity, anabolic resistance, muscle strength

**(For citation:** Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L. Muscular Weakness and Loss of Motor Skills in Patients with Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 107–115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103)

с возрастом наблюдается ухудшение или утрата ходьбы. В зоне наибольшего риска находятся пациенты с исходно худшими двигательными способностями, двусторонними формами ДЦП и наличием боли или значительной мышечной слабости [6]. Однако, даже дети с церебральным параличом с исходно высоким уровнем и качеством двигательной активности имеют повышенный риск утраты способности самостоятельного перемещения и появления потребности во вспомогательных средствах для передвижения во взрослом возрасте [7–9]. Традиционно такие изменения объясняют накоплением вторичных ортопедических деформаций [10]. Однако, на сегодняшний день проблема представляется комплексной. Все больше внимание исследователей привлекает вопрос структурной патологии мышц при ДЦП и феномена «раннего старения» опорно-двигательного аппарата на фоне исходного повреждения ЦНС [11, 12].

В структуре современной реабилитации детей с ДЦП отмечается явное превалирование тонусснижающих методов [13]. Однако, спастичность регистрируется лишь в 75–80% случаев, тогда как мышечная слабость (парез) в той или иной степени присутствует у всех пациентов с ДЦП [11, 14]. Звучит все больше аргументов в пользу того, что именно степень мышечной слабости, а не спастичности, определяет двигательный дефицит и инвалидизацию у пациентов с ДЦП в долгосрочной перспективе [15, 16].

При оказании медицинской помощи в должном объеме продолжительность жизни большинства пациентов с ДЦП с легкими и умеренными двигательными нарушениями (GMFCS I–III) на сегодняшний день приближается к общепопуляционной [17]. Способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию является одним из ключевых факторов, определяющих качество жизни и социальной адаптации у взрослых людей с церебральным параличом [18]. Понимание патогенеза мышечной слабости и прогрессирующего ухудшения двигательной функции при ДЦП необходимы для коррекции существующих подходов в реабилитации пациентов детского возраста и максимального сохранения их активности и самообслуживания во взрослой жизни.

**Цель данного обзора** — рассмотреть различные аспекты патогенеза мышечной слабости и утраты двигательных функций при ДЦП, а также потенциально эффективных подходов к профилактике данного явления.

### НЕЙРОГЕННЫЕ ОСНОВЫ МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ

ДЦП — клиническое следствие повреждения или аномалий ЦНС, затрагивающих, в первую очередь, верхний мотонейрон [1, 2]. К проявлениям синдрома верхнего мотонейрона относят симптомы как со знаком «-» (мышечная слабость, нарушение селективного моторного контроля и поддержки позы, дефицит и искажение афферентной сенсорной информации), так и со знаком «+» (повышение мышечного тонуса — спастичность, повышение сухожильных рефлексов, клonusy) [19]. «Негативные» симптомы синдрома верхнего мотонейрона рассматриваются как более значимые предикторы двигательного потенциала ребенка по сравнению с симптомами «+» [16].

Степень спастичности и выраженность мышечной слабости как в отдельных мышцах, так и в функциональных сегментах конечностей напрямую не коррелируют друг с другом [13]. Спастичность и высокие рефлексы обусловлены **вторичной** реорганизацией нейромышечного взаимодействия в условиях снижения нисходящего тормозного влияния головного мозга на  $\gamma$ -нейроны спинного мозга, контролируемые мышечные веретена [20], тогда

как мышечная слабость и гипотония — **первичное** проявление поражения ЦНС при ДЦП, особенно заметное в острый период повреждения корково-спинномозгового пути и нередко встречающееся у новорожденных, которые впоследствии разовьют клиническую картину ДЦП [21].

Появление и сохранение мышечной слабости у пациентов с ДЦП на протяжении всей жизни можно объяснить несколькими нейрогенными факторами. Повреждение структур пирамидного тракта при ДЦП приводит к снижению эфферентной импульсации к нижнему мотонейрону и уменьшению его способности активировать мышцы-агонисты [22, 23]. Нарушение процесса мышечной активации при ДЦП приводит к ограничению возможности точного моторного контроля и произвольной регуляции мышечного усилия [24]. Селективный мышечный контроль страдает и в результате нарушения центральной регуляции процессов реципрокного торможения, преимущественно при попытке совершения быстрых или реципрокных движений (например, ходьбы) [22, 23]. В исследовании J. Engsborg и соавт. при произвольном сгибании и разгибании колена у 70% пациентов с ДЦП наблюдалась ко-контракция мышц-антагонистов даже при медленном выполнении задания [25].

Физиологическое увеличение силы мышечного сокращения обусловлено либо наращиванием числа активированных (рекрутированных) двигательных единиц — совокупности мотонейрона и иннервируемых им мышечных волокон, либо повышением частоты импульсации уже работающих двигательных единиц. Количество мышечных волокон в составе двигательных единиц неодинаково и зависит от точности совершаемых движений: от нескольких десятков волокон в мышцах пальцев, глаза до сотен и тысяч в крупных мышцах конечностей и туловища [22]. Паттерн рекрутирования двигательных единиц также специфичен для каждой мышцы. В норме активация начинается с небольших двигательных единиц и модулируется в зависимости от моторной задачи [26]. При повреждении верхнего мотонейрона рекрутирование двигательных единиц замедлено, недостаточно и происходит в нарушенном порядке [27, 28]. В результате мышца включается в движение медленно и не полностью. Низкая скорость прироста мышечного усилия при ДЦП, по сравнению со здоровыми сверстниками, может быть обусловлена ограниченным рекрутированием высокопороговых двигательных единиц и нарушением процесса повышения частоты импульсации по низкопороговым двигательным единицам [29]. Прирост мышечного усилия, в норме обеспечиваемый балансом между процессами рекрутирования новых двигательных единиц и повышением частоты их импульсации, при повреждении верхнего мотонейрона может сдвигаться в сторону рекрутирования [26]. При попытке нарастить мышечное усилие происходит преждевременная активация крупных и быстро утомляемых двигательных единиц, что приводит к раннему истощению и снижению мышечного усилия [30].

И, наконец, нейрогенный компонент мышечной слабости при ДЦП можно рассматривать с позиции глобального нарушения созревания нервной системы новорожденного в условиях повреждения ЦНС. После рождения процессы миелинизации и синаптогенеза в центральной и периферической нервной системе не завершены и активируются под действием функциональной нагрузки [31]. Физиологичное развитие ребенка сопровождается многократным повторением нормальных движений и закреплением двигательного паттерна за счет образования стойких синаптических связей и постепенной утратой «резервных» путей [32]. В условиях раннего

повреждения ЦНС нейропластичность позволяет сохранить движения за счет формирования новых синаптических связей и сохранения дополнительных путей [33, 34]. Вместе с тем данная реорганизация не восполняет функции в полной мере, а ограничение двигательной активности в раннем возрасте в сочетании с вынужденным повторением патологических движений ведет к закреплению соответствующих нервных связей и патологического стереотипа [15].

### **ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ МЫШЦ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

Современное представление о патогенезе ДЦП рассматривает мышцы как основной «орган-мишень», изменяющий свои структурные и функциональные характеристики вследствие первичного повреждения ЦНС [11, 12]. Срок повреждения ЦНС, степень двигательных нарушений, возраст ребенка с ДЦП и другие факторы определяют широкий диапазон вариантов изменений в скелетных мышцах, приводящих к клинически значимому снижению мышечной силы.

#### **Нарушения процессов развития и дифференцировки мышечной ткани**

Наравне со структурами нервной системы мышечная ткань проходит определенные этапы «созревания» в пре- и постнатальном периодах. Перестройка мышечной ткани продолжается на протяжении всего детства и ранней юности [35]. Эмбриональные и неонатальные формы миозина заменяются взрослыми формами под влиянием гормональной регуляции, мышечной активности и пассивного механического растяжения [36, 37]. Выраженное изменение двигательной активности, отсроченная или отсутствующая вертикализация с уменьшением нагрузки на мышцы при ДЦП могут приводить к задержке и нарушению созревания взрослых форм миозина и их функциональному несоответствию типичным возрастным нагрузкам [38]. Остается открытым вопрос, что является первичным при ДЦП — объем двигательной нагрузки, вызывающий перестройку мышц, или исходное преобладание определенного типа волокон и их влияние на двигательные возможности пациента.

Содержание волокон 1-го (медленного) и 2-го (быстрого) типов в каждой мышце зависит от ее основной функции. Мышцы, испытывающие длительные статические нагрузки по удержанию позы и равновесия, состоят преимущественно из волокон 1-го типа (например, камбаловидная мышца). В мышцах, обеспечивающих быстрое развитие максимального напряжения, в норме преобладают волокна 2-го типа (например, икроножная мышца) [22, 39]. Отсутствие физической нагрузки при иммобилизации, теномотии или искусственной невесомости приводит к перестройке мышечной структуры и преобладанию волокон 2-го типа [40, 41]. Хроническая электростимуляция, напротив, вызывает постепенную трансформацию мышцы с увеличением в ней доли волокон 1-го (медленного типа) [42, 43]. Логично предположить, что раннее нарушение нейрональной регуляции процессов роста и созревания мышц при повреждениях центрального мотонейрона может приводить к изменению дифференцировки и соотношения типов мышечных волокон. Однако исследования биоптатов мышц пациентов с ДЦП показали противоречивые результаты. Было выявлено как увеличение доли волокон 1-го медленного типа [44, 45], так и доли волокон 2-го типа [46], равно как и отсутствие значимых изменений в соотношении типов волокон на фоне спастичности [47, 48]. Данный аспект

еще требует изучения с учетом особенностей выбора мышц для биопсии и отбора пациентов (сроки повреждения ЦНС, объем и характер нагрузки на мышцы).

Нарушение развития мышечной ткани при ДЦП может затрагивать не только процессы дифференцировки волокон, но и формирование структур, отвечающих за нейромышечную передачу и рефлекторную регуляцию мышечного сокращения. Нарушение активности центрального мотонейрона на пренатальном этапе может приводить к врожденным аномалиям закладки мышечных веретен и ацетилхолиновых рецепторов [49, 50].

#### **Структурные изменения мышц при ДЦП**

Скелетные мышцы образованы сократимыми и несократимыми тканями. Сократимая часть мышцы обеспечивает развитие мышечного усилия и состоит из повторяющихся участков — саркомеров, образующих миофибриллы, которые, в свою очередь, входят в состав мышечных волокон, объединенных в пучки. Несократимая часть мышцы представлена соединительной и жировой тканью [22, 51].

При ДЦП изменения в мышцах фиксируют как на макро, так и на микроуровне. Используя магнитно-резонансную томографию, J. Noble с соавт. [52] сравнили содержание внутри- и межмышечного жира в нижних конечностях у 10 пациентов в возрасте 22,5 лет с двусторонним ДЦП (GMFCS I–III) и здоровых сверстников. У пациентов с ДЦП содержание жира было статистически значимо выше во всех мышцах, различалось по уровням GMFCS и преобладало у пациентов с GMFCS III. Количество межмышечного жира также было выше при ДЦП по сравнению с группой контроля. Соотношение объемов подкожной жировой клетчатки и мышечной ткани не различалось [52]. У детей с ДЦП, тетрапарезом в возрасте от 5 до 14 лет (12 человек) также было показано снижение объема мышечной ткани бедра на 51% и повышение объема внутримышечного жира в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой [53]. Для выявления изменений параметров эхо-интенсивности у пациентов с ДЦП может быть использовано и более доступное для повседневной практики ультразвуковое исследование мышц. Сопоставление результатов обследования 26 детей с ДЦП и 10 здоровых добровольцев показало, что для церебрального паралича было характерно уменьшение объема паретичной нижней конечности, увеличение интенсивности эхо-сигнала от мышечной ткани и его большая неоднородность, свидетельствующие о повышенном содержании несократимой ткани [54]. Увеличение жировой инфильтрации и содержания соединительной ткани в мышцах при ДЦП ведет к уменьшению их сократительной способности и силы развиваемого усилия [12].

Изменение структуры скелетных мышц с увеличением содержания несократимых тканей сопровождается изменениями структуры мышечных волокон. Так, по данным микроскопических исследований биоптатов мышечных волокон больных ДЦП, выявлены высокая вариабельность размеров мышечных волокон, а также наличие большого числа «круглых» и «надкушенных» волокон, в отличие от многоугольных волокон одинакового размера у здоровых добровольцев [48, 55]. Выраженность данных изменений коррелирует с тяжестью двигательных нарушений и возрастом пациентов [44, 56].

Развитие максимального мышечного усилия зависит от числа саркомеров в мышце и их длины, отражающей степень перекрытия филаментов актина и миозина [22, 35]. Рост мышечных волокон происходит путем

добавления новых саркомеров под действием растяжения, нагрузки или роста прилежащей кости [57]. Ограничение двигательной активности и спастичность при повреждениях ЦНС могут нарушать процессы мышечного роста и приводить к увеличению не количества, а длины саркомеров. На примере мышцы локтевого сгибателя кисти у подростков и молодых взрослых с ДЦП было выявлено увеличение длины саркомеров, сопровождаемое снижением силы мышцы до 40% от нормы [58]. Удлинение саркомеров приводит к уменьшению площади перекрытия актиновых и миозиновых филаментов и, как следствие, снижению силы мышечного сокращения [22].

Одной из возможных причин удлинения саркомера может быть изменение свойств белков, отвечающих за поддержание его длины и сопротивление растяжению. Гигантский белок титин — структурная основа саркомера — продемонстрировал способность менять свои изоформы и механические свойства в сердечной мышце под действием хронической ишемии [59, 60]. Аналогичные процессы могут происходить и в скелетной мышце на фоне нарушенной иннервации и спастичности. Так, в работах R. Lieber и J. Friden было показано уменьшение растяжимости отдельного мышечного волокна спастичной мышцы [61, 62]. Повышенное сопротивление растяжению не было связано с изменением электромиографических характеристик волокна [63] и, по всей вероятности, обусловлено перестройкой структур, отвечающих за поддержание длины саркомера.

Несмотря на снижение растяжимости отдельного мышечного волокна, пучок спастичных мышечных волокон обладает большей растяжимостью, чем пучки волокон здоровой мышцы [61, 62]. В здоровой мышце пучок волокон обладает значительно большей устойчивостью к растяжению, чем отдельное мышечное волокно, за счет свойств внеклеточного матрикса, содержащего в своем составе коллагены различных типов, а также протеогликаны и гликопротеины. При ДЦП мышцы содержат большее количество внеклеточного матрикса, но его качество и сопротивление растяжению значительно уступает здоровым мышцам [61].

Таким образом, структурные изменения в мышцах при ДЦП отражаются не только на их сократительной способности, но и на пассивных механических свойствах отдельных мышечных волокон и их пучков. Изменения упруго-эластических характеристик мышцы влияет как на сопротивление, которое необходимо преодолеть мышце для начала сокращения, так и на то, с какой силой мышца будет сопротивляться растяжению при сокращении антагонистов [15]. Итогом подобных изменений становится снижение силы мышечного сокращения и изменение энергозатрат на инициацию движения. Отсроченным следствием нарушения структуры и эластичности мышечной ткани становится формирование контрактур, встречающееся у пациентов с ДЦП со всеми уровнями двигательного развития по GMFCS [64].

#### **Биомеханические аспекты мышечной слабости**

У пациентов с ДЦП отмечается снижение объема и длины паретичных мышц, а также площади поперечного сечения мышечного брюшка и угла перистости мышцы — параметров, определяющих силу и скорость развития мышечного усилия [45, 65]. При гемипарезе мышцы на стороне повреждения меньше, чем на здоровой конечности, но и те и другие отличаются по длине и объему от мышц у здоровых сверстников [55]. Снижение объема икроножных мышц при ДЦП может быть выявлено уже в возрасте 15 мес [66], к дошкольному возрасту

доходить до 22%, а к взрослому — до 45% в сравнении со здоровыми сверстниками [66]. Нарастание мышечного дефицита с возрастом отмечается во всех основных мышечных группах конечностей с преобладанием в дистальных сегментах [67].

Изменение длины мышц при ДЦП включает два патологических аспекта:

- 1) укорочение мышечного брюшка (на 10% для медиальной головки икроножной мышцы по данным ультразвукового исследования 16 подростков со спастическим гемипарезом [68]);
- 2) удлинение сухожилия [15].

Оптимальное развитие мышечного усилия возможно при определенной исходной длине мышцы [22, 30]. Укороченное мышечное брюшко содержит меньшее число саркомеров, что приводит к снижению максимального развиваемого мышечного усилия. В то же время за счет перерастяжения сухожильной части могут наблюдаться увеличение общей длины мышечно-сухожильного комплекса и его неоптимальная предстартовая длина [30]. Длительное вынужденное положение конечности вследствие укорочения спастичных мышц при ДЦП приводит к перерастяжению мышц-антагонистов и их биомеханической несостоятельности [15], что может усугубляться развитием фиксированных суставных контрактур [64].

Таким образом, к основным биомеханическим аспектам снижения мышечной силы при ДЦП можно отнести раннее и прогрессирующее уменьшение мышечного объема (как в паретичных, так и клинически интактных конечностях), и нарушение биомеханического баланса вследствие изменения длин мышечной и сухожильной частей в мышцах-агонистах и антагонистах.

#### **САРКОПЕНИЯ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

Вышеперечисленные структурные и функциональные изменения при ДЦП можно рассматривать как первичные причины мышечной слабости. Однако, наряду с исходными повреждениями нейромоторного аппарата для данных пациентов характерны снижение мышечной силы и утрата двигательных навыков с возрастом. Данное явление не объясняется в полной мере формированием контрактур или иных ортопедических осложнений и может быть лучше обосновано с позиции физиологического процесса — *саркопении* — изменения качества мышечной ткани, снижения ее белковой массы, а также утраты мышечной силы с возрастом [69], протекающей, однако, с иной скоростью, чем в норме. До 20 лет мышечная масса здорового человека растет за счет увеличения размеров мышечных волокон. Примерно после 25 лет начинаются постепенная утрата двигательных единиц и атрофия входящих в них мышечных волокон [70]. Наиболее активно и заметно этот процесс протекает после 60 лет, снижая повседневные функциональные возможности пожилых людей [71, 72]. В течение длительного времени роль состояния скелетной мускулатуры в сохранении здоровья и качества жизни оставалась недооцененной. Однако, исследования последних лет заставили признать саркопению одним из ведущих факторов риска повышения заболеваемости и травматизма, частоты госпитализаций и потребности в уходе, а также ухудшения качества жизни и смертности у лиц старше 65 лет [73].

К основным аспектам саркопении пожилых лиц относят анаболическую резистентность, изменения качественных характеристик и состава мышечной ткани и нутритивный дефицит [12]. Эти же патогенетические факторы едва ли не в большей степени присутствуют

у пациентов с повреждениями ЦНС, причем в случае с ДЦП — с самого раннего возраста.

### **Анаболическая резистентность**

Поддержание постоянной мышечной массы у здоровых молодых лиц осуществляется за счет баланса между уровнем синтеза (анаболизма) белков мышечной ткани и их распада (катаболизма). С возрастом происходит ослабление реакции организма на факторы, в норме стимулирующие синтез белка в мышцах (потребление аминокислот с пищей и физическую активность), развивается анаболическая резистентность [74, 75]. Формированию анаболической резистентности у пожилых лиц способствуют такие факторы, как снижение двигательной активности, хроническое воспаление и оксидативный стресс [76, 77]. Итогом является отрицательный белковый баланс и постепенное снижение массы скелетных мышц. В свою очередь, сокращение мышечной массы ведет к снижению объемов депонирования и метаболизма глюкозы, что способствует формированию инсулинорезистентности и снижению общего уровня энергетического обмена в организме [78, 79].

Формирование анаболической резистентности при ДЦП в настоящее время мало изучено [12]. Вместе с тем для пациентов с данным заболеванием характерны как ограничение физической активности в связи с первичным неврологическим дефицитом, так и частые эпизоды длительной иммобилизации — этапное и послеоперационное гипсование, способствующее преобладанию катаболических процессов и мышечной атрофии. Тяжесть двигательных нарушений коррелирует со степенью снижения двигательной активности и формированием вторичных ортопедических деформаций, которые, в свою очередь, еще больше ограничивают передвижение [77].

Оксидативный стресс и хроническое воспаление при ДЦП могут быть обусловлены дефицитом отдельных нутриентов и витаминов, факторами окружающей среды (пассивным курением, длительным пребыванием в закрытых помещениях), сопутствующими хроническими заболеваниями и их терапией (эпилепсией, частыми респираторными инфекциями и т.д.) [80].

### **Изменение качественных характеристик и состава мышечной ткани**

Наряду со снижением числа и размеров мышечных волокон с возрастом (до 50% с 20 до 90 лет) [81] для саркопении пожилых людей характерно изменение качественного состава мышечной ткани. Зафиксировано уменьшение числа мышечных волокон 2-го (быстрого) типа, а также возрастзависимое повышение жировой инфильтрации мышц [82, 83]. Постепенная утрата мотонейронов с возрастом также приводит к денервационно-реиннервационным перестройкам в мышцах, уменьшению их силы и снижению качества произвольного контроля за сокращениями [84]. Дополнительным фактором патогенеза возрастной саркопении считают развитие дисфункции митохондрий, обусловленную уменьшением образования аденозинтрифосфата и нарушением экспрессии генов, кодирующих синтез митохондриальных белков [85, 86]. Более поздние исследования показали, что митохондриальная дисфункция, инсулинорезистентность и снижение физической выносливости могут быть в большей степени связаны с уменьшением двигательной активности и жировой инфильтрацией мышц, чем с одним лишь старением [87].

С этой точки зрения, аналогичные изменения в мышцах у пациентов с ДЦП (иные пропорции мышечных

волокон и жировая инфильтрация мышц, реорганизация двигательных единиц и т.д.) могут рассматриваться и как последствия первичного поражения ЦНС, и как результат преждевременной саркопении на фоне предрасполагающих факторов, в первую очередь, малоподвижности.

### **Нутритивный дефицит**

Одним из факторов, предрасполагающих к саркопении, считается несоответствие количественного и качественного состава макро- и микронутриентов в пище пожилых лиц их физиологическим потребностям [12]. Помимо неадекватного поступления питательных веществ и витаминов с пищей в развитие саркопении вносят вклад формирующиеся с возрастом мальдигестия и мальабсорбция [88]. Влияние на мышечный метаболизм и саркопению наиболее изучено для таких пищевых компонентов, как белки, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, кальций, фосфор, магний, витамины D и группы B [89–91]. При равной энергетической ценности рациона пожилые люди с саркопенией в среднем потребляют меньше белка на единицу массы тела, витаминов D, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, E, магния, фосфора и селена по сравнению с контрольной группой без саркопении [92, 93]. Адекватный прием белка особенно значим с точки зрения профилактики анаболической резистентности. Было показано, что суточное потребление белка снижается с возрастом [94]. Кроме того, пищевые привычки, связанные с наибольшим приемом белка в обеденное и вечернее время и наименьшим — утром, могут препятствовать оптимальному синтезу белков в мышечной ткани в течение дня, тем самым внося вклад в формирование анаболической резистентности [95]. Сравнение рационов пожилых людей, живущих самостоятельно, показало, что наиболее слабыми физически были те, кто меньше всего белка потреблял на завтрак [96].

Часть патологических факторов, связанных с питанием и саркопенией у пожилых, могут быть прослежены и у пациентов с ДЦП. В различных исследованиях неоднократно обсуждались характерные для ДЦП нарушения питания — дефицит веса, нарушение роста, белково-энергетическая и микронутриентная недостаточность, остеопения и ожирение [97, 98]. Усугубление нутритивных проблем и дефицит белкового компонента в составе тела, как правило, коррелирует со степенью двигательного дефицита [99, 100]. Уменьшение мышечной массы у детей с церебральным параличом может быть обусловлено низким поступлением белков с пищей, а также их недостаточным усвоением. Среди основных причин как медицинские аспекты (нарушения глотания, снижение аппетита, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мальабсорбция и запоры), так и социальные факторы (нарушения режима питания, физические и ментальные ограничения, встречающиеся у ряда взрослых пациентов с ДЦП, которые могут затруднить самостоятельную регулярную покупку продуктов и приготовление сложных и полноценных блюд, финансовые трудности в обеспечении разнообразного рациона) [97, 101].

Вместе с тем, значимая часть детей с ДЦП, несмотря на проблемы с глотанием и пищеварением, получает количество белка, сопоставимое со здоровыми сверстниками, демонстрируя, тем не менее, признаки белково-энергетической недостаточности [102, 103]. Остается открытым вопрос, сопоставимы ли потребности в белке у здоровых детей и детей с ДЦП. Многие пациенты с ДЦП проходят регулярную двигательную реабилитацию, в том числе с интенсивным растяжением и микротравматизацией мышечных волокон, что подразумевает постоян-

ное замещение и восстановление поврежденной ткани, а значит, и повышенные потребности в поступлении белка с пищей [103, 104].

Другой значимый фактор снижения мышечной силы при ДЦП — дефицит витамина D, участвующего не только в костном метаболизме, но и в синтезе ряда протеинов, работе мембранных кальциевых каналов, а также повышении чувствительности мышечной ткани к анаболическим стимулам [105, 106]. Дефицит витамина D отмечен у пациентов всех уровней по GMFCS, но более выражен у детей с GMFCS IV–V [104]. Это обусловлено как ограничением пребывания на открытом воздухе, так и более выраженными сопутствующими проблемами, в том числе эпилепсией. Прием противосудорожных препаратов может быть дополнительным фактором риска дефицита витамина D [107].

Таким образом, патогенетические механизмы саркопении, изученные у пожилых лиц, могут быть хорошо прослежены и у пациентов с ДЦП. Снижение двигательной активности, неадекватное поступление и/или усвоение макро- и микронутриентов с пищей, исходное и вторичное изменение структуры и состава мышечной ткани при ранних повреждениях ЦНС усугубляют риск формирования анаболической резистентности и раннего снижения функциональных резервов мышечной ткани.

#### **Возможности профилактики саркопении при ДЦП**

Описанные первичные и вторичные аспекты «преждевременного старения» мышечно-скелетного аппарата у больных ДЦП должны учитываться при формировании реабилитационной и лечебной программы пациентов. Среди основных направлений профилактики саркопении в данной группе пациентов можно выделить следующие.

#### **Обеспечение регулярной физической нагрузки.**

Адаптированная уровню GMFCS, дозированная физическая нагрузка остается основным фактором сохранения мышечного объема и функции. В систематическом обзоре J. Gillett и соавт. показано, что занятия, направленные на тренировку выносливости и мышечной силы, способны обеспечить гипертрофию и изменение морфологии и архитектуры скелетных мышц у детей и взрослых с церебральным параличом [108]. Физическая нагрузка является обязательным условием усвоения нутриентов и профилактики анаболической резистентности, остеопении и сопутствующих патологий дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем.

**Коррекция нутритивного статуса.** Подразумевает подбор количественного и качественного состава рациона пациентов с ДЦП с учетом индивидуального уровня двигательной активности и реабилитационной нагрузки, сопутствующих нарушений пищеварения, приема противосудорожных и других препаратов. Важен тщательный контроль возможности физиологического приема и усвоения пищи. При тяжелых нарушениях глотания и пищеварения своевременное введение специализированных продуктов питания, установка гастростомы являются важными элементами профилактики тяжелой белково-энергетической недостаточности и катаболизма мышечной ткани [100].

**Мониторинг эффективности реабилитационных и лечебных вмешательств и их влияния на мышечную ткань.** Большинство методов реабилитации при ДЦП так или иначе воздействует на опорно-двигательный аппарат как «орган-мишень» повреждения ЦНС. При выборе метода лечения следует принимать во внимание его отдаленное влияние на структуру и функцию мышечной ткани с учетом вышеописанных механизмов

повреждения и перестройки нейромоторного аппарата. Следует по возможности избегать длительной иммобилизации, повторных хирургических вмешательств, особенно способствующих рубцеванию мышечной ткани (повторных множественных миофибротомий), часто проведения ботулинотерапии. Осторожно относиться к необратимым нейрохирургическим вмешательствам, в первую очередь невротомиям. Важен профилактический ортопедический подход с использованием технических средств реабилитации и позиционирования, сохраняющий оптимальное биомеханическое соотношение в суставах и длину мышц. Хирургическая коррекция ортопедических деформаций должна проводиться своевременно. При наличии показаний предпочтительно одновременное вмешательство на нескольких функциональных уровнях (многоуровневая хирургия). Данный подход был разработан и научно обоснован в первую очередь у пациентов с GMFCS I–III. Одномоментные многоуровневые вмешательства позволяют не только минимизировать число операций и общий период иммобилизации, но и откорректировать весь каскад биомеханических нарушений, обеспечив ребенку оптимальные условия для двигательной реабилитации [109].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Мышечная слабость и утрата двигательных возможностей у пациентов с ДЦП — многофакторная проблема. Первичные повреждения ЦНС приводят не только к нарушению иннервации мышц и центрального контроля движений, но и к патологическим условиям для развития опорно-двигательной системы с самого раннего этапа. Это приводит к формированию вторичных ортопедических осложнений, биомеханическому дисбалансу и созданию предпосылок для раннего запуска естественных механизмов саркопении. Вторичные осложнения ДЦП — двигательный дефицит, малоподвижный образ жизни, нутритивные нарушения, сопутствующие заболевания и методы их коррекции — отражаются на состоянии мышечной ткани и, как следствие, на физической выносливости, способности к самообслуживанию, качестве и продолжительности жизни пациентов. Оптимальное оказание помощи пациентам с ДЦП должно включать в себя профилактику описанных возрастных изменений мышечной ткани, коррекцию повседневной активности и рациона пациентов, выбор правильной тактики реабилитации, минимизацию неблагоприятных лечебных воздействий и обоснованную медикаментозную и хирургическую коррекцию сопутствующих нарушений.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

Not declared.

#### **ORCID**

**О. А. Ключкова**

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

**А. Л. Куренков**

<https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(8):571–576. doi: 10.1017/s001216220500112x.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;49(6):480. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x.
3. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
4. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(4):295–302. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03196.x.
5. Bottos M, Feliciangeli A, Sciuto L, et al. Functional status of adults with cerebral palsy and implications for treatment of children. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(8):516–528. doi: 10.1017/s0012162201000950.
6. Morgan P, McGinley J. Gait function and decline in adults with cerebral palsy: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2014;36(1):1–9. doi: 10.3109/09638288.2013.775359.
7. Day SM, Wu YW, Strauss DJ, et al. Change in ambulatory ability of adolescents and young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(9):647–653. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00647.x.
8. Ando N, Ueda S. Functional deterioration in adults with cerebral palsy. *Clin Rehabil*. 2000;14(3):300–306. doi: 10.1191/026921500672826716.
9. Strauss D, Ojdana K, Shavelle R, Rosenbloom L. Decline in function and life expectancy of older persons with cerebral palsy. *Neuro Rehabilitation*. 2004;19(1):69–78. doi: 10.3233/nre-2004-19108.
10. Morrell DS, Pearson JM, Sauser DD. Progressive bone and joint abnormalities of the spine and lower extremities in cerebral palsy. *Radiographics*. 2002;22(2):257–268. doi: 10.1148/radiographics.22.2.g02mr19257.
11. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82.
12. Verschuren O, Smorenburg AR, Luijckinckx Y, et al. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):453–464. doi: 10.1002/jcsm.12287.
13. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005.
14. Ross SA, Engsberg JR. Relation between spasticity and strength in individuals with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(3):148–157. doi: 10.1017/s0012162201001852.
15. Mockford M, Caulton JM. The pathophysiological basis of weakness in children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2010;22(2):222–233. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181dbaf96.
16. Multani I, Manji J, Tang MJ, et al. Sarcopenia, cerebral palsy, and botulinum toxin Type A. *JBJS Rev*. 2019;7(8):e4. doi: 10.2106/JBJS.RVW.18.00153.
17. Blair E, Langdon K, McIntyre S, et al. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and national death index. *BMC Neurol*. 2019;19(1):111. doi: 10.1186/s12883-019-1343-1.
18. Tarsuslu T, Livanelioglu A. Relationship between quality of life and functional status of young adults and adults with cerebral palsy. *Disabil Rehabil*. 2010;32(20):1658–1665. doi: 10.3109/09638281003649904.
19. Bakheit AM. Management of muscle spasticity. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 1996;8(3):235–252. doi: 10.1615/critrevphysrehabilmed.v8.i3.50.
20. Бер М., Фротшер М. *Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника* / Пер. с англ. под ред. З.А. Суслиной. 4-е изд. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 58. [Ber M, Frotsher M. *Duus' topical diagnosis in neurology*. Translated from English, ed by Z.A. Suslina. 4th ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. P. 58. (In Russ.)]
21. Einspieler C, Marschik PB. Early markers for cerebral palsy. In: *Cerebral palsy: a multidisciplinary approach* (Ed. C.P. Panteliadis). Cham: Springer; 2018. Pp. 69–74. doi: 10.1007/978-3-319-67858-0\_9.
22. *Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студентов высших учебных заведений* / Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. — М.: Академия, 2004. — С. 307–346. [Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya: Uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ed by A.G. Kamkin, A.A. Kamenskiy. Moscow: Akademiya; 2004. Pp. 307–346. (In Russ.)]
23. Damiano DL, Dodd K, Taylor NF. Should we be testing and training muscle strength in cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(1):68–72. doi: 10.1017/s0012162201001682.
24. Damiano DL, Quinlivan J, Owen BF, et al. Spasticity versus strength in cerebral palsy: relationships among involuntary resistance, voluntary torque, and motor function. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:40–49. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00037.x.
25. Engsberg J, Olree K, Ross S, et al. Maximum active resultant knee joint torques in children with cerebral palsy. *J Appl Biomech*. 1998;14(1):52–61. doi: 10.1123/jab.14.1.52.
26. Rose J, McGill KC. The motor unit in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(4):270–277. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15461.x.
27. Stackhouse SK, Binder-Macleod SA, Lee SC. Voluntary muscle activation, contractile properties, and fatigability in children with and without cerebral palsy. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):594–601. doi: 10.1002/mus.20302.
28. Eng JJ. Strength training in individuals with stroke. *Physiother Can*. 2004;56(4):189–201. doi: 10.2310/6640.2004.00025.
29. Tammik K, Matlep M, Erelina J, et al. Quadriceps femoris muscle voluntary force and relaxation capacity in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Pediatr Exerc Sci*. 2008;20(1):18–28. doi: 10.1123/pes.20.1.18.
30. Mirbagheri MM, Barbeau H, Ladouceur M, Kearney RE. Intrinsic and reflex stiffness in normal and spastic, spinal cord injured subjects. *Exp Brain Res*. 2001;141(4):446–459. doi: 10.1007/s00221-001-0901-z.
31. Скворцов И.А. *Иллюстрированная неврология развития*. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 351 с. Skvortsov IA. *Illyustrirovannaya nevrologiya razvitiya*. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 351 p. (In Russ.)]
32. Баранов А.А., Клочкова О.А., Куренков А.Л., и др. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 24–32. [Baranov AA, Klochkova OA, Kurenkov AL, et al. The role of brain plasticity in the functional adaptation of body at cerebral infantile paralysis with the affection of hands. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):24–32. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v9i6.515.
33. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat*. 2010;217(4):469–474. doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x.
34. Vandermeeren Y, Sebire G, Grandin CB, et al. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage*. 2003;20(1):289–301. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00262-3.
35. Schiaffino S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev*. 1996;76(2):371–423. doi: 10.1152/physrev.1996.76.2.371.
36. Lieber RL, Roberts TJ, Blemker SS, et al. Skeletal muscle mechanics, energetics and plasticity. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):108. doi: 10.1186/s12984-017-0318-y.
37. Moore GE, Goldspink G. The effect of reduced activity on the enzymatic development of phasic and tonic muscles in the chicken. *J Dev Physiol*. 1985;7(6):381–386.
38. Baldwin KM, Haddad F. Skeletal muscle plasticity: cellular and molecular responses to altered physical activity paradigms. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(11 Suppl):S40–51. doi: 10.1097/01.PHM.0000029723.36419.0D.
39. Jones D, Round J, de Haan A. *Skeletal muscle from molecules to movement*. London: Churchill Livingstone; 2004. doi: 10.1016/b978-0-443-07427-1.x5001-8.

40. Booth FW, Kelso JR. Effect of hind-limb immobilization on contractile and histochemical properties of skeletal muscle. *Pflugers Arch.* 1973;342(3):231–238. doi: 10.1007/bf00591371.
41. Roy RR, Bello MA, Bouissou P, Edgerton VR. Size and metabolic properties of fibers in rat fasttwitch muscles after hindlimb suspension. *J Appl Physiol.* 1987;62(6):2348–2357. doi: 10.1152/jap.1987.62.6.2348.
42. Salmons S, Sreter FA. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature.* 1976;263(5572):30–34. doi: 10.1038/263030a0.
43. Eisenberg B, Salmons S. The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. *Cell Tissue Res.* 1981;220(3):449–471. doi: 10.1007/bf00216750.
44. Ito JI, Araki A, Tanaka H, et al. Muscle histopathology in spastic cerebral palsy. *Brain Dev.* 1996;18(4):299–303. doi: 10.1016/0387-7604(96)00006-x.
45. Marbini A, Ferrari A, Cioni G, et al. Immunohistochemical study of muscle biopsy in children with cerebral palsy. *Brain Dev.* 2002;24(2):63–66. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00394-1.
46. Sjoström M, Fugl-Meyer AR, Nordin G, Wahlby L. Post-stroke hemiplegia; crural muscle strength and structure. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1980;7:53–67.
47. Castle ME, Reyman TA, Schneider M. Pathology of spastic muscle in cerebral palsy. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;(142):223–232. doi: 10.1097/00003086-197907000-00036.
48. Romanini L, Villani C, Meloni C, et al. Histological and morphological aspects of muscle in infantile cerebral palsy. *Ital J Orthop Traumatol.* 1989;15(1):87–93.
49. Berry MM, Standring SM, Bannister LM. *The nervous system.* In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, editors. Gray's Anatomy. 38th ed. London: Churchill Livingstone; 1995. Pp. 901–1398.
50. Middleton LT. *Disorders of the neuromuscular junction.* In: Schapira AH, Griggs RC, eds. Muscle Diseases. Boston: Butterworth Heinemann; 1999. Pp. 251–298.
51. Lieber RL, Friden J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve.* 2000;23(11):1647–1666. doi: 10.1002/1097-4598(200011)23:11<1647::aid-mus1>3.0.co;2-m.
52. Noble J, Charles-Edwards GD, Keevil SF, et al. Intramuscular fat in ambulant young adults with bilateral spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:236. doi: 10.1186/1471-2474-15-236.
53. Johnson DL, Miller F, Subramanian P, Modlesky CM. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy. *J Pediatr.* 2009;154:715–720. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.046.
54. Obst SJ, Boyd R, Read F, Barber L. Quantitative 3-D ultrasound of the medial gastrocnemius muscle in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(12):2814–2823. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.929.
55. Foran J, Steinman S, Barash I, et al. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:713–717. doi: 10.1111/j.1469-8749.2005.tb01063.x.
56. Booth CM, Cortina-Borja MJ, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:314–320. doi: 10.1111/j.1469-8749.2001.tb00211.x.
57. O'Dwyer NJ, Neilson PD, Nash J. Mechanisms of muscle growth related to muscle contracture in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;31(4):543–547. doi: 10.1111/j.1469-8749.1989.tb04034.x.
58. Lieber RL, Friden J. Spasticity causes a fundamental rearrangement of muscle-joint interaction. *Muscle Nerve.* 2002;25(2):265–270. doi: 10.1002/mus.10036.
59. Labeit S, Kolmerer B. Titins: Giant proteins in charge of muscle ultrastructure and elasticity. *Science.* 1995;270(5234):293–296. doi: 10.1126/science.270.5234.293.
60. Neagoe C, Kulke M, del Monte F, et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation.* 2002;106(11):1333–1341. doi: 10.1161/01.cir.0000029803.93022.93.
61. Lieber RL, Runesson E, Einarsson F, Friden J. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. *Muscle Nerve.* 2003;28(4):464–471. doi: 10.1002/mus.10446.
62. Friden J, Lieber RL. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle Nerve.* 2003;27(2):157–164. doi: 10.1002/mus.10247.
63. Elder G, Kirk J, Stewart G, et al. Contributing factors to muscle weakness in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:542–550. doi: 10.1111/j.1469-8749.2003.tb00954.x.
64. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Кенис В.М. Формирование контрактур при спастических формах детского церебрального паралича: вопросы патогенеза // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* — 2018. — Т. 6. — № 1. — С. 58–66. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Kenis VM. Development of contractures in spastic forms of cerebral palsy: pathogenesis and prevention. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2018;6(1):58–66. (In Russ.) doi: 10.17186/PTORS6158-66.
65. Barrett RS, Lichtwark GA. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):794–804. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03686.x.
66. Herskind A, Ritterband-Rosenbaum A, Willerslev-Olsen M, et al. Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(5):485–491. doi: 10.1111/dmcn.12950.
67. Noble JJ, Fry NR, Lewis AP, et al. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. *Brain Dev.* 2014;36(4):294–300. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.008.
68. Malaiya R, McNeer AE, Fry NR, et al. The morphology of the medial gastrocnemius in typically developing children and children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *J Electromyogr Kinesiol.* 2007;17(6):657–663. doi: 10.1016/j.jelekin.2007.02.009.
69. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, et al. SPRINTT Consortium. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(1):11–17. doi: 10.1007/s40520-016-0704-5.
70. Shortland A. Muscle deficits in cerebral palsy and early loss of mobility: can we learn something from our elders? *Dev Med Child Neurol.* 2009;51 Suppl 4:59–63. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03434.x.
71. Hughes MA, Myers BS, Schenkman ML. The role of strength in rising from a chair in the functionally impaired elderly. *J Biomech.* 1996;29:1509–1513. doi: 10.1016/s0021-9290(96)80001-7.
72. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889–896. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
73. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):305–314. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.003.
74. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E92–E101. doi: 10.1152/ajpendo.00366.2003.
75. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4481–4490. doi: 10.1210/jc.85.12.4481.
76. Boirie Y. Fighting sarcopenia in older frail subjects: protein fuel for strength, exercise for mass. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:140–143. doi: 10.1016/j.jamda.2012.10.017.
77. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:S4–S9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
78. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:475–482. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475.
79. Stein TP, Wade CE. Metabolic consequences of muscle disuse atrophy. *J Nutr.* 2005;135:1824S–1828S. doi: 10.1093/jn/135.7.1824S.
80. Aycicek A, Iscan A. Oxidative and antioxidative capacity in children with cerebral palsy. *Brain Res Bull.* 2006;69:666–668. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.03.014.
81. Lexell J, Taylor CC, Sjoström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types

- studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci.* 1988;84:275–294. doi: 10.1016/0022-510x(88)90132-3.
82. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve.* 2002;25:17–25. doi: 10.1002/mus.1215.
83. Ryan AS, Nicklas BJ. Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:126–132. doi: 10.1038/sj.ijo.0800777.
84. Edstrom E, Altun M, Bergman E, et al. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiol Behav.* 2007;92:129–135. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.040.
85. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:5618–5623. doi: 10.1073/pnas.0501559102.
86. Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:15364–15369. doi: 10.1073/pnas.93.26.15364.
87. Lanza I, Short D, Short K, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes.* 2012;61(10):2653–2653. doi: 10.2337/db12-er10.
88. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
89. Sharkey JR, Giuliani C, Haines PS, et al. Summary measure of dietary musculoskeletal nutrient (calcium, vitamin D, magnesium, and phosphorus) intakes is associated with lower-extremity physical performance in homebound elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:847–856. doi: 10.1093/ajcn/77.4.847.
90. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1555–1566. doi: 10.1007/s00198-012-2236-y.
91. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res.* 2012;2012:510801 doi: 10.1201/b19985-3.
92. Ter Borg S, de Groot LC, Mijnders DM, et al. Differences in nutrient intake and biochemical nutrient status between sarcopenic and nonsarcopenic older adults — results from the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:393–401. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.015.
93. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: a case-control study. *Clin Nutr.* 2017;36:267–274. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.013.
94. Feart C, Jutand MA, Larrieu S, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr.* 2007;98:1046–1057. doi: 10.1017/s0007114507756520.
95. Rousset S, Patureau Mirand P, Brandolini M, et al. Daily protein intakes and eating patterns in young and elderly French. *Br J Nutr.* 2003;90:1107–1115. doi: 10.1079/bjn20031004.
96. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, et al. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg. *Nutr J.* 2013;12:109. doi: 10.1186/1475-2891-12-109.
97. Rempel G. The importance of good nutrition in children with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26:39–56. doi: 10.1016/j.pmr.2014.09.001.
98. Студеникин В.М., Букш А.А. Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом // *Лечащий врач.* — 2016. — № 11. — С. 68. [Studenikin VM, Buksh AA. Narusheniya nutritivnogo statusa u detey s tserebral'nym paralichom. *Lechashchii vrach.* 2016;(11):68. (In Russ).]
99. Arrowsmith FE, Allen JR, Gaskin KJ, et al. Reduced body protein in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:613–618. doi: 10.1093/ajcn.83.3.613.
100. Пак Л.А., Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Фисенко А.П. Нарушения нутритивного статуса и их коррекция у детей с детским церебральным параличом // *Российский педиатрический журнал.* — 2019. — Т. 22. — № 1. — С. 23–27. [Pak LA, Makarova SG, Chumbadze TR, Fisenko AP. Disorders of the nutritional status and their correction in cerebral palsy children. *Russian Pediatric Journal.* 2019;22(1):23–27. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27.
101. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Малиновская Ю.В. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) // *ПМЖ.* — 2019. — Т. 27. — № 5. — С. 30–35. [Kamalova AA, Rakhmaeva RF, Malinovskaya YuV. Gastroenterological aspects of children management with cerebral palsy (literature review). *RMZh.* 2019;27(5):30–35. (In Russ).]
102. Kalra S, Aggarwal A, Chillar N, Faridi MM. Comparison of micronutrient levels in children with cerebral palsy and neurologically normal controls. *Indian J Pediatr.* 2015;82:140–144. doi: 10.1007/s12098-014-1543-z.
103. Schoendorfer N, Tinggi U, Sharp N, et al. Protein levels in enteral feeds: do these meet requirements in children with severe cerebral palsy? *Br J Nutr.* 2012;107:1476–1481. doi: 10.1017/S0007114511004533.
104. Verschuren O, Peterson MD. Nutrition and physical activity in people with cerebral palsy: opposite sides of the same coin. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:426. doi: 10.1111/dmcn.13107.
105. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:182–190. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01016.x.
106. Salles J, Chanet A, Giraudet C, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:2137–2146. doi: 10.1002/mnfr.201300074.
107. Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20:198–205. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.198.
108. Gillett J, Boyd R, Carty C, Barber L. The impact of strength training on skeletal muscle morphology and architecture in children and adolescents with spastic cerebral palsy: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2016;56:183–196. doi: 10.1016/j.ridd.2016.06.003.
109. Amirmudin NA, Lavelle G, Theologis T, et al. Multilevel surgery for children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2019;143(4). pii: e20183390. doi: 10.1542/peds.2018-3390.

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 3, 4, 5</sup>, Р.А. Иванов<sup>5</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<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента, Москва, Российская Федерация

## Биологическая терапия в эру COVID-19

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 11.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

В связи с широким применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний остро встает вопрос о дальнейшей терапевтической тактике ведения таких пациентов с учетом тяжелой эпидемиологической обстановки, вызванной пандемией нового коронавируса SARS-CoV-2. В обзоре собраны актуальные данные о патогенезе COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»). Рассматриваются влияние ГИБП на патогенез COVID-19 и их роль в лечении тяжелых форм COVID-19. В обзоре отражены последние рекомендации международных ассоциаций/консенсусов и наблюдения врачей различных специальностей по вопросу прерывания/продолжения терапии ГИБП с оценкой последствий в случае прерывания биологической терапии.

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, SARS-CoV-2, COVID-19, синдром высвобождения цитокинов, «цитокиновый шторм», острый респираторный дистресс-синдром, TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL17, IL23, янус-киназы

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 116–122. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2104)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Открытие генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело настоящую революцию в лечении тяжелых иммуноопосредованных заболеваний, не поддающихся стандартным методам наружной

и системной терапии. Фармацевтический арсенал врачей различных специальностей ежегодно пополняется новыми биологическими препаратами с узконаправленным/таргетным действием на иммунную систему человека. Это позволяет достичь клинической ремис-

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 3, 4, 5</sup>, Roman A. Ivanov<sup>5</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<sup>3</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>5</sup> Central State Medical Academy of Presidential Administration, Moscow, Russian Federation

## Biological Therapy During COVID-19

There is crucial question on further therapeutic tactics for the management of such patients (within the severe epidemiological situation caused by the pandemic of new coronavirus SARS-CoV-2) due to widespread application of genetically engineered biologic drugs (GEBD) in management of immune mediated inflammatory diseases. This review sums up current data on the pathogenesis of COVID-19 with the development of acute respiratory distress syndrome associated with cytokine release syndrome (cytokine storm). The effects of GEBD on COVID-19 pathogenesis and their role in management of COVID-19 severe forms of are considered. This review presents the latest guidelines of international associations/consensus and observations of doctors of various specialties on the issue of interruption/continuation of GEBD therapy and with further consequence evaluation in case of interruption of biological therapy.

**Key words:** genetically engineered biologic drugs, SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine release syndrome, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL17, IL23, janus kinase

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A. Biological Therapy During COVID-19. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (2): 116–122. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2104)

сии и эффективного контроля над болезнью с минимальным риском развития побочных эффектов. В настоящее время ГИБП широко используются в дерматологии, ревматологии, неврологии, гастроэнтерологии, онкологии и трансплантологии для лечения тяжелых патологий, таких как псориаз, склеродермия, атопический дерматит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, и многих других патологических состояний.

Обладая высокой избирательностью действия и целенаправленной фармакологической активностью, биологические препараты имеют общий неблагоприятный побочный эффект — угнетение иммунной системы организма и повышение риска развития тяжелых инфекций, в том числе инфекций дыхательных путей. Так, по некоторым данным, при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF $\alpha$ ), в большей степени цертолизумабом, в сравнении с группой, получавшей плацебо, общая частота инфекций, в том числе верхних дыхательных путей, была выше на 7%: отношение шансов (ОШ) 3,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59–7,79 [1, 2]. В той же мере повышает риск развития респираторных инфекций и тоцилизумаб — ингибитор интерлейкина (interleukin, IL) 6 [3, 4]. Лечение ритуксимабом (химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток) сопровождалось развитием тяжелых инфекций у 7% пациентов, у большинства — пневмоний (1% всех наблюдений), особенно при исходно низких уровнях иммуноглобулинов в сыворотке крови [5]. Исследования профиля безопасности устекинумаба (ингибитор IL12 и IL23) не выявили повышения риска возникновения пневмоний, однако продемонстрировали увеличение частоты носоглоточных инфекций до 10% [6]. При приеме секукинумаба (ингибитор IL17 A) развитие заболеваний верхних дыхательных путей отмечено почти у 7% пациентов, страдающих псориазом [7]. Значительное увеличение риска возникновения серьезных инфекций показал и ГИБП анакинра (ингибитор IL1): ОШ по сравнению с плацебо — 4,1 (95% ДИ 1,2–16,8), выше — при комбинации с этанерцептом [8]. Все это вызывает опасения, особенно с учетом отягощенной эпидемиологической обстановки в мире, вызванной пандемией нового коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2), стремительное распространение которого с каждым днем повышает уровень заболеваемости и смертности.

COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019) представляет собой вызванную SARS-CoV-2 острую респираторную инфекцию, которая имеет как легкую, так и крайне тяжелую форму течения с развитием осложнений в виде вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной и полиорганной недостаточностью, высоким риском летального исхода [9]. Эпидемиологические данные показывают, что большинство инфицированных SARS-CoV-2 переносят инфекцию в бессимптомной или легкой форме,

однако, приблизительно у 20% пациентов развивается характерное осложнение — тяжелый респираторный дистресс-синдром [10].

В эпоху пандемии COVID-19 актуальность приобрела проблема необходимости отмены, в том числе у детей, иммуносупрессивных биологических препаратов на фоне противомикробной терапии. Доктора различных специальностей в связи с недостаточной на сегодняшний день доказательной базой, сомнительными данными о влиянии вируса на организм иммунокомпрометированных пациентов, малым количеством наблюдений за больными, получающими ГИБП на фоне развития у них коронавирусной инфекции, а также неопределенностью в вопросе влияния ГИБП на восприимчивость к SARS-CoV-2 затрудняются дать конкретный ответ на этот спорный вопрос [11, 12]. Разумеется, решение об отмене или продолжении приема ГИБП принимается врачом индивидуально с оценкой риска развития инфекции, взвешиванием всех за и против и определения состояния, когда потенциальная польза превышает возможный риск.

Таким образом, с целью лучшего понимания, как конкретный биологический препарат влияет на инфекционный процесс, стоит более подробно рассмотреть патогенез COVID-19 и выяснить основные механизмы иммунного ответа на инфицирование SARS-CoV-2.

### **ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ ПАТОГЕНЕЗ COVID-19, МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА**

Патогенез развития инфекции COVID-19, вызванной РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, пока до конца не выяснен. Однако, уже есть некоторые представления о его воздействии на организм и механизмах формирования противовирусного иммунитета, основанные на анализе информации, полученной, в том числе, в результате исследований родственных вирусов — SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром).

Известно, что геном SARS-CoV-2 содержит как минимум 10 открытых рамок считывания (open reading frames, ORF) и кодирует неструктурные белки nsps (в SARS-CoV и MERS-CoV), необходимые для репликации и транскрипции вирусной РНК: структурные белки, включая белок внешней оболочки N (nucleocapsid), белок мембраны M (membrane), белок малой оболочки E (envelope), шипа S (spike), а также несколько вспомогательных белков, не участвующих в репликации вируса, но, по некоторым данным, влияющих на уклонение от врожденного иммунного ответа хозяина [13–15].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с клетками происходит после попадания вируса непосредственно в легкие [16]. SARS-CoV-2, как SARS-CoV и MERS-CoV, для проникновения в клетку хозяина связывается посредством спайк-гликопротеина оболочки (S-белка) с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в альвеолах II типа в легких, образуя комплекс, который обрабатывается трансмембранными сериновыми протеазами II типа (TMPRSS2) хозяина. Это приводит к подавлению

экспрессии рецептора ACE2, расщеплению и активации S-белка с проникновением вируса в клетку-мишень, где происходит слияние мембраны вируса и плазматической мембраны клетки, затем высвобождение вирусного генома в цитоплазму с последующей транскрипцией, трансляцией, репликацией, сборкой и высвобождением из клетки вирионов SARS-CoV-2 [17–19]. Особо следует выделить тот факт, что SARS-CoV-2 может приводить к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, который способствует возникновению отека и нарушению функции легких, а также, вероятнее всего, вызывает острый респираторный дистресс-синдром и миокардит в результате ингибирования ACE2 — важнейшего компонента ренин-ангиотензиновой системы [20]. Органами-мишенями для SARS-CoV-2 являются не только легкие, но и сердце, почки и органы желудочно-кишечного тракта, также экспрессирующие рецептор ACE2. Это подтверждается наблюдением L. Minodier и соавт., которые обнаружили SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте, слюне и моче, определив тем самым дополнительные пути передачи инфекции [21]. Поражение вышеперечисленных органов происходит в результате виремии после проникновения вируса из легких в периферическую кровь [22].

Естественно, проникновение вируса в клетки организма индуцирует иммунный ответ с каскадом воспалительных реакций в пораженных органах. Первыми активируются механизмы врожденной иммунной системы, которой принадлежит решающая роль в противовирусном ответе. Именно состояние врожденной иммунной системы и ее функционирование являются критическими факторами для предсказания исхода заболевания. В этой связи важно отметить, что именно у здоровых детей не было зарегистрировано тяжелых случаев инфекции COVID-19, поскольку именно в этом возрасте врожденный «тренированный» иммунитет отличается более сильным, чем у взрослых, NK-опосредованным вторичным врожденным иммунным ответом, формирующимся в результате частых вирусных инфекций и вакцинации. Кроме того, меньший риск инфицирования и тяжелого течения болезни у детей может быть обусловлен относительно высокой экспрессией белка ACE2 [23].

Механизмы врожденного иммунитета полностью зависят от экспрессии клетками иммунной системы организма рецепторов опознавания паттерна (pattern recognition receptors, PRR), если точнее, то мембранных рецепторов опознавания паттерна, представленных Toll-подобными рецепторами -3, -7, -8, -9 (Toll-like receptors, TLR), и цитоплазматическими рецепторами опознавания паттерна — семейством RIG-I-подобных рецепторов (RLR), в частности РНК-хеликазами, RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) и MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5). Основной функцией этих рецепторов является распознавание патогенассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), в роли которых выступают вирусная РНК или поверхностные белки и гликопротеины вируса [24, 25]. В результате этого распознавания происходят активация сигнальных путей и факторов транскрипции (ядерного фактора  $\kappa$ B — NF- $\kappa$ B; белка-активатора 1 —

AP-1; регуляторного фактора интерферонов 3 и 7 — IRF3 и IRF7), их транслокация в ядро клетки с индукцией транскрипции, последующей экспрессией генов, кодирующих многочисленные провоспалительные молекулы — цитокины (TNF $\alpha$ ; интерфероны I типа — IFN $\alpha$ , - $\beta$ ; интерлейкины 1, 6, 8, 10, 18, 23) и хемокины (CCL2, CXCL8), которые контролируют противовирусную защиту организма [26, 27]. Впоследствии интерферон (interferon, IFN) типа I посредством интерферон- $\alpha$ / $\beta$ -рецептора (interferon-alpha/beta receptor, IFNAR) активирует JAK-STAT путь, в котором JAK1- и TYK2-киназы фосфорилируют транскрипционные факторы сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription). Фосфорилированные молекулы STAT1 и STAT2 образуют гетеродимеры в комплексе с IRF9, а затем транспортируются в ядро, где связываются с соответствующими регуляторными последовательностями и запускают тем самым транскрипцию генов, стимулированных интерфероном (ISG), которые способствуют подавлению репликации и дальнейшего распространения вируса на его ранней стадии [13, 28]. Такого не наблюдается при инфицировании SARS-CoV, MERS-CoV и в тяжелых случаях инфекции COVID-19 по причине «уклонения» вируса от обнаружения посредством механизмов врожденного иммунитета, одним из которых является избегание обнаружения клеточными PRR хоста с помощью продуцирования двухмембранных везикул и репликации непосредственно в них [29, 30]. Это влечет за собой подавление продукции IFN типа I и дает начало неконтролируемой стремительной вирусной репликации за счет ослабления противовирусного ответа. В свою очередь организм хозяина отвечает на это усиленной пролиферацией иммунных клеток (нейтрофилы, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки), их массовой миграцией в пораженные органы, неконтролируемой гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (преимущественно IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12, IL18, IL33, TGF $\beta$ , GM-CSF) и хемокинов (преимущественно CCL2 и CXCL10, в меньшей степени CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9), с развитием синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS), или так называемого «цитокинового шторма». Синдром сопровождается гипервоспалением и развитием жизнеугрожающих осложнений (острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность) в результате апоптоза эпителиальных и эндотелиальных клеток, нарушения микрососудистого и аэрогематического барьера легких, пропотевания плазмы крови сквозь стенки сосудов и альвеолярного отека [31, 32]. Следует также отметить происходящее при «цитокиновом шторме» подавление Т-клеточного ответа через опосредованный TNF-зависимый апоптоз Т-лимфоцитов [33].

Очевидно, что немаловажную роль в патогенезе COVID-19 играет развитие адаптивного вирус-специфического иммунного ответа. Развитие адаптивных иммунных реакций необходимо для уничтожения пораженных вирусом клеток и синтеза нейтрализующих антител (NAbs), связывающихся с рецепторами на поверхности вируса (в особенности с S-белком), что блокирует

его взаимодействие с клетками хозяина и дальнейшее распространение [28, 34]. Вышеперечисленные провоспалительные медиаторы (в том числе IFN, который напрямую активирует специфический иммунитет посредством стимуляции дендритных клеток, а также повышает активность цитотоксических Т- и NK-клеток) запускают клеточный иммунный ответ Th1-типа, опосредованный CD4+ и преимущественно CD8+ Т-клетками, активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа [35, 36]. Резидентные дендритные клетки легочной ткани (resident dendritic cells, rDCs) являются основными антигенпрезентирующими клетками при вирусных инфекциях легких [37]. После захвата и процессинга антигена, представленного структурными белками вируса, rDCs мигрируют в дренирующие (средостенные и шейные) лимфатические узлы, где происходит праймирование наивных Th0-лимфоцитов — распознавание главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) II класса рецептором Т-клеток с образованием как Th1-, так и Th2-клеток для активации В-лимфоцитов и продукции ими вируснейтрализующих антител (специфические IgM и IgG) [38]. Следует отметить работу L. Liu и соавт., в которой отмечается заметное снижение репликации вируса в результате действия нейтрализующих анти-S IgG, их действие может быть связано с жизнеугрожающим острым повреждением легких за счет усиления выработки IL8 и CCL2 [39].

Тем не менее, иммунный ответ развивается преимущественно по пути Th1-лимфоцитов, выделяющих TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL2, которые, в свою очередь, индуцируют пролиферацию цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (киллеров). Презентация антигена «наивному» CD8+ Т-лимфоциту может быть автономной и осуществляется посредством распознавания молекулы MHC I класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток (rDCs) с сопутствующими костимулирующими сигналами рецептором Т-клеток [40, 41]. Интересно предположение С. Huang и соавт. о секреции при инфекции COVID-19 Th2-клетками цитокинов IL4 и IL10, подавляющих воспаление. Это отличает новый коронавирус от SARS-CoV и может быть одним из факторов относительно благоприятного течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [31].

### **Синдром высвобождения цитокинов и ГИБП**

Рассматривая процесс развития «цитокинового шторма», или CRS, являющегося основным фактором патогенеза тяжелых случаев COVID-19 за счет развития острого респираторного дистресс-синдрома, необходимо отметить роль в его лечении иммуносупрессивных препаратов и, в частности, ГИБП. Доказано, что центральную роль в развитии CRS играет высокий уровень IL6, рецепторы (IL6R) к которому экспрессируют макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты. При взаимодействии IL6 с IL6R происходит активация провоспалительного каскада через JAK-STAT3-путь (посредством активации JAK1, JAK2 и TYK2) [42–44]. Поэтому использование тоцилизумаба в качестве антагониста рецептора IL6 обосновано в купировании CRS и является терапией первой линии как у детей в возрасте старше 2 лет, так и у взрослых, независимо от того, наблюдаются ли у пациента более

высокие уровни TNF $\alpha$  или IL1 по сравнению с концентрацией IL6 [45]. Раннее назначение ингибиторов TNF $\alpha$  и IL1 (анакинра), хоть и является менее эффективной терапевтической тактикой по сравнению с использованием ингибиторов IL6, но также улучшает состояние больных и показывает хороший клинический эффект [46, 47]. Появились новые сведения о влиянии JAK-ингибиторов (Janus Associated Kinases, JAKs) в лечении CRS, в связи с чем проводятся новые исследования и наблюдения с целью определить их эффективность и безопасность. В настоящее время доступны данные об эффективности руксолитиниба (селективный ингибитор JAK1/JAK2) и итацитиниба (селективный ингибитор JAK1) в лечении CRS, особенно в комбинации с тоцилизумабом [48, 49]. Необходимо помнить о классической ассоциации CRS с терапевтическими инфузиями таких ГИБП, как алемтузумаб (моноклональное антитело против антигена лимфоцитов CD52), муромонаб-CD3 (моноклональное антитело, нацеленное на CD3-рецептор Т-клеток) и ритуксимаб, которые могут ухудшать состояние больных COVID-19 и, возможно, увеличивать риск развития и инфекции, и CRS [46].

Новая информация о роли Th17-лимфоцитов в патогенезе CRS при COVID-19 дополняет наше знание о механизмах патологического процесса и может предоставить новые сведения о потенциально эффективных вариантах терапевтической тактики [50]. Известно, что у восприимчивых людей дифференцировка Th17-лимфоцитов происходит под действием IL6 и IL23 (через активацию STAT3), индуцированных коронавирусом, и является одним из факторов тяжелого течения болезни [51, 52]. D. Wu и соавт. показали, что Th17-клетки экспрессируют IL17, GM-CSF, IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , а также подавляют функцию регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), усиливают функцию Th2-лимфоцитов и способствуют миграции нейтрофилов в очаг воспаления, усугубляя тем самым иммунопатогенетические процессы вирусной инфекции и приводя к массивному поражению тканей [53]. Тяжесть COVID-19, обусловленная действием Th17-клеток и выделяемыми ими цитокинами, может нарастать на фоне легочной эозинофилии, миокардита и кардиомиопатии, приводящих к тяжелой сердечной недостаточности и смерти [54–56]. Эта информация дает возможность использовать в терапии CRS ингибиторы IL17 у пациентов с высокой концентрацией этого провоспалительного цитокина [57].

### **ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: РИСК ИЛИ ЗАЩИТНЫЙ ФАКТОР?**

#### **Необходимость отмены ГИБП**

Точного ответа на поставленные вопросы пока нет. Решение должно приниматься врачом индивидуально на основании данных о фармакодинамике биологического препарата, его возможном влиянии на иммунопатогенез COVID-19, а также с учетом риска инфицирования пациента вирусом SARS-CoV-2. Так, применение ГИБП (например, алемтузумаба, муромонаба-CD3, ритуксимаба), непосредственно влияющих на клетки гуморального и клеточного звена иммунитета (В-лимфоциты, Т-лимфоциты) и/или рецепторы на их поверхности, в определенных обстоятельствах следует приостановить,

если это возможно, например, при неблагоприятной эпидемиологической обстановке в регионе проживания пациента, особенно при развитии у пациента признаков COVID-19. При этом применение ингибиторов янус-киназ TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL17, IL23, используемых в лечении атопического дерматита и различных форм псориаза, вероятнее всего, более безопасно и не связано с повышением восприимчивости или утяжелением течения коронавирусной инфекции. Проведение терапии ингибиторами янус-киназ может прерывать иммунопатологические реакции, вызванные вирусом SARS-CoV-2, что используется в лечении COVID-19. Наблюдения G. Monteleone и соавт. подтверждают это [10]. Авторы выдвигают также гипотезу о приобретении устойчивости к COVID-19 у пациентов, использующих антицитокиновую биологическую терапию, поскольку до настоящего времени у этой группы больных не было зарегистрировано случаев увеличения частоты пневмоний в условиях эпидемии коронавирусной инфекции по сравнению с общей популяцией [10]. Однако, это предположение требует дополнительных подтверждающих статистических данных и дальнейших исследований. Кроме того, следует учитывать, что у пациентов, получающих ингибиторы TNF $\alpha$ , может отсутствовать повышение температуры при развитии COVID-19-инфекции, поэтому данная группа пациентов требует особого внимания и тщательного наблюдения [58, 59].

Тем не менее, при активных/острых инфекционных процессах производители ГИБП и многие специалисты рекомендуют прервать терапию до купирования и разрешения инфекции. Данная рекомендация справедлива в отношении пациентов с острой инфекцией COVID-19, но все же достаточно спорная, поскольку многие ГИБП могут использоваться в лечении CRS и COVID-19. Так, F. Bardazzi и соавт. [12] предполагают, что прерывание биологической терапии у пациентов с псориазом приводит к дисрегуляции провоспалительных цитокинов, которая не только усугубляет течение псориаза, но также влияет на патогенез вирусных инфекций, утяжеляя их течение [12, 60]. А рекомендация об отмене или прерывании терапии ГИБП при удовлетворительном состоянии пациента, судя по наблюдениям многих специалистов, несет больше вреда, чем пользы; тем не менее нельзя полностью исключать риск индукции или клинической активации инфекции у лиц с бессимптомным течением COVID-19 [61]. По мнению некоторых специалистов, если общее состояние пациента удовлетворительное, а течение основного заболевания стабильно, нецелесообразно приостанавливать текущую иммуномодулирующую терапию, поскольку риск обострения основной патологии (например, псориаза) может быть дополнительным фактором риска развития и тяжелого течения COVID-19 [12].

Особой проблемой является также вопрос о «выживаемости» биологической терапии, ввиду того что отмена ГИБП может привести к вторичной неэффективности («эффект ускользания») в результате развития иммуногенности с образованием антител к компонентам препарата и инактивации рецепторов к нему [62–64]. И хотя вопрос прерывания терапии ГИБП остается дис-

куссионным, новые глобальные руководства дерматологов, неврологов, ревматологов и гастроэнтерологов по лечению различных иммуноопосредованных заболеваний и большая часть специалистов придерживаются мнения и соблюдают рекомендацию не отменять/не прерывать терапию ГИБП, а также соблюдать режим изоляции и профилактические мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции [65–67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все вышеперечисленные факты, можно предположить, что некоторые ГИБП могут снижать риск тяжелого течения COVID-19 и развития CRS. Вместе с тем, восприимчивость к коронавирусной инфекции у больных, получающих ГИБП, может быть незначительно выше, чем в общей популяции. Мы склоняемся к мнению, что ингибиторы провоспалительных цитокинов и янус-киназ могут снижать риск развития и тяжелого течения COVID-19. Однако, эта гипотеза требует дальнейшего изучения. В любом случае решение о продолжении терапии или отмене ГИБП должно приниматься индивидуально с оценкой общего статуса, наличия сопутствующих патологий (в частности сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и др.), тяжести течения основного заболевания, возможности отмены ГИБП с учетом риска потери его эффективности в дальнейшем («выживаемость терапии»), возможного влияния ГИБП на риск развития COVID-19 и иммунопатогенез коронавирусной инфекции, а также ориентируясь на эпидемиологическую обстановку в регионе проживания пациента.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

**Р. А. Иванов** подтвердил 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, FORT LLC, Shire Biotech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie LLC, Pierre Fabre LLC.

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

**Roman A. Ivanov** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Л. С. Намазова-Баранова**

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

**Н. Н. Мурашкин**

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

**Р. А. Иванов**

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1217–1218. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.031.
2. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
3. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):122–127. doi: 10.1007/s10165-011-0488-6.
4. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):456–464. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367.
5. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37(3):558–567. doi: 10.3899/jrheum.090856.
6. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. doi: 10.1111/bjd.12214.
7. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A, et al. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):5–21. doi: 10.1177/2040622317738910.
8. Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Biological therapies in the treatment of inflammatory disease and cancer: impact on pulmonary infection. *Ann Intensive Care*. 2016;6(Suppl 1):50. doi: 10.1186/s13613-016-0114-z.
9. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [updated 2020 Mar 20]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
10. Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30092-8.
11. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020. doi: 10.1111/dth.13298.
12. Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the COVID-19 outbreak is not a choice. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):320–321. doi: 10.1080/09546634.2020.1749545.
13. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
14. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
15. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
16. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
17. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus — induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267.
18. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
19. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses. Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
20. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ protective effect of angiotensin converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25785.
21. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi P, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virol J*. 2015;12:215. doi: 10.1186/s12985-015-0448-4.
22. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5:562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
23. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020; in press. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
24. Manjarrez-Zavala ME, Rosete-Olvera DP, Gutierrez-Gonzalez LH, et al. Pathogenesis of viral respiratory infection. Respiratory disease and infection — a new insight. Submitted: April 26th 2012. Reviewed: October 12th 2012. Published: February 6th 2013. doi: 10.5772/54287.
25. Tutura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):264–275. doi: 10.1016/j.coviro.2012.04.004.
26. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/rmv.2107.
27. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol*. 2009;183:7150–7160.
28. Prompetchara E, Kettloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
29. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*. 2006;80:5927–5940. doi: 10.1128/JVI.02501-05.
30. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microb Inf*. 2020;(1):558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
31. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
33. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
34. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1718–1723. doi: 10.7150/ijbs.45123.
35. Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*. 2017;137:82–92.
36. Mysliwska J, Trzonkowski P, Szmit E, et al. Immunomodulating effect of influenza vaccination in the elderly differing in health

- status. *Exp Gerontol.* 2004;39:1447–1458. doi: 10.1016/j.exger.2004.08.005.
37. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(23):8670–8675. doi: 10.1073/pnas.0402644101.
38. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25685.
39. Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4:e123158.
40. COVID-19 Science Report: Pathogenesis and Host Immune Response to SARS-CoV-2. Jointly Developed by: NUS Yong Loo Lin School of Medicine, Department of Microbiology and Immunology. Singapore Immunology Network (SIgN), A\*STAR As; 2020.
41. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res.* 2014; 59(1-3):118–128. doi: 10.1007/s12026-014-8534-z.
42. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *BBA Mol Cell Res.* 2011;1813(5):878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
43. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8:43–52. doi: 10.2147/ITT.S202015.
44. Cokic VP, Mitrovic-Ajtic O, Beleslin-Cokic BB, et al. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:453020. doi: 10.1155/2015/453020.
45. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. FDA [WWW Document]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>.
46. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188–195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
47. Feldmann M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
48. Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2016;127(13):1666–1675. doi: 10.1182/blood-2015-12-684399.
49. Huarte E, O'Connor RS, et al. Prophylactic Itacitinib (INCB039110) for the prevention of cytokine release syndrome induced by chimeric antigen receptor T-Cells (CAR-T-cells) therapy. *Blood.* 2019;134 (Suppl 1):1934. doi: 10.1182/blood-2019-128288.
50. Hotez P, Bottazzi ME, Corry D. The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement. *Preprints.* 2020;2020040159.
51. Zhang Y, Li J, Zhan Y, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004;72(8):4410–4415. doi: 10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004.
52. Cheung PF, Wong CK, Lam CW. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J Immunol.* 2008;180:5625–5635.
53. Wu D, Yang XO. Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
54. Murdock BJ, Falkowski NR, Shreiner AB, et al. Interleukin-17 drives pulmonary eosinophilia following repeated exposure to *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect Immun.* 2012;80(4):1424–1436. doi: 10.1128/IAI.05529-11.
55. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
56. Myers JM, Cooper LT, Kem DC, et al. Cunningham MW. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight.* 2016;1(9):e85851. doi: 10.1172/jci.insight.85851.
57. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 2020;395(10224):e35–e36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
58. Augustin M, von Kiedrowsky R, Korber A, et al. *Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus)*. PsoNet; 2020.
59. Stefferl A, Hopkins SJ, Rothwell NJ, Luheshi GN. The role of TNF-alpha in fever: opposing actions of human and murine TNF-alpha and interactions with IL-beta in the rat. *Br J Pharmacol.* 1996;118(8):1919–1924. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15625.x.
60. Serrato VA, Azevedo VF, Sabatoski V, et al. Influenza H1N1 infection in a patient with psoriatic arthritis in treatment with Adalimumab: a case report. *Clin Rheumatol.* 2013;32(S1):21–23.
61. Zingone F, Savarino EV. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):525. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30085-6.
62. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):180–190.
63. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1190–1195.
64. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):1004–1013. doi: 10.1111/jdv.14163.
65. American Academy of Dermatology. *Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak*. [updated 2020 March 18] Available from: [https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyria/PicgNuD0lpYd9MS0wab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics\\_and\\_COVID-19.pdf](https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyria/PicgNuD0lpYd9MS0wab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf).
66. National Multiple Sclerosis Society website. *Disease modifying treatment guidelines for coronavirus (COVID-19)*. [accessed 2020 April 11] Available from: [nationalmssociety.org/What-you-need-to-know-about-Coronavirus-\(COVID-19\)/DMT-Guidelines-for-Coronavirus-\(COVID-19\)-and](https://nationalmssociety.org/What-you-need-to-know-about-Coronavirus-(COVID-19)/DMT-Guidelines-for-Coronavirus-(COVID-19)-and).
67. ECCO Crisis Task Force. *1st Interview COVID-19 ECCO Taskforce*. [accessed: 2020 April 11] Available from: [https://www.ecco-ibd.eu/images/6\\_Publication/6\\_8\\_Surveys/1st\\_interview\\_COVID-19%20ECCOTaskforce\\_published.pdf](https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf).

А.А. Старшинова<sup>1</sup>, Е.А. Кушнарева<sup>1</sup>, А.М. Малкова<sup>2</sup>, И.Ф. Довгалюк<sup>3</sup>, Д.А. Кудлай<sup>4</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>4</sup> ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация

# Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей

## Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна, доктор медицинских наук, начальник управления научными исследованиями НМИЦ им. В.А. Алмазова

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова д. 2, e-mail: starshinova\_777@mail.ru

Статья поступила: 17.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

В декабре 2019 г. в городе Ухани (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы первые случаи новой коронавирусной инфекции. Уже к началу апреля 2020 г. инфекция явилась причиной смерти более 100 тыс. человек во всем мире. В обзоре проведен анализ особенностей течения инфекции у взрослых и детей, а также возможностей диагностики, лечения и профилактики COVID-19. Согласно опубликованным данным, можно выделить группы высокого риска по развитию тяжелых форм заболевания, к которым относятся лица пожилого возраста, лица с латентной туберкулезной инфекцией, взрослые пациенты с тяжелой сопутствующей патологией. В настоящее время имеются ограниченные эпидемиологические данные о распространении, заболеваемости и смертности COVID-19 в детской популяции. Вместе с тем уже сейчас можно сделать вывод о легком, средней тяжести и бессимптомном течении заболевания у детей в 90% случаев. Лечение больных COVID-19 ограничено отсутствием средств для этиотропной терапии и возможностью применения только симптоматической терапии. Вакцины для предупреждения COVID-19 также отсутствуют.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, дети, группы риска, лечение, вакцинация, ВСГ, противовирусная терапия

**(Для цитирования:** Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Сегодня внимание всего мирового сообщества приковано к одной общей проблеме — распространению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Первые сообщения о случаях заболевания новой коронавирусной инфекцией появились в городе Ухани провинции Хубэй (Китайская Народная Республика) в конце декабря 2019 г. [1, 2]. Инфекция стремительно распространилась по всей территории Китая, и уже через месяц Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ; World Health Organisation, WHO) признала вспышку инфекции, а 11 марта 2020 г. была объявлена пандемия [3]. С начала января эпидемическая ситуация по COVID-19 меняется ежедневно, и, по данным ВОЗ, к концу апреля 2020 г. коронавирусная инфекция была зарегистрирована более чем в 212 странах мира, число инфицированных вирусом насчитывало около 3272202 человек, а смертельных исходов — 230104 (рис.). В Европейском регионе число подтвержденных случаев COVID-19 превысило 1,5 млн

человек, в США — 1,3 млн, при этом в США с момента начала пандемии от инфекции уже умерло более 80 тыс. человек (<https://coronavirus-monitor.ru/>).

По мере распространения COVID-19 к февралю 2020 г. эпицентр пандемии сместился в страны Европы [4, 5]. К концу апреля самое большое число подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) было в Испании, а смертельных исходов — в Италии. В Российской Федерации к этому времени подтвержденных случаев болезни было более 90 тыс., случаев смерти — около 900 (<https://covid19.who.int>).

По данным ВОЗ, на 13 апреля 2020 г. из общего числа зарегистрированных случаев COVID-19 ( $n = 715130$ ) пациентов в возрасте от 1 года до 19 лет было 3,7% (3,4% по данным на 24 февраля 2020 г.) [4]. В Китае и Испании в структуре заболевших детей в возрасте до 18 лет было от 2,0 до 2,5% [2, 6, 7]. В США из 149 тыс. подтвержденных случаев COVID-19 в 1,7% были дети до 18 лет, которым в 29% случаев понадобилась госпитализация [8].

**Рис.** Распространение коронавирусной инфекции (по данным на 25.04.2020)  
**Fig.** Spread of coronaviral infection (situation on 25.04.2020)



Примечание. Источник: ВОЗ, <https://covid19.who.int/>.  
Note. Source: WHO, <https://covid19.who.int/>.

### ЭТИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) [9], коронавирусы (*Coronaviridae*) относятся к семейству вирусов, включающих на январь 2020 г. 40 видов РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства. Название вируса связано с его строением, напоминающим солнечную корону [10]. Известно, что при инфицировании коронавирусами животных (включая домашний скот, домашних животных и птиц) происходит развитие выраженной респираторной симптоматики, наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, неврологические симптомы [11, 12].

Коронавирус впервые был выделен от цыплят в 1937 г., а в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вуное культивировали коронавирус человека из эмбрионального эпителия слизистой оболочки носоглотки [13]. В настоящее время известно, что в человеческой популяции циркулируют четыре коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые проникают в клетку-хозяина и, связываясь с рецептором бета-аланина, вызывают заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [14–16].

### ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

До 2002 г. считалось, что коронавирусы вызывают нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей

Anna A. Starshinova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Kushnareva<sup>1</sup>, Anna M. Malkova<sup>2</sup>, Irina F. Dovgalyuk<sup>3</sup>, Dmitry A. Kudlay<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

## New Coronaviral Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children

First cases of new coronaviral infection were reported in Wuhan, Hubei Province, China in December 2019. The infection had caused the death of more than 100,000 people worldwide by the beginning of April 2020. This review analysed the characteristics of the infection course in adults and children, as well as capabilities of diagnostics, treatment and prevention of COVID-19. It is possible to allocate groups of high risk of development of severe forms of disease (elderly people, people with latent tuberculosis infection, adult patients with severe comorbidity) according to the published data. Currently there is limited epidemiological data on the prevalence, morbidity and mortality of COVID-19 in the child population. However, it is already possible to conclude that 90% of cases in children population have mild, moderate and asymptomatic course of the disease. Treatment of patients with COVID-19 is limited due to the lack of means for etiologic therapy and the possibility of using of only symptomatic therapy. There are no vaccines for COVID-19 prevention.

**Key words:** new coronaviral infection, SARS-CoV-2, COVID-19, children, risk groups, treatment, vaccination, BCG vaccine, antiviral therapy

**(For citation:** Starshinova Anna A., Kushnareva Ekaterina A., Malkova Anna M., Dovgalyuk Irina F., Kudlay Dmitry A. New Coronaviral Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105)

(с крайне редкими летальными исходами). Чаще всего респираторные заболевания у людей вызывает коронавирус человека OC43-OC43 (HCoV-OC43) [17]. В детской практике вирус HCoVs диагностируется у 4–6% детей, госпитализированных с респираторными заболеваниями [18, 19]. Однако при изучении штаммов HCoV-OC43 была установлена возможность естественной рекомбинации вируса, приводящей к появлению нового генотипа, ассоциированного с развитием пневмоний у лиц пожилого возраста [16]. В 2002 г. были зарегистрированы первые случаи SARS-CoV-1 (род *Betacoronavirus*) — возбудителя атипичной пневмонии [20, 21]. Природным резервуаром SARS-CoV-1 являются летучие мыши, промежуточные хозяева — верблюды и гималайские циветы [20, 22]. Большинство случаев болезни, вызванных вирусом SARS-CoV-1, сопровождались легкими респираторными симптомами. Вместе с тем было отмечено, что люди с сопутствующими заболеваниями, особенно пожилые, более уязвимы к инфекции и требуют дополнительного ухода. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-1, зарегистрировано не было [19].

В экспериментальных исследованиях было показано, что SARS-CoV-1 могут эффективно влиять на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), регулирующие функции органов сердечно-сосудистой системы и почек, и реплицироваться в первичных эпителиальных клетках бронхов человека [22].

В 2012 г. в мире появился новый коронавирус MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), принадлежащего к роду *Betacoronavirus*. Основным природным резервуаром MERS-CoV являются верблюды. Появление SARS-CoV-1 и MERS-CoV может быть подтверждением межвидовой трансмиссии, которая и является причиной появления

новых коронавирусов, более агрессивных по своим свойствам по сравнению с HCoV-OC43 [16, 22].

В 2019 г. мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией — SARS-CoV-2 [23, 24]. Сегодня известно, что заражение вирусом SARS-CoV-2 происходит в основном воздушно-капельным путем от человека к человеку, хотя вирус был выделен и из образцов кала [1, 2, 23]. Вместе с тем в последующем была показана возможность репликации вируса, выделенного из дыхательных путей, но не из крови, мочи и кала [24], что указывает на целесообразность изоляции больных [21]. Важно отметить, что заражение может происходить не только от лиц с клиническими проявлениями заболевания, но и от бессимптомных носителей [7, 22, 25, 26]. Длительность выделения вируса зависит от выраженности клинической симптоматики и тяжести заболевания [6]. Согласно данным ряда исследований, инкубационный период COVID-19 может варьировать от 2 до 9 и 14–16 сут [27–29]. В условиях изоляции частота инфицирования при контактах внутри семьи варьирует от 6 до 27% [28, 30, 31].

Согласно предварительным данным, вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, с различной степенью тяжести заболевания (от легких до тяжелых форм с развитием летальных исходов) чаще всего болеет взрослое население в возрасте от 30 до 79 лет (86,6%) [7, 30]. Детское население инфицируется вирусом в 7–11% случаев и заболевает в 1,7–2,2% случаев [7, 8, 31]. Дети в 90% случаев переносят данное заболевание в легкой, средней тяжести и бессимптомной форме [2, 7], однако они могут участвовать в передаче вируса [27], что может быть крайне опасно для лиц с сопутствующей патологией и лиц пожилого возраста. Результатами проведенных исследований было доказано, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 с помощью поверхностного S (spike) белка [29, 31], что позволяет вирусу проникать в клетки и вызывать, в конечном итоге, воспаление. Однако, в некоторых исследованиях

**Таблица 1.** Характеристика исследований, в которых изучались клинические проявления новой коронавирусной инфекции  
**Table 1.** Characteristics of researches that have studied clinical course of new coronaviral infection

№	Источник	Страна	Число пациентов (≤ 18 лет), абс.	Пол (мужской), абс. (%)	Наличие симптомов, абс. (%)
1	Wang и соавт. [39]	Китай	34 (34)	14 (41)	15 (50)
2	Dong и соавт. [2]	Китай	2143 (2143)	1213 (57)	214 (10)
3	Huang и соавт. [21]	Китай	41 (0)	30 (73)	40 (98)
4	Yan и соавт. [40]	США	59 (0)	30 (51)	48 (81)
7	Moein и соавт. [41]	Иран	60 (0)	40 (67)	46 (77)
8	Wang и соавт. [36]	Китай	138 (0)	75 (54)	136 (99)
9	Lui и соавт. [37]	Китай	137 (0)	61 (45)	112 (82)
10	Bi и соавт. [28]	Китай	391 (32)	187 (48)	330 (84)
11	Tagarro и соавт. [6]	Испания	41 (41)	18 (44)	41 (11)
12	Chen и соавт. [42]	Китай	36 (0)	18 (50)	23 (64)
13	Zhu и соавт. [43]	Китай	10 (10)	8 (80)	6 (60)
14	Lu и соавт. [44]	Китай	171 (171)	104 (61)	144 (84)
15	Сао и соавт. [45]	Китай	199 (0)	120 (60)	182 (92)
16	CDC [8]	США	11 235 (291)	н/д	8988 (80)
<b>Всего</b>			<b>14 695 (18,5)</b>	<b>1918/3460 (55,4%)</b>	<b>10 325 (70,3)</b>

*Примечание.* CDC (Centers for Disease Control and Prevention) — Центры по контролю и профилактике заболеваний, н/д — нет данных.  
*Note.* CDC — Centers for Disease Control and Prevention, н/д — no data available.

показано, что связь с S-белком у вируса SARS-CoV-2 значительно слабее, чем у SARS-CoV-1 [32, 33]. На основании проведенного геномного анализа вируса SARS-CoV-2 был сделан вывод о его более низкой патогенности по сравнению с SARS-CoV-1 [33].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Клиническая симптоматика при COVID-19 может варьировать от бессимптомного течения заболевания до выраженной клинической картины [34, 35]. Летальность при COVID-19 варьирует от 4,3 до 15% [36–38].

Нами проведен анализ исследований, опубликованных за период с декабря 2019 г. по конец апреля 2020 г. в международных базах данных (Medline, Web of Science, Scopus). Обнаружено 16 уникальных публикаций (исключая исследования у беременных и больных с сопутствующей патологией), в которых дано описание клинической картины у  $\geq 10$  пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 (табл. 1). В работах представлены агрегированные данные  $> 68$  тыс. больных (53% мужского пола, 6,3% дети). Основываясь на представленных данных, можно говорить о наличии тех или иных симптомов у 70% больных COVID-19: чаще всего у них отмечаются

лихорадка (71%), кашель (78%), слабость (66%). Головная боль и миалгия имели место в половине случаев (табл. 2).

Важно отметить, что клинические проявления COVID-19 у взрослых и детей неодинаковы (табл. 3). У взрослых чаще всего отмечаются лихорадка и кашель, у детей повышение температуры наблюдалось в половине случаев, кашель — несколько реже. Остальные клинические проявления заболевания встречались у взрослых и характеризовались появлением слабости, миалгии и одышки. В некоторых исследованиях у больных COVID-19 описаны нарушение обоняния (68%) вплоть до anosмии (25%) [40, 41], а также появление симптомов гастроэнтерита (у 23%) [34, 40, 42, 44]. Во многих исследованиях авторы обращают внимание на развитие тяжелых форм заболевания у лиц пожилого возраста [26, 38], при этом группу риска (летальность до 15%) составляют пациенты старше  $\geq 80$  лет [6].

Особого внимания заслуживают лица с сопутствующей патологией [34, 38]. У больных COVID-19 чаще всего обнаруживают артериальную гипертензию (13–17%), сахарный диабет (5–35%), кардиоваскулярные заболевания (3–4%), реже — хронические заболевания легких (2%) и онкологическую патологию (0,5–3%) [7, 2, 21, 46].

**Таблица 2.** Клинические симптомы у больных COVID-19  
**Table 2.** Clinical signs in patients with COVID-19

№	Исследование	Больные, абс.	Лихорадка, абс. (%)	Слабость, абс. (%)	Кашель, абс. (%)	Одышка, абс. (%)	Головная боль, абс. (%)	Миалгия, абс. (%)	Рвота и энтерит, абс. (%)	Аносмия, абс. (%)
1	Wang и соавт. [39]	34	15 (50)		13 (38)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
2	Dong и соавт. [2]	2143	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
3	Huang и соавт. [21]	41	40 (98)	0	31 (76)	22 (55)	н/д	18 (44)	н/д	н/д
4	Yan и соавт. [40]	59	41 (69)	48 (81)	39 (66)	н/д	39 (66)	37 (63)	28 (47)	40 (68)
7	Moein и соавт. [41]	60	46 (77)	0	35 (58)	31 (52)	22 (37)	5 (8)	н/д	15 (25)
8	Wang и соавт. [36]	138	136 (99)	96 (70)	82 (59)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
9	Lui и соавт. [37]	137	112 (82)	н/д	66 (48)	н/д	13 (9)	44 (32)	11 (8)	н/д
10	Bi и соавт. [28]	391	330 (84)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
11	Tagarro и соавт. [6]	41	27 (11)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	2 (5)	н/д
12	Chen и соавт. [42]	36	23 (64)	9 (25)	22 (61)	12 (33)	2 (6)	6 (17)	5 (14)	5 (14)
13	Zhu и соавт. [43]	10	2 (20)	н/д	н/д	6 (60)	н/д	н/д	1 (10)	н/д
14	Lu и соавт. [44]	171	71 (42)	н/д	83 (49)	н/д	н/д	н/д	11 (6)	н/д
15	Сао и соавт. [45]	199	182 (91)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
16	CDC [8]	11 235	7957 (71)	н/д	8933 (80)	4713 (42)	6416 (57)	6779 (60)	1777 (16)	н/д
	Всего	14 695	8982/12 552 (72)	153/233 (66)	9304/11 911 (78)	4784/11 382 (42)	6492/11 527 (56)	6889/11 568 (60)	1835/11 827 (16)	60/11 706 (0,5)

*Примечание.* CDC (Centers for Disease Control and Prevention) — Центры по контролю и профилактике заболеваний, н/д — нет данных.  
*Note.* CDC — Centers for Disease Control and Prevention, н/д — no data available.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика клинических проявлений COVID-19 у взрослых и детей  
**Table 3.** Comparative analysis of clinical signs of COVID-19 in adults and children

Симптомы	Взрослые (n = 11 084), абс. (%)	Дети (n = 444), абс. (%)
Лихорадка	8704 (79)	278 (62)
Кашель	9050 (82)	254 (57)
Миалгия	6823 (62)	66 (15)
Головная боль	6411 (58)	81 (18)
Одышка	4739 (43)	45 (10)
Тошнота, рвота, боль в животе	1790 (16)	45 (10)
Аносмия	60 (0,5)	0

В одном исследовании отмечено более тяжелое течение COVID-19 у лиц с латентной туберкулезной инфекцией, т.е. с положительным IGRA-тестом (interferon gamma release assay), и у больных туберкулезом [42]. В частности, тяжелое течение COVID-19 наблюдали у 78% больных латентной туберкулезной инфекцией, что втрое превышало долю больных с таким течением в группе без латентной туберкулезной инфекции (22%). Тяжелое течение COVID-19 у больных старшего возраста и с сопутствующей патологией некоторые исследователи объясняют развитием макрофагального синдрома, цитокинового шторма, тяжелой лимфопении, нарушениями микроциркуляции за счет тромбообразования и гипоксемии [47, 48].

Опубликованы результаты единичных исследований о течении COVID-19 у беременных и развитии заболевания у новорожденных, рожденных от больных матерей [1, 49, 50]. Заболевание у беременных протекает без существенных особенностей. Чаще всего отмечались гипертермия (78%), миалгия (33%) и кашель (11%) [49]. Материнская летальность составила 15%, а младенческая — 2,6% [50]. У 10 новорожденных проявления COVID-19 характеризовались появлением одышки (6), лихорадки (2), учащенного сердцебиения (1), рвоты (1), тромбоцитопении с нарушением функции печени (2) и пневмотораксом (1). У новорожденных не наблюдалось асфиксии, а данные по шкале APGAR составили от 8–9 и до 5 баллов [1]. Большинство новорожденных были выписаны в срок, четыре ребенка требовали дальнейшего наблюдения, и один новорожденный умер. По результатам лабораторного исследования амниотической жидкости, пуповинной крови, мазка из горла новорожденных, образцов грудного молока матерей у всех новорожденных с клиническими проявлениями инфекции SARS-CoV-2 не обнаружен [1, 50].

Согласно представленным в табл. 1 данным, только в 7 исследованиях описаны клиническая симптоматика заболевания и результаты обследования детей различного возраста. Отмечено, что чаще всего болели дети в возрасте от 6 до 15 лет, средний возраст составил 7 лет [2]. Отсутствие клинической симптоматики отмечалось у 2335 детей (69%) из 3396 (см. табл. 1). У детей легкие проявления заболевания отмечались в 26–50% случаев [2, 39]. Медиана времени от начала заболевания до постановки диагноза составляла 2 сут, которая в некоторых случаях увеличивалась до 42 сут [2]. В то же время развитие пневмонии отмечалось в 15–64% случаев, в 12% диагностирован бронхолит [6, 44]. В 10% случаев было необходимо проведение лечения в условиях отделения интенсивной терапии с подключением аппарата искусственной вентиляции легких, что предотвратило развитие летальных исходов [6].

### ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Процесс диагностики COVID-19 существенно не отличается от такового при «обычной» вирусной инфекции и включает сбор эпидемиологического анамнеза, анализ клинической (первые симптомы заболевания — ринит, лихорадка) и респираторной симптоматики (кашель, затрудненное дыхание, одышка), оценку гипоксемии (уровня кислорода в крови), результатов исследования органов дыхания с применением компьютерной томографии (КТ; изменения, типичные для вирусной пневмонии, в частности изменения по типу «матового стекла»), а также взятие мазка из носоглотки для верификации диагноза с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [51, 52]. Алгоритм диагностики в полном объеме прописан и в отечественных рекомендациях [53–57].

Основным методом верификации COVID-19 является ПЦР с обратной транскрипцией. Положительный результат теста, по разным данным, удается получить в 34–62% случаев у больных с предположительным COVID-19 [2, 7, 36]. В 15% случаев у взрослых могут быть только клинические проявления заболевания, не подтвержденные результатами ПЦР, в 1% имеет место бессимптомное течение заболевания (по данным китайского исследования более 72 тыс. пациентов) [7]. У детей число случаев, подтвержденных данными ПЦР-исследования, сокращается до 11%, что может быть обусловлено низкой чувствительностью применяемых методов [6].

В Российской Федерации к концу апреля 2020 г. было зарегистрировано четыре ПЦР-теста для диагностики SARS-CoV-2 [58], разработанных научным центром «Вектор» (регистрационный номер РЗН 2020/9677), Центром стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками Минздрава России (РЗН 2020/9765), ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и компанией «Генериум». Последняя тест-система, в отличие от других тестов, использует метод петлевой изотермальной амплификации, что заметно снижает время анализа образцов (более чем в 3 раза) за счет сокращения числа стадий предварительной подготовки. В настоящее время о диагностической ценности упомянутых тестов практически ничего не известно. Очевидна необходимость проведения соответствующих клинических исследований.

Данные, полученные при КТ органов грудной клетки у больных COVID-19, подтверждаются результатами ПЦР-диагностики в 66–80% случаев [36]. Среди пациентов с подозрением на COVID-19 первый ПЦР-тест может быть отрицательным, но при повторном исследовании в 23% случаев тест положительный. При этом уже имеются КТ-признаки пневмонии [39].

## ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время нет средств этиологической терапии новой коронавирусной инфекции. Основные мероприятия направлены на проведение симптоматического и патогенетического лечения. В частности, рекомендованы к применению более 20 противовирусных препаратов [54, 55]. Предположение об эффективности умифеновира в настоящее время не подтверждено. С 30 января было начато открытое рандомизированное контролируемое исследование с изучением эффективности умифеновира в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, в котором запланировано участие 125 пациентов с подтвержденным анализом на COVID-19. Продолжительность наблюдения составляет 21 сут [59].

По данным D. Wang и соавт., у 138 больных COVID-19 проводилась терапия с применением осельтамивира (89,9%), моксифлоксацина (64,4%), цефтриаксона (24,6%), азитромицина (18,1%) и глюкокортикостероидных препаратов (44,9%). В 26% случаев пациенты были переведены в отделение интенсивной терапии из-за развившихся осложнений, в том числе в 61% случаев развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [36]. Многими авторами обсуждается возможность применения гидроксихлорохина сульфата и его комбинации с азитромицином, лопинавира + ритонавира, а также антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов, иммуносупрессивной терапии [60–62]. В одном из исследований показана некоторая эффективность лечения больных COVID-19 на фоне применения гидроксихлорохина сульфата по 200 мг 3 раза в день. В 71% случаев отмечалось значительное улучшение состояния больных с уменьшением вирусного носительства по сравнению с группой контроля при присоединении азитромицина [62]. Однако эффективность противомаларийного препарата гидроксихлорохина сульфата не была подтверждена в исследовании, где препарат получали 1376 больных [63].

Некоторые положительные результаты получены при лечении больных тоцилизумабом (рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору IL6), который применяют для иммуносупрессивной терапии при лечении больных ревматоидным артритом. Препарат (400 мг) показал свою эффективность у больных с тяжелыми проявлениями COVID-19 ( $n = 21$ ), у которых после введения тоцилизумаба наблюдались улучшение функции дыхания и быстрая нормализация температуры тела [64].

Согласно результатам проспективного рандомизированного исследования, в котором 99 пациентов получали лопинавир + ритонавир (400 и 100 мг соответственно) 2 раза в день в течение 14 сут, а в группе сравнения 100 больных получали стандартное лечение, через 28 сут наблюдения летальность в группах не различалась (19,2 против 25,0%). Сопоставимым был также уровень вирусной нагрузки у больных. В 13,8% случаев в группе исследования лечение было завершено досрочно из-за развития нежелательных реакций [45].

Описано применение схем антибактериальной терапии с использованием цефтриаксона или амоксициллина + клавулановая кислота с азитромицином или левофлоксацином в комбинации с линезолидом и меропенемами. Однако эти схемы могут быть эффективны только при присоединении патогенной бактериальной инфекции [65].

В одном исследовании с участием пациентов с тяжелой формой COVID-19 изучалась эффективность нового противовирусного препарата ремдесивира [66]. Известно, что препарат, являясь пролекарством клас-

са нуклеотидных аналогов, ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу и проявляет активность *in vitro* против SARS-CoV-2 [67]. Пациенты получали 10-дневный курс ремдесивира по 200 мг внутривенно в 1-е сут, а затем по 100 мг/сут. Во время наблюдения в течение 18 сут у 36 (68%) пациентов наблюдалось улучшение состояния, включая 17 из 30 пациентов (57%), находившихся на искусственной вентиляции легких. В общей сложности 25 пациентов (47%) были выписаны, 7 (13%) пациентов умерли. Летальность среди пациентов, получавших инвазивную вентиляцию, составила 18% (6 из 34), и 5% (1 из 19) среди тех, кто не получал инвазивной вентиляции [66]. В дальнейшем при проведении уже клинического исследования (158 больных COVID-19 получали ремдесивир, 78 — плацебо), эффективность препарата не была подтверждена. Частота нежелательных явлений в группах сравнения была одинаковой (66 против 64%) [68].

Одним из возможных методов лечения больных COVID-19 можно считать иммунотерапию с применением плазмы от уже перенесших заболевание лиц [69]. Эффективность такой терапии оценивали по улучшению клинического состояния больных и рентгенологической динамике. Отмечено, что у каждого 2-го и 3-го пациентов имело место значимое повышение титра антител к вирусу SARS-CoV-2, что коррелировало с положительным эффектом от лечения [70]. Данное исследование показывает, что переливание плазмы от выздоровевших после COVID-19 доноров может рассматриваться в качестве одного из возможных методов эффективного лечения инфекции во время пандемии.

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сегодня ученые всего мира озабочены разработкой вакцины против новой коронавирусной инфекции, которая может быть единственным эффективным средством в борьбе с распространением COVID-19. В феврале 2020 г. в Китае начали многоцентровое рандомизированное исследование I/II фазы векторной вакцины против новой коронавирусной инфекции, которое продлится 6 мес [71]. В марте 2020 г. Великобритания также заявила о начале многоцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования I/II фазы эффективности, безопасности и иммуногенности потенциального вакцинного кандидата против COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) у здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет [72].

### Роль BCG-вакцинации

Ранее была высказана гипотеза о снижении риска развития тяжелых форм COVID-19 у детей после BCG-вакцинации, что может быть связано с активацией иммунного ответа с первых дней жизни [73–75]. Некоторые ученые [38, 76, 77] предполагают, что вакцина против туберкулеза может защитить от вируса SARS-CoV2, так как в отличие от других вакцин, стимулирует реакции врожденного иммунитета [75]. Было показано, что вакцинация дает положительный «гетерологичный», или неспецифический, иммунный эффект, приводящий к повышению иммунного ответа не только относительно микобактерий туберкулеза, но и других микобактериальных патогенов. Это явление, предположительно, вызванное метаболическими и эпигенетическими изменениями, приводящими к развитию генетических областей, кодирующих провоспалительные цитокины, было названо «тренированным иммунитетом» [78]. Подобный эффект был описан в экспериментальных

исследованиях, проведенных в 1976 г., в которых мыши, вакцинированные BCG, демонстрировали значительно более высокую устойчивость к вирусу герпеса типа 1, вирусу гриппа А2 по сравнению с группой контроля (общая выживаемость в контроле составила 18 против 41% у вакцинированных BCG мышей) [79].

В исследовании, проведенном в Гвинее-Бисау, было показано, что у детей, вакцинированных BCG, наблюдалось снижение общей смертности на 50%, что объяснялось снижением заболеваемости острыми инфекциями нижних дыхательных путей [80]. Тем не менее влияние вакцины против туберкулеза на формирование общего иммунного ответа против новой коронавирусной инфекции остается недоказанным. Вместе с тем не исключено, что активная иммунизация детского населения до семилетнего возраста, в том числе против туберкулеза, может быть одной из причин более легкого течения данной инфекции в детском возрасте. В настоящее время в странах Европы уже начаты рандомизированные контролируемые исследования эффективности вакцинации BCG работников здравоохранения, контактирующих с больными COVID-19 [81].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение COVID-19 у детей имеет ряд специфических черт, в частности заболевание часто протекает бессимптомно или с невыраженной клинической картиной. Исходы заболевания у детей, как правило, благоприятные. Обеспокоенность вызывает отсутствие средств этиотропного лечения и профилактики COVID-19. Врачам доступны лишь симптоматическая терапия и инструментальные средства для ведения больных с тяжелыми про-

явлениями данного заболевания. Вместе с тем активизированы разработка и внедрение новых тест-систем, изучаются новые противовирусные фармакологические средства, вакцины. Разработка эффективных средств профилактики COVID-19 остается главной надеждой врачебного сообщества в борьбе с новой коронавирусной инфекцией.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

**А. А. Старшинова**

<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

**Е. А. Кушнарева**

<https://orcid.org/0000-0002-8723-2765>

**А. М. Малкова**

<https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

**Д. А. Кудлай**

<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**И. Ф. Довгалько**

<http://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china. *Pediatrics.* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- WHO. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.* Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- WHO. *Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak.* Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.
- World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020;e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
- The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113–122. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
- Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020;69:14. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>.
- Virus Taxonomy: 2019 Release. International Committee on Taxonomy of Viruses. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.

- Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 121 с. [*Atlas po meditsinskoj mikrobiologii, virusologii i immunologii.* Uchebnoye posobiye dlya studentov meditsinskikh vuzov. Ed by A.A. Vorob'yev, A.S. Bykov. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. 121 p. (In Russ.)]
- Amer HM. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev.* 2018;19(2):113–124. doi: 10.1017/S1466252318000117.
- Saif LJ. Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? *Rev Sci Tech.* 2004;23(2):643–660. doi: 10.20506/rst.23.2.1513.
- Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467–1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467.
- Woo P, Huang Y, Lau S, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010;2(8):1804–1820. doi: 10.3390/v2081803.
- Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940–2944. doi: 10.1128/JCM.00636-10.
- Lau SK, Lee P, Tsang AK, et al. Molecular epidemiology of human Coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. *J Virol.* 2011;85(21):11325–11337. doi: 10.1128/JVI.05512-11.
- Davis BM, Foxman B, Monto AS, et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: prevalence, symptoms, and shedding. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(5):582–590. doi: 10.1111/irv.12563.

18. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics*. 2007;119(1):e70–e76. doi: 10.1542/peds.2006-1406.
19. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940–2947. doi: 10.1128/JCM.00636-10.
20. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin. Microbiol. Rev*. 2007;20(4):660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
21. Huang Y, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2008;36:D504–D511. doi: 10.1093/nar/gkm754.
22. Menachery VD, Boyd L Yount Jr, et al. SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence. *Nat Med*. 2015;21(12):1508–1513. doi:10.1038/nm.3985.
23. Ong XW, Tan K, Chia YP, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610–1612. doi: 10.1001/jama.2020.3227.
24. Wolfel R, Corman MV, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
25. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
26. Sun K, Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30357-30351. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.
27. Kucharski JA, Russell WT, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):553–558. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
28. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
29. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1320–1323. doi: 10.3201/eid2606.200239.
30. McAloon CG, Collins BA, Hunt KH, et al. The incubation period of COVID-19 — A rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *MedRxiv and bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.24.20073957.
31. Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? *Lancet*. 2020;395(10222):391–393. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7.
32. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. 2020. Available from: [https://chemrxiv.org/articles/COVID-19\\_Disease\\_ORF8\\_and\\_Surface\\_Glycoprotein\\_Inhibit\\_Heme\\_Metabolism\\_by\\_Binding\\_to\\_Porphyrin/11938173](https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173).
33. Dong N, Yang X, Ye L, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. *medRxiv and bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.20.913368.
34. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoA2007621. doi: 10.1056/NEJMoA2007621.
35. Wang C, Hornby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
36. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
37. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J*. 2020;133(9):1025–1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
39. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, et al. [Retracted: clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in shenzhen (In Chinese)]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E008. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008.
40. Yan CH, Faraji F, Divya P. Prajapati, et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020. doi: 10.1111/alf.22579.
41. Moein S, Hashemian MR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020. doi: 10.1002/alf.22587.
42. Chen Y, Wang Y, Fleming J, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795.
43. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
44. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *NEJM*. 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
45. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
46. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e201624. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
47. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–582. doi: 10.7326/M20-0504.
48. Akhtar Hussain, Bishwajit Bhowmik, Nayla Cristina do Vale Moreira. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
49. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
50. Saccone G, Carbone F, Zullo F. The novel Coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: what we need to know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;S0301-2115(20)30174-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.006.
51. World Health Organization. *Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19*. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab\\_testing-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf).
52. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*. Geneva; 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
53. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 3. — С. 129–148. [Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020;25(3):129–148. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
54. *Сборник методических рекомендаций, алгоритмов действий медицинских работников на различных этапах оказания помощи,*

- чек-листов и типовых документов, разработанных на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге / Под рук. акад. РАН, член корр., проф. Е.В. Шлякто. Версия 1,0 от 17.04.2020. — СПб., 2020. — 157 с. [Sbornik metodicheskikh rekomendatsiy, algoritmov deystviy meditsinskikh rabotnikov na razlichnykh etapakh okazaniya pomoshchi, chek-listov i tipovykh dokumentov, razrabotannykh na period nalichiya i ugrozy dal'neyshego rasprostraneniya novoy koronavirusnoy infektsii v Sankt-Peterburge. Ed by E.V. Shlyakhto. Versiya 1,0 ot 17.04.2020. St. Petersburg; 2020. 157 p. (In Russ).]
55. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 6 от 24.04.2020)». — М., 2020. — 142 с. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) (versiya 6 ot 24.04.2020)". Moscow; 2020. 142 p. (In Russ).]
56. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей (версия 1 от 24.04.2020)». — М., 2020. — 43 с. [Metodicheskiye rekomendatsii "Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniy, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u detey (versiya 1 ot 24.04.2020)". Moscow; 2020. 43 p. (In Russ).]
57. Ди Ренцо Д.К., Макацария А.Д., Цибизова В.И., и др. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса // Вестник ПАМН. — 2020. — Т.75. — №1. — С. 83–92. [Di Renzo Gian Carlo, Makatsariya AD, Tsbizova VI, et al. Obstetric and perinatal care units functioning during the COVID-19 pandemic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):83–92. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn1324.
58. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community (NG163). 2020. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/nice\\_guidelines/65-s2.0-NG163](https://www.clinicalkey.com/#!/content/nice_guidelines/65-s2.0-NG163).
59. The efficacy of lopinavir plus ritonavir and arbidol for treating with patients with novel coronavirus infection. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>.
60. Sanders MJ, Marguerite L Monogue, et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
61. Protective role of inhaled steroids for Covid-19 infection. 2020. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_trial/24-s2.0-NCT04331054](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04331054).
62. Gautret P, Lagier JCh, Parola Ph, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents*. 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
63. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM*. 2020; NEJMoa2012410. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
64. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
65. Lupia T, Scabini S, Pinna MS, et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge. *J Global Antimicrobial Resistance*. 2020;21:22–27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
66. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
67. Gordon, CJ, Tchesnokov, EP, Feng, JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773–4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.
68. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
69. Anti-MERS-COV Convalescent Plasma Therapy. 2014. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_trial/24-s2.0-NCT02190799](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT02190799).
70. Ye M, Fu D, Yi R, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25882.
71. Phase I/II multicenter trial of lentiviral minigene vaccine (LV-SMENP) of Covid-19 coronavirus. 2020. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_trial/24-s2.0-NCT04276896](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04276896).
72. A phase I/II study to determine efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK healthy adult volunteers. 2020. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_trial/24-s2.0-NCT04324606](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04324606).
73. Hollm-Delgado MG, Stuart EA, Black RE. Acute lower respiratory infection among bacille Calmette–Guerin (BCG)-vaccinated children. *Pediatrics*. 2014;133(1):e73–81. doi: 10.1542/peds.2013-2218.
74. Vaudry W. "To BCG or not to BCG, that is the question!". The challenge of BCG vaccination: why can't we get it right? *Paediatr Child Health*. 2003;8(3):141–144. doi: 10.1093/pch/8.3.141.
75. Angelidou A, Diray-Arce J, Giulia Conti M, et al. BCG as a case study for precision vaccine development: lessons from vaccine heterogeneity, trained immunity, and immune ontogeny. *Front Microbiol*. 2020;11:332. doi: 10.3389/fmicb.2020.00332.
76. Miller A, Reandelar JM, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.
77. Murray M. Could BCG vaccination/revaccination protect against SARS-CoV-2 disease? 2020. Available from: <https://ghresearch.org/COVID-19/could-bcg-vaccination-revaccination-protect-against-sars-cov2-disease/>.
78. Netea MG, Joosten L, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
79. Floc'h F, Werner GH. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin). *Ann Immunol*. 1976;127(2):173–186.
80. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, west Africa. *Br Med J*. 2000;321(7274):1435–1439. doi: 10.1136/bmj.321.7274.1435.
81. BCG Vaccination to Reduce the Impact of COVID-19 in Australian Healthcare Workers Following Coronavirus Exposure (BRACE) Trial. 2020. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical\\_trial/24-s2.0-NCT04327206](https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04327206).

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2106>Н.Д. Ватакмадзе<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Н.В. Журкова<sup>3</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>4</sup>,  
Е.Ю. Воскобаева<sup>4</sup>, М.А. Бабайкина<sup>2</sup>, Л.К. Михайлова<sup>5</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Консультативно-диагностический центр Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. И.М. Приорова, Москва, Российская Федерация

## Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения

### Контактная информация:

Ватакмадзе Ната Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 18.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

132

К легким формам мукополисахаридоза I типа относятся синдромы Шейе и Гурлер–Шейе, которые характеризуются медленным прогрессированием, сохранным интеллектом и поражением преимущественно органа зрения, опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем. Ранняя диагностика, мультидисциплинарный подход к обследованию и наблюдению, а также своевременно назначенная терапия играют важную роль для сохранения качества жизни пациентов, профилактики развития осложнений и ранней инвалидизации. В статье приведены обзор опубликованных данных и описание 3 случаев легкого течения мукополисахаридоза I типа.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, синдром Шейе, синдром Гурлер–Шейе, альфа-L-идуронидаза, диагностика**(Для цитирования):** Ватакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Воскобаева Е.Ю., Бабайкина М.А., Михайлова Л.К. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 132–141. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2106

### КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА

Мукополисахаридоз I типа (МПС I), как и многие другие лизосомные болезни накопления, характеризуется разнообразием клинических проявлений.

На основании возраста манифестации, скорости прогрессирования и степени тяжести клинических симптомов выделяют 3 клинические формы заболевания: синдромы Гурлер (МПС I Г), Гурлер–Шейе (МПС I ГШ) и Шейе (МПС I Ш) [1].

Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Natalia V. Zhurkova<sup>3</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>4</sup>,  
Elena J. Voskobaeva<sup>4</sup>, Marina A. Babaikina<sup>2</sup>, Lyudmila M. Mikhaylova<sup>5</sup><sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation<sup>5</sup> Consultative and Diagnostic Center of National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

## Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases

Mucopolysaccharidosis type I mild forms include Scheie syndrome and Hurler–Scheie syndrome that are characterized by slow progression, intact intelligence, and primarily effect on visual organ, musculoskeletal and cardiovascular systems. Early diagnostics, multidisciplinary approach to examination and monitoring, timely management are crucial in maintenance of patients' quality of life, preventing complications development and early disability. The article provides the overview of published data and description of 3 clinical cases with mild course of mucopolysaccharidosis type I.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, Scheie syndrome, Hurler–Scheie syndrome, alpha-L-iduronidase, diagnostics**(For citation):** Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Voskobaeva Elena J., Babaikina Marina A., Mikhaylova Lyudmila M. Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 132–141. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2106

У пациентов с МПС I Г, самой тяжелой формой заболевания, в первые месяцы жизни выявляется задержка развития, формируются характерные грубые черты лица, контрактуры суставов, отмечаются задержка роста, деформация позвоночника, гепатоспленомегалия, наблюдаются частые респираторные заболевания (бронхиты, фарингиты, отиты, синдром обструктивного апноэ сна), болезни сердечно-сосудистой системы (патология клапанов сердца, кардиомиопатия, нарушение ритма и проводимости). На втором году жизни развиваются когнитивные и двигательные нарушения [2]. МПС Ш характеризуется легким течением, медленным прогрессированием и отсутствием нарушений интеллекта у пациента. Синдром МПС I ГШ представляет собой промежуточный фенотип со среднетяжелым течением заболевания. В ряде случаев разделение фенотипов МПС I ГШ и МПС Ш затруднительно и носит субъективный характер, поэтому в большинстве современных публикаций принято выделять тяжелую (severe) и легкую (attenuated) формы МПС I [3, 4]. У некоторых пациентов с МПС I ГШ также может наблюдаться небольшая задержка психического развития, но нейрopsихологи в основном оценивают пациентов только МПС I Г и крайне редко консультируют детей с другими формами МПС I [5, 6].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

МПС I наследуется по аутосомно-рецессивному типу [4]. Заболевание возникает в результате недостаточности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутаций в гене *IDUA*. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов — гепарансульфата и дерматансульфата [2]. Частота МПС I составляет 0,7–1:100 000 новорожденных, однако при проведении скрининга в разных странах было показано, что МПС I встречается намного чаще: 1:14 567 в США и 1:17 643 в Тайване [7–9].

В настоящее время известны различные гипотезы, объясняющие патогенез заболевания. Например, C. Simonago и соавт. считают, что накопление гликозаминогликанов в лизосомах при МПС индуцирует воспаление и влияет на рост клеток соединительной ткани и других типов клеток, активируя сигнальный путь Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) [10]. Активация этого пути может быть вызвана либо фрагментами гликозаминогликанов, либо липополисахаридом [11, 12]. Известен факт повышенного содержания фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF $\alpha$ ) в суставной ткани животных при МПС и повышение секреции провоспалительных цитокинов типа TNF $\alpha$  и интерлейкина (interleukin, IL) 1 $\beta$ , а также оксида азота во внеклеточном матриксе [10]. На животных моделях было показано, что офтальмологическая патология при МПС возникает в результате накопления гликозаминогликанов, скорее всего, гепарансульфата в кератоцитах. По данным J. Ashworth и соавт., гликозаминогликаны накапливаются в большинстве глазных тканей — в роговице, конъюнктиве, эпителиальных клетках хрусталика, цилиарном теле, ганглиозных клетках трабекулярном эндотелии. Избыточная кумуляция субстрата вызывает структурные и функциональные изменения зрительного анализатора [13].

### ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МЯГКИХ ФОРМ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

Своевременная диагностика легких форм МПС I затруднена медленным прогрессированием болезни, иногда диагноз устанавливается на 4–5-м десятилетии жизни [14, 15]. В дебюте у пациентов появляются грыжи и респираторные заболевания, которые не являются специфическими признаками и не привлекают внимание родителей и педиатров. У детей нормальное или немного сниженное интеллектуальное развитие. Долго не снижается толерантность к физическим нагрузкам, сохраняется выносливость. Патология опорно-двигательного аппарата, помутнение роговицы, изменения фенотипа и поражение сердечно-сосудистой системы — наиболее распространенные симптомы при легких фенотипах МПС I — прогрессируют также медленно [16, 17].

**Нарушения опорно-двигательного аппарата.** МПС характеризуется деформацией позвоночника и суставов, контрактурами и анкилозами без признаков предшествующего артрита. Степень проявлений и возраст манифестации изменений опорно-двигательного аппарата разнятся в зависимости от типов МПС. Например, у больных МПС IV типа имеется тенденция к гипермобильности мелких суставов и отмечается килевидная деформация грудной клетки, что не характерно для других типов МПС [14, 15, 18]. Задержка роста у пациентов с МПС I чаще наблюдается после 2-го года жизни, но при легких формах рост может быть нормальным [19].

**Офтальмологическая патология.** Для пациентов с МПС I характерны помутнение роговицы, глаукома, ретинопатия, гиперметропия, отек зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, катаракта и другие патологии. Помутнение роговицы является наиболее частым симптомом и может развиваться в течение первого года жизни [20–22]. Нарушение рефракции (например, гиперметропия, астигматизм) также распространено среди пациентов с МПС I из-за утолщения слоев роговицы и связано с накоплением гликозаминогликанов [13, 23, 24]. Глаукома встречается у взрослых пациентов [25, 26]. При синдроме МПС I Ш реже, чем при синдроме Гурлер, встречаются атрофия и отек зрительного нерва [13].

**Кардиоваскулярная патология.** Распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний при всех типах МПС составляет 60–100% [27]. При МПС I патологии клапанов сердца и другие кардиоваскулярные проявления болезни встречаются нередко [28–30]. Основным клиническим признаком является патология клапанного аппарата сердца (недостаточность и/или стеноз клапанов, миксоматоз) [27]. Наиболее часто встречается патология митрального и аортальных клапанов (у 56 и 44% соответственно), реже (у 22%) — поражение трехстворчатого клапана [17]. В основном диагностируют недостаточность на клапанах, реже стеноз, иногда у пациента диагностируют оба состояния одновременно [17, 30, 31]. Развивается инфильтративная кардиомиопатия, отмечаются нарушения ритма сердца, реже — утолщение коронарных сосудов. Описаны единичные случаи развития ишемической болезни сердца у взрослых пациентов, гипертрофии левого желудочка, дилатация левого желудочка, перегрузка левого предсердия и/или левого желудочка и, в конечном итоге, развитие диастолической и систолической дисфункций [17, 29].

Ниже представлено описание трех пациентов с легким течением заболевания — МПСІ ГШ и МПСІ Ш, диагнозы которым были установлены задолго до появления в России ферментозаместительной терапии. На их примере можно отследить историю естественного течения болезни.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример № 1

Мария Б., 40 лет, русская. Предъявляет жалобы на нарушение функции верхних и нижних конечностей, снижение остроты зрения.

#### Анамнез болезни

В возрасте 4 лет родители заметили ограничение подвижности в кистях рук. В течение 3 лет наблюдалась с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит? Склеродермия?». Проводилась терапия пенициллинами, применяли физиопроцедуры, электрофорез и массаж без существенного эффекта. Учитывая прогрессирование тугоподвижности в кистях и присоединение контрактур в крупных суставах, девочка направлена в клинику для обследования, где впервые ортопедом было заподозрено генетическое заболевание. В 7-летнем возрасте на основании клинической картины (ограничение подвижности в кистях, уменьшение гибкости в позвоночнике), данных лабораторного исследования (низкая активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови, высокие показатели экскреции гликозаминогликанов) и ДНК-диагностики установлен диагноз «Синдром Гурлер–Шейе. с.878\_889dup (p.Thr293\_Tyr296dup)/с.1598С>Т (p.Pro533Leu)».

С 10 лет отмечает покалывание в пальцах и снижение чувствительности, связанные с синдромом запястного канала. В возрасте 20 лет в Германии проведена

**Рис. 1.** Пациентка с синдромом Шейе, 40 лет  
**Fig. 1.** Female patient with Scheie syndrome, 40 years



операция по поводу карпального синдрома с положительным эффектом. С 17 лет, со слов пациентки, постепенно начала снижаться острота зрения, по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования отмечались недостаточность митрального клапана 1–2-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. В возрасте 26 лет по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника — выраженная гипертрофия связок в шейном отделе позвоночника с признаками абсолютного спинального стеноза и компрессии спинного мозга. В возрасте 29 лет, учитывая медленное прогрессирование болезни, диагноз был изменен на синдром Шейе и рекомендована ферментозаместительная терапия препаратом ларонидаза из расчета 100 ЕД/кг/введение. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде увеличения объема движения в суставах, повышения остроты зрения, повысились трудоспособность и выносливость (шестиминутный тест ходьбы — 550 м).

До начала терапии в возрасте 25 и 28 лет пациентка родила двух здоровых детей. Через 2 года от начала ферментозаместительной терапии наступила третья беременность. Во время беременности и кормления грудью патогенетическая терапия была отменена на 1,5 года, что привело к ухудшению состояния с появлением быстрой утомляемости, слабости, костных изменений, дальновзоркости, помутнения роговицы, снижения остроты зрения в темноте, патологии клапанного аппарата сердца. Детям было проведено генетическое обследование, мутаций не выявлено.

#### Анамнез жизни

Рождена от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. При рождении масса 3300 г, длина 52 см. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Привита по индивидуальному графику.

#### Наследственный анамнез

Наследственность по болезням накопления не отягощена.

#### Физикальная диагностика

В 40 лет — рост 165 см, масса тела 78 кг. Состояние удовлетворительное. Положение активное. Контактна. Голос низкий. Помутнение роговицы. Гиперстенического телосложения. Питание регулярное, полноценное. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Мягкие фенотипические особенности: широкая переносица, широкий рот с пухлыми губами, короткая шея. Суставы безболезненны при пальпации, деформация мелких суставов кистей, локтевых суставов, ограничение подвижности в плечевых суставах (не поднимает руки выше горизонтального уровня). Множественный дизостоз, тугоподвижность и болезненность суставов рук и стоп, сформировавшаяся «когтистая лапа» Ограничение движения головы в стороны. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхания 18/мин. Перкуторный звук легочный. Дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, левая — среднеключичная линия. Аускультация сердца: тоны звучные. Шумы: систолический в проекции митрального клапана, в точке Боткина, акцент 2-го тона на легочной артерии. Ритм правильный. Пульс 70 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление

120/70 мм рт. ст. Язык влажный. Миндалины не увеличены. Живот не увеличен. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Сознание ясное. Память сохранена. Интеллектуальное развитие не страдает. Слух в норме. Парезы и параличи отсутствуют. Координация не нарушена.

### **Предварительный диагноз**

Клиническая картина, данные лабораторных, инструментальных исследований и генетического теста подтверждают мукополисахаридоз I типа, синдром Шейе.

### **Диагностические процедуры**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, почек, щитовидной железы, молочных желез — без патологии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки — без патологии.

ЭхоКГ. Конечный диастолический размер 5,9 (норма 3,5–5,6), конечный систолический размер 4,0 (норма 2,5–3,8), конечный диастолический объем 172 (норма 60–190), конечный систолический объем 68 мл (норма 30–65), ударный объем 104 мл (норма 30–125), фракция выброса 60 (норма 65–75), толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см (норма 0,6–1,2), толщина задней стенки левого желудочка 1,0 (норма 0,6–1,2), левое предсердие 4,9 см (норма 1,9–4,0). Правое предсердие 5,0×4,5. Митральный клапан: створки фиброзированы, регургитация 2-й степени. Стеноз и недостаточность аортального клапана 1-й степени. Легочная гипертензия. Легочный клапан: скорость кровотока 1,1 м/с, регургитация 1–2-й степени, среднее давление в легочной артерии 40–45 мм рт. ст. Экцентрическая гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия, незначительное расширение левого и правого предсердия.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). За весь период мониторирования регистрировались синусовый ритм, синусовая аритмия, частота сердечных сокращений (ЧСС): среднее 74/мин, минимальное 42/мин, максимальное 151/мин. Выявлено непатологическое число наджелудочковых экстрасистол — 27. Ишемических изменений сегмента ST и пауз более 2 сек не выявлено.

Суточное мониторирование артериального давления. Признаков артериальной гипертензии не выявлено.

МРТ головного мозга. Обращают на себя внимание множественные зоны глиоза размерами до 11 мм в белом веществе больших полушарий, боковые желудочки увеличены в объеме, субарахноидальные пространства расширены.

МРТ позвоночника. Шейный лордоз выпрямлен, на уровне C<sub>3</sub>–Th<sub>3</sub> — кифотическая деформация. Тела позвонков деформированы краевыми остеофитами, сниженной высоты, замыкательные пластинки имеют выпуклую структуру. Межпозвонковые диски гипогидратированы, без признаков избыточного пролабирования. На уровне C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> отмечается сужение просвета позвоночного канала с сохранением просвета шириной 2,8 мм. Спинальный мозг прослеживается на всем протяжении, истончен на уровне сужения, очаговых изменений не содержит. Мышечные структуры правильно сформированы. Заключение: «Изменения соответствуют проявлениям мукополисахаридоза. Микроангиоэнцефалопатия.

Внутренняя гидроцефалия без наличия трансэпендимального отека (без признаков окклюзии). Наружная заместительная гидроцефалия. Сужение позвоночного канала C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> с гипотрофией структур спинного мозга на этом уровне».

МРТ шейного отдела позвоночника: протрузия межпозвоночных дисков C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>. Сужение позвоночного канала на уровне C<sub>1</sub>–Th<sub>1</sub>, частичное стенозирование позвоночного канала на уровне C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>.

Консультация офтальмолога (заключение): «Гиперметропия средней степени, дистрофия сетчатки».

### **Клинический диагноз**

Мукополисахаридоз I типа, синдром Шейе. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей. Стеноз позвоночного канала на шейном уровне. Гиперметропия средней степени, дистрофия сетчатки. Помутнение роговицы. Инфильтративная кардиомиопатия. Стеноз и недостаточность митрального клапана, регургитация 2-й степени. Стеноз и недостаточность аортального клапана 1-й степени. Недостаточность легочного клапана 1-й степени. Легочная гипертензия.

### **Исходы и прогноз**

В настоящее время работает старшим научным сотрудником, кандидат наук (рис. 1).

### **Клинический пример № 2**

Ирина Р., 21 год, русская. В настоящее время предъявляет жалобы на тугоподвижность в суставах, снижение остроты зрения, ухудшение способности видеть в темноте.

### **Анамнез болезни**

На первом году жизни наблюдалась у офтальмолога с диагнозом «Врожденная глаукома OU?». В возрасте старше 2 лет появилось ограничение объема движения в кистях рук. Ревматолог установил диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит». Рекомендованный метотрексат девочка принимала в течение одного года. В 3 года проведено оперативное лечение по поводу пупочной грыжи. В 4 года — аденотомия. Из-за постепенно прогрессирующей контрактуры в верхних и нижних конечностях девочка была направлена на консультацию к генетику. На основании клинической картины заболевания — особенности фенотипа (большие губы, короткая шея), изменения в суставах, небольшое помутнение роговицы и снижение активности фермента альфа-L-идуридазы до 0,01 нМ/мг/ч (норма 61,7) — был поставлен диагноз «Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе». В 6 лет впервые выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: недостаточность митрального клапана 1–2-й степени. В возрасте 9 лет ребенку поставлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип I, предположительно Шейе». В возрасте 12 лет пациентка прошла полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Перед инициацией ферментозаместительной терапии обращало внимание: особенности фенотипа — широкая переносица, короткая шея, пухлые губы, задержка роста, контрактуры в крупных и мелких суставах конечностей; помутнение роговицы; по данным ЭхоКГ — недостаточность митрального клапана 2–3-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени; умеренная гепатомегалия. Через 7 лет после установ-

**Рис. 2.** Пациентка с синдромом Гурлер–Шейе в возрасте 8 мес (А), 9 лет (Б), 20 лет (В)  
**Fig. 2.** Female patient with Hurler–Scheie syndrome at the age of 8 months (A), 9 years (Б), 20 years (B)



ления диагноза, учитывая антропометрические данные (масса тела 23 кг, длина 120 см), было рекомендовано еженедельное введение препарата ларонидаза в дозе 100 ЕД/кг/введение (2500 ЕД). Переносимость препарата хорошая. Перерыва в лечении не было.

#### **Анамнез жизни**

Рождена от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. От первых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 3360 г, длина — 51 см. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Вакцинирована по возрасту.

#### **Наследственный анамнез**

Наследственность по болезням накопления не отягощена.

#### **Физикальная диагностика**

Масса 50 кг, рост 149 см. Умеренного питания. Низкого роста. Интеллект не страдает. Особенности фенотипа: широкая переносица, макроглоссия, короткая шея, толстые губы, гипертрихоз на спине. Помутнение роговицы. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Нарушение осанки. Сгибательные контрактуры локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей, вальгусная деформация нижних конечностей. В легких дыхание равномерно проводится во все отделы, везикулярное. Частота дыхания 17/мин. Границы относительной сердечной тупости не увеличены. Сердечные тоны ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке. ЧСС 74 уд./мин, артериальное давление 105/60 мм рт. ст. Живот доступен глубокой пальпации, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Менархе с 13 лет.

#### **Предварительный диагноз**

Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей.

#### **Диагностические процедуры**

*Клинический и биохимический анализ крови* — без патологии.

*ЭКГ.* ЧСС 65 уд./мин. Интервал QRS 0,09 сек. Электрическая ось сердца не отклонена. Синусовая аритмия. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка.

*УЗИ брюшной полости.* Печень повышенной эхогенности, размеры в пределах нормы.

*ЭхоКГ.* Стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. С момента начала патогенетической терапии существенная отрицательная динамика не отмечается.

*МРТ головного мозга.* Незначительное расширение наружных ликворных пространств лобной, теменной области. Умеренно выраженная асимметрия боковых желудочков с небольшим расширением височного рога правого бокового желудочка. Признаков гидроцефалии не выявлено.

*МРТ шейного отдела.* Признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника. Тела С<sub>3</sub> и С<sub>4</sub> имеют клиновидную деформацию за счет несращения апофизов.

*Рентгенологическое исследование тазобедренных суставов.* Уплотнение вертлужных впадин с двух сторон. Определяется умеренный субхондриальный склероз вертлужных впадин. Лонное сочленение расширено. Суставные поверхности асимметричны. Заключение: «Рентгенологические признаки дисплазии лонного сочленения и тазобедренных суставов».

*Электромиография (ЭМГ) игольчатая.* Гистограмма потенциала двигательных единиц соответствует I типу ЭМГ стадии дегенеративно-реиннервационного процесса. Заключение: «ЭМГ-признаки морфофункциональной реорганизации двигательных единиц, связанные с невритическими изменениями в мышце». Учитывая снижение чувствительности в кистях рук, периодические боли при письме, у девочки имеет место карпальный синдром, требующий хирургического вмешательства.

**Консультация офтальмолога (заключение):** «Глазные яблоки округлой формы. Толщина хориоретинального комплекса CD 2,8 мм, OS 2,0 мм. Помутнение роговицы. В заднем отделе глазного яблока в проекции диска зрительного нерва визуализируется проминенция (?), состояние OU 1,9 мм. Продольный ультразвуковой срез зрительных нервов равномерный, контуры четкие».

**Молекулярно-генетическое обследование.** В гене *IDUA* выявлены мутации с.208C>T p.Q70\* и с.826G>A (Glu276Lys) в компаунд-гетерозиготном состоянии. После генетического исследования (мутация с.208C>T p.Q70\* неоднократно описана в гомозиготном состоянии у пациентов с синдромом Гурлер) диагноз был пересмотрен.

### Клинический диагноз

Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей. Нарушение функции кистей и тазобедренных суставов. Карпальный синдром. Помутнение роговицы.

### Исходы и прогноз

В настоящее время учится в колледже по специальности «банковское дело» (рис. 2).

### Клинический пример № 3

Михаил Ш., 26 лет, русский. В настоящее время предъявляет жалобы на снижение остроты зрения, ограничение подвижности в суставах конечностей.

### Анамнез болезни

С раннего возраста часто болел респираторными инфекциями, в т.ч. повторными отитами, бронхитами. В 6 мес осмотрен хирургом: диагностированы правосторонняя паховая и пупочная грыжи. Примерно в этом возрасте ребенок начал самостоятельно садиться, и мама обратила внимание на деформацию в поясничном отделе позвоночника. С раннего возраста (1,5 года) наблюдался у ортопеда с диагнозом кифосколиоза, получал курс физиопроцедур, гимнастики и массажа без эффекта. В возрасте 2 года 7 мес при плановой госпитализации осмотрен невропатологом и направлен к генетику для консультации. При осмотре обратили на себя внимание нарушение осанки, кифосколиоз, небольшое ограничение подвижности в мелких фалангах кистей рук. Диагноз «Мукополисахаридоз I типа, синдром

Гурлер–Шейе» был подтвержден лабораторно: обнаружено повышение экскреции гликозаминогликанов с мочой (470 ед. цетилперидина хлорида/г креатинина, норма до 244), креатинина 0,1 г/л и снижение активности альфа-L-идуронидазы до 1,2 нмоль фенола/18 ч/мг белка. Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование: в гене *IDUA* выявлена мутация с.208C>T p.Q70\* и с.1139A>G, p.Q380R в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Постепенно болезнь прогрессировала. К 6 годам появились фенотипические изменения (гипоплазия надбровных дуг, широкая запавшая переносица, утолщение крыльев носа, выступающий лоб, широкая и короткая шея, широкая грудная клетка, «крыловидные» лопатки). В 6 лет выполнено грыжесечение, в 9 лет — аденотомия. В возрасте 10 лет заключение офтальмолога: «Гиперметропия средней степени, диффузное помутнение роговицы». В 11 лет впервые выявлены недостаточность митрального клапана 1–2-й степени и умеренная гепатомегалия.

В возрасте 15 лет мальчик был госпитализирован для проведения обследования и инициации ферментозаместительной терапии. При поступлении в клинику масса тела 40 кг, рост 154 см.

При УЗИ органов брюшной полости отмечено увеличение печени (правая 104 мм, левая 135 мм) и селезенки (132×65 мм).

На ЭхоКГ — недостаточность митрального клапана 2-й степени.

ЭКГ — без патологии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочный фон симметричный, воздушность не снижена. Острых очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни структурные. Деформация ребер, сколиотические изменения грудного отдела позвоночника.

MPT груднопоясничного отдела позвоночника: кифосколиоз 2–3-й степени, полупозвонок L<sub>1</sub> с левосторонним поясничным кифосколиозом позвоночника, сужение спинномозгового канала на уровне L<sub>1</sub>–L<sub>2</sub>.

Консультация офтальмолога (заключение): «Помутнение всех слоев роговицы, гиперметропия высокой степени».

Учитывая интеллектуальное развитие, соответствующее возрасту (мальчик посещал общеобразовательную школу, учился хорошо), и медленное прогрессирование болезни без патогенетической терапии, был назначен препарат ларонидаза из расчета 100 ЕД/кг/введение.

**Рис. 3.** Пациент с синдромом Гурлер–Шейе в возрасте 9 мес (А), 15 лет (Б) и 26 лет (В) вместе с семьей  
**Fig. 3.** Patient with Hurler–Scheie syndrome at the age of 9 months (A), 15 years (B) and 26 years (B) with family



В 2012 г. оперирован: установлен костный имплантат L<sub>1</sub> в поясничном отделе позвоночника. В 2015–2017 гг. в терапии отмечались перерывы от 1 до 3 мес, что приводило к слабости, снижению аппетита, вялости, апатии; беспокоили боли в кистях рук, спине; постепенно уменьшился объем движения в кистях; наблюдалось ухудшение зрения.

#### **Анамнез жизни**

Рожден от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 6–15-й нед. От первых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 3100 г, длина 52 см. Закричал сразу. Раннее психомоторное развитие по возрасту.

#### **Наследственный анамнез**

Наследственность по болезням накопления не отягощена.

#### **Физикальная диагностика**

На момент осмотра масса тела 60 кг, рост 160 см. Интеллект сохранен. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Умеренного питания. Лицо симметричное, несколько амимичное. Сила мышц в руках (пациента просят максимально сжать 2–3 пальца врача поочередно каждой кистью) — 4–5 баллов (максимально — 5). Особенности фенотипа: высокий лоб, широкая переносица, короткая шея, большой язык. Носит очки, умеренное помутнение роговицы. Кифосколиоз. Контрактуры в крупных суставах и умеренное ограничение подвижности в кистях пальцев рук. В легких дыхание проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 18/мин. Границы относительной сердечной тупости не увеличены. ЧСС 88 уд./мин. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Сердечные тоны аритмичные, систолический шум на верхушке. Живот доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

#### **Предварительный диагноз**

Мукополисахаридоз I типа.

#### **Диагностические процедуры**

ЭКГ. Ритм 59–65 уд./мин. Ритм синусовый. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки нейрогенных вагусных влияний.

ЭхоКГ. Миксоматоз аортального клапана, регургитация 1-й степени. Регургитация на митральном клапане 2-й степени.

Консультация офтальмолога (заключение): «Тапеторетинальная абнотрофия; дегенерация роговицы; гиперметропия высокой степени».

УЗИ брюшной полости, почек — без патологии.

#### **Клинический диагноз**

Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Недостаточность митрального и аортального клапанов. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей. Кифосколиоз 2–3-й степени. Карпальный синдром. Помутнение роговицы. Тапеторетинальная абнотрофия; дегенерация роговицы; гиперметропия высокой степени.

#### **Исходы и прогноз**

Закончил школу и колледж. В настоящее время женат, имеет двух детей (мальчик и девочка, здоровы, генетическое обследование проведено, мутаций нет) (рис. 3).

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Нами представлены клинические случаи легкого течения МПС I с сохраненным интеллектом. У одного пациента (клинический пример № 1) первые проявления заболевания заметили после 4 лет, у двух других (примеры № 2 и 3) — на первом и втором году жизни. Все пациенты начали получать терапию достаточно поздно, что повлияло на скорость прогрессирования болезни. Несмотря на ранний дебют, болезнь у всех пациентов прогрессировала медленно. У пациентки № 1 огрубление черт лица практически не выражено, у двух других пациентов — крайне незначительны. На легкое течение МПС I впервые обратили внимание H. Scheie и соавт., которые в 1962 г. опубликовали статью, где впервые описали несколько случаев «нового» фенотипа синдрома Гурлер. В числе пациентов были брат с сестрой (27 и 25 лет соответственно), которые жаловались на снижение остроты зрения (диффузное помутнение роговицы), с раннего возраста имели ограничение подвижности в крупных и мелких суставах, грыжи, шумы в сердце (ЭКГ было в норме), увеличение миндалин. В отличие от больных с типичным синдромом Гурлер, у них был нормальный интеллект и мягкие изменения фенотипа [32]. Легкие формы МПС не могут быть отнесены к «портретным» диагнозам, поэтому пациентов гораздо реже отправляют на консультацию к генетику, и врачи не настроены при физикальном осмотре пациента в отношении именно МПС.

M. Weck и соавт. провели подробный анализ данных регистра пациентов с МПС I ( $n = 987$ ), накопленных к 2013 г. [33]. Преобладали пациенты с МПС I Г (61%), реже встречались больные с синдромом МПС I ГШ (23%), еще реже — с МПС I Ш (13%). В 3% случаев тип МПС не был определен. Первые симптомы заболевания у пациентов с фенотипом МПС I ГШ появились в возрасте от 3 до 7 лет, у пациентов с МПС I Ш — от 5 до 13 лет [33]. Было отмечено, что при мягких формах заболевания задерживается диагностика и, соответственно, инициация терапии, что негативно влияет на качество жизни таких больных в последующем [33].

#### **Молекулярно-генетические особенности легких форм мукополисахаридоза I типа**

По данным L. Clarke и соавт., в международном регистре пациентов с МПС I у половины больных (74/158) с легким фенотипом были обнаружены варианты в гене *IDUA*, влияющие на транскрипцию или трансляцию гена в сочетании с «легкой» миссенс-мутацией [34]. Наиболее частыми генотипами при легкой форме МПС I являются p.L490P/L490P (у 13%), p.P533R/P533R (у 11%) и p.L238Q/W402X (у 4%) [34].

В представленных нами клинических случаях пациенты были компаунд-гетерозиготами по одной тяжелой (с.208C>T p.Q70\*) и второй легкой мутации (с.826G>A (Glu276Lys). Поскольку в Российской Федерации, в отличие от европейских стран, наиболее частой мутацией является p.Q70\* [35], не удивительно, что двое из наших пациентов (клинические примеры № 2 и 3) являются компаунд-гетерозиготами по этой мутации в сочетании с другим, более легким аллелем [35].

По данным международного регистра, кифоз был единственной аномалией, присутствовавшей у большинства (70%) пациентов с фенотипом МПС I Г, и гораздо реже у пациентов с МПС I ГШ (34%) и МПС I Ш (21%). И наоборот, контрактуры в суставах и синдром запястного канала присутствовали у большинства пациентов с МПС I Ш (69 и 51% соответственно) и МПС I ГШ (57 и 28% соответственно), реже — у больных МПС I Г (38 и 8% соответственно). Средний возраст появления при МПС I Ш симптома запястного канала в виде боли, покалывания, онемения, слабости, жжения составил 13 лет [33]. У наших пациентов с раннего возраста наблюдались изменения со стороны костно-суставного аппарата: контрактуры в суставах, нарушение осанки, у двоих задержка роста. Одна из наших пациенток оперирована по поводу синдрома запястного канала, другой эта операция планируется.

По данным регистра, патологии сердечных клапанов чаще наблюдаются у больных МПС I Ш (68% случаев), чуть реже — у пациентов с МПС I ГШ (59%) [33]. M. Page и D. Campbell описали два случая, когда МПС I Ш у взрослых пациентов был заподозрен только после выявления кардиоваскулярной патологии [36]. В первом случае 56-летний мужчина был госпитализирован из-за судорог и правостороннего гемипареза. При проведении компьютерной томографии (КТ) головы выявлен левосторонний ишемический очаг и заподозрена эмболия, что подтолкнуло врачей провести дополнительное обследование пациента на предмет сердечной патологии. При осмотре обращали внимание особенности фенотипа (широкая переносица, короткая шея), деформация грудной клетки, ограничение подвижности в суставах и помутнение роговицы. Мужчина от близкородственного брака, старшие брат и сестра умерли от сердечной недостаточности. На ЭКГ — признаки ранее перенесенного инфаркта. Эмиссионная КТ выявила ишемию миокарда, хотя пациент никогда не испытывал дискомфорта в грудной клетке. По данным лабораторной диагностики (увеличение содержания гликозаминогликанов в моче и энзимодиагностика) подтвердился диагноз МПС I Ш [36]. Второй пациент, 52-летний мужчина, госпитализирован из-за компрессионного перелома поясничного отдела позвоночника. Перед подготовкой к операции на ЭКГ обнаружена гипертрофия левого желудочка. При ЭхоКГ выявлена тяжелая гипертрофия левого желудочка (критерии тяжести авторами не указаны) с умеренным стенозом аорты и митрального клапана. Аортальный клапан был умеренно кальцинирован и утолщен, а листочки митрального клапана были узловыми и сильно утолщенными. Из физических данных обращали на себя внимание низкие рост (136 см) и масса тела (38,5 кг), контрактуры в крупных суставах и Гурлер-подобный фенотип. Диагноз МПС I Ш был подтвержден после проведения энзимодиагностики (обнаружен дефицит фермента альфа-L-идуронидазы) и генетического исследования (обнаружена мутация в гене *IDUA*) [36]. У описанных нами пациентов также были выявлены изменения со стороны сердца (патология клапанного аппарата сердца, инфильтративная кардиомиопатия), которые прогрессировали. Последнее могло быть связано с поздним началом терапии и перерывами в лечении (у пациентки № 1 во время третьей беременности и у пациента № 3 из-за нарушения организации терапии). В частности, известно, что ферментозамести-

тельная терапия улучшает проявления инфильтративной кардиомиопатии, прогрессирование патологии клапанов сердца замедляется [17, 27]. Негативно на состояние сердечно-сосудистой системы влияют отмена или перемены в терапии [37].

Патология глаз развивается при всех подтипах МПС I и является патогномичным симптомом. По данным международного регистра, помутнение роговицы — наиболее распространенный симптом у пациентов с фенотипом МПС I Ш (встречается у 70–82%), который впервые диагностируется в возрасте 9–11 лет. Степень помутнения не коррелировала с возрастом [33]. K. Newkirk и соавт. сравнивали накопление гликозаминогликанов в роговице на фоне проведения ферментозаместительной терапии в разных дозах или без лечения. Выяснилось, что только высокодозная ферментозаместительная терапия привела к снижению накопления гликозаминогликанов в роговице [38]. Помимо нее, для устранения офтальмологической патологии пациентам выполняется пересадка роговицы. В будущем возможна и прямая пересадка стволовых клеток в глаз [39]. Трансплантация роговицы, к сожалению, осложняется высоким риском отторжения, поэтому поиск новых методов терапии этого осложнения является актуальным [39]. Сравнительно недавно на животных моделях МПС была показана успешность применения генной терапии с использованием аденоассоциированного вируса (AAV8G9-IDUA) для лечения помутнения роговицы [40].

#### **Другие клинические проявления легких форм мукополисахаридоза**

При анализе данных международного регистра показано, что грубые черты лица более характерны для пациентов с тяжелым и среднетяжелым типом МПС (обнаруживают у каждого второго ребенка в 8-летнем возрасте). Средний возраст дебюта изменений фенотипа при МПС I ГШ составил 3,5 года. Однако следует отметить, что огрубление черт лица при мягких формах МПС I не такое выраженное, как при МПС I Г, а у пациентов с МПС I ГШ может практически отсутствовать [21].

Гепатомегалия присутствовала у большинства пациентов с фенотипами МПС I Г (70%) и МПС I ГШ (67%), реже (48%) — у пациентов с МПС I Ш. Примерно с такой же частотой обнаруживаются и грыжи [33]. Интересные данные представлены в двух публикациях O. Gabrielli и соавт., которые наблюдали брата и сестру в течение длительного времени. Мальчик, 12 лет, с мягким течением заболевания начал получать ферментозаместительную терапию с 5-месячного возраста, в отличие от родной сестры (17 лет), которой ферментозаместительная терапия была отсрочена до 5-летнего возраста в связи с поздней диагностикой синдрома Гурлер–Шейе. Углубленное клинико-лабораторное диагностическое обследование мальчика в возрасте 12 лет показало, что на фоне раннего начала терапии, еще до появления симптомов заболевания, степень поражения суставов, позвоночника и сердечно-сосудистой системы у него была минимальной в сравнении с сестрой, хотя оба имели одинаковую мутацию в гене и снижение активности фермента. При этом у сибсов были установлены разные диагнозы: у брата — МПС I Ш, у сестры — МПС I ГШ. Очевидно, что ферментозаместительная терапия позволяет модифицировать клинический фенотип, перевести

его из тяжелой формы в более легкую и замедлить прогрессирование болезни [41, 42].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика МПС I ГШ и МПС I Ш затруднена по нескольким причинам: редкость заболевания, широкая вариабельность клинической картины, легкое течение болезни, а также неспецифический характер некоторых ранних проявлений (грыжи, частые респираторные заболевания). Специфичные фенотипические изменения, помутнение роговицы, начальные проявления патологии сердечно-сосудистой системы не всегда привлекают внимание родителей, чаще они обращаются к врачам по поводу патологии опорно-двигательного аппарата. Поэтому важно, чтобы врачи-ортопеды знали клинические признаки МПС I и могли отправить пациента на генетическую диагностику. Последняя дает возможность не только установить диагноз МПС I, но и в некоторых случаях уточнить его клиническую форму, а, следовательно, тяжесть течения болезни и прогноз качества жизни пациентов. Вместе с тем для правильной классификации клинических форм МПС I в мультидисциплинарную команду целесообразно подключить нейропсихолога. Специалисты этого профиля необходимы для ежегодной оценки DQ (индекс, отражающий долю нормального развития у ребенка в данном возрасте) в раннем возрасте и далее IQ (умственное развитие) не только у пациентов с синдромом Гурлер, но и у пациентов с МПС I ГШ и МПС I Ш.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов было получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию их изображений (даты подписания: пациент № 1 — 17.04.2020 г., пациент № 2 — 11.04.2020 г., пациент № 3 — 13.04.2020 г.).

### INFORMED CONSENT

Patients have signed informed consent on publication of their photos (date of signature: patient № 1 — 17.04.2020, patient № 2 — 11.04.2020, patient № 3 — 13.04.2020).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Д. Вашакмадзе** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

**Н. В. Журкова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

**Е. Ю. Захарова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Nato D. Vashakmadze** — receives fees for lecturing from Takeda, Sanofi, Biomarin companies.

**Natalia V. Zhurkova** — receives fees for lecturing from Takeda, Sanofi, Biomarin companies.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, FORT LLC, Shire Biotech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie LLC, Pierre Fabre LLC.

**Ekaterina Yu. Zakharova** — receives fees for lecturing from Takeda, Sanofi, Biomarin companies.

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

### ORCID

**Н. Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Л. С. Намазова-Баранова**

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

**Н. В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

**Е. Ю. Захарова**

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moore D, Martin J, et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:24. doi: 10.1186/1750-1172-3-24.
- Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by C. Scriver, et al. New York: McGraw Hill; 2001. Pp. 3421–3452.
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005;94(7):872–877. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x.
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 2009; 155(4 Suppl):S32–46. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
- Beck M, Muenzer J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehab Med.* 2010;3(1): 39–46. doi: 10.3233/PRM-2010-0100.
- Villoria JG, Pajares S, Lopez RM, et al. Neonatal screening for inherited metabolic diseases in 2016. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:257–272. doi: 10.1016/j.spen.2016.11.001.
- Hopkins PV, Campbell C, Klug T, et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr.* 2015;166(1):172–177. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.023.
- Lin SP, Lin HY, Wang TJ, et al. A pilot newborn screening program for mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:147. doi: 10.1186/1750-1172-8-147.
- Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol.* 2008;172 (1):112–122. doi: 10.2353/ajpath.2008.070564.

11. Taylor KR, Yamasaki K, Radek KA, et al. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor-complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J Biol Chem.* 2007;282(25):18265–18275. doi: 10.1074/jbc.M606352200.
12. Xia Y, Yamagata K, Krukoff TL. Differential expression of the CD14/TLR4 complex and inflammatory signaling molecules following i.c.v. administration of LPS. *Brain Res.* 2006;1095(1): 85–95. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.112.
13. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(1):1–17. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.11.007.
14. Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельников Л.Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 473–479. [Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Melnikova LN. How not to miss the mild forms of mucopolysaccharidosis type I in patients with articular manifestations of the disease? *Current Pediatrics.* 2018;17(6):473–479. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978.
15. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., и др. Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 114–121. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Skeletal system involvement in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016;61(4):114–121. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-114-121.
16. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):421–427. doi: 10.1007/s10545-010-9113-7.
17. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6): 1183–1197. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.
18. Oussoren E, Brands MM, Ruijter GJ, et al. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011; 1812:1542–1556. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.07.013.
19. Rozdzynska-Swiatkowska A, Jurecka A, Cieslik J, Tytki-Szymanska A. Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II. *World J Pediatr.* 2015;11(3):226–231. doi: 10.1007/s12519-014-0517-6.
20. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: Frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet.* 2001; 109(5):503–511. doi: 10.1007/s004390100606.
21. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: Global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014;16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25.
22. Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(5):379–388. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283644ea1.
23. Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Winiarski J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):287–290. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01934.x.
24. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol.* 2008;38(5):543–550. doi: 10.1007/s00247-008-0788-y.
25. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: Mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol.* 2015;9: 1633–1644. doi: 10.2147/OPHTH.S78368.
26. Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, et al. Mucopolysaccharidoses Update (2 Volume Set); Nova Medicine & Health: New York, NY, USA, 2018.
27. Soliman O, Timmermans GM, Nemes A, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):750–757. doi: 10.1007/s10545-007-0586-y.
28. Minakata M, Konishi Y, Matsumoto M, Miwa S. Surgical treatment for Scheie's Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type I-S). Report of two cases. *Jpn Circ J.* 1998;62(9):700–703. doi: 10.1253/jcj.62.700.
29. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1769–1779. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
30. Murashita T, Kobayashi J, Shimahara Y, et al. Double-valve replacement for Scheie's syndrome subtype mucopolysaccharidosis type 1-S. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):1104–1105. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.051.
31. Masuda H, Morishita Y, Taira A, Kuriyama M. Aortic Stenosis associated with Scheie's Syndrome. *Chest.* 1993;103: 968–970. doi: 10.1378/chest.103.3.968.
32. Scheie HG, Hambricker GW, Barness LA. A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Am J Ophthalmol.* 1962;53:753–769.
33. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: global pepectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014; 16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25.
34. Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet.* 2019;96(4): 281–289. doi: 10.1111/cge.13583.
35. Poletto E, Pasqualim G, Giugliani R, et al. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet.* 2018;94(1):95–102. doi: 10.1111/cge.13224.
36. Marilou Page, David Campbell. *Scheie's Syndrome: Quite Rare, Quite Predictable.* CTS Net; 2016.
37. Harada H, Uchiwa H, Nakamura M, et al. Laronidase replacement therapy improves myocardial function in mucopolysaccharidosis I. *Mol Gen Metab.* 2011;103(3):215–219. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.03.016.
38. Newkirk KM, Atkins RM, Dickson PI, et al. Ocular lesions in canine mucopolysaccharidosis I and response to enzyme replacement therapy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8): 5130–5135. doi: 10.1167/iovs.10-6751.
39. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: Diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):125. doi: 10.1186/s13052-018-0559-9.
40. Miyadera K, Conatser L, Llanga TA, et al. Intrastromal gene therapy prevents and reverses advanced corneal clouding in a canine model of mucopolysaccharidosis I (MPS I). *Mol Ther.* 2020;S1525-0016(20)30185-4. doi: 10.1016/j.ythet.2020.04.004.
41. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010;125(1):e183–187. doi: 10.1542/peds.2009-1728.
42. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 2016;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4.

Н.А. Касимовская, Е.А. Шатова

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

# Врожденная расщелина губы и нёба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска

## Контактная информация:

Касимовская Наталья Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой управления сестринской деятельностью и социальной работы, доцент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 433-04-24, e-mail: kasim0307@mail.ru

Статья поступила: 19.11.2019 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

Врожденная расщелина губы и нёба — один из наиболее распространенных пороков развития у детей, имеющих значимое медико-социальное влияние на самореализацию таких пациентов в обществе. Представленный обзор данных результатов исследований в разных странах и на территориях Российской Федерации (по базам MEDLINE и eLIBRARY.RU) дает представление о современном состоянии проблемы распространенности патологии среди детского населения нашей страны и в мире. Из всех представленных результатов исследований о влиянии групп факторов риска на развитие врожденной расщелины губы и нёба у детей, связанных с наследственностью, образом жизни, окружающей средой, неизученным остается влияние организации медицинской помощи.

**Ключевые слова:** врожденная расщелина губы и нёба, врожденные аномалии, образ жизни, факторы риска, организация медицинской помощи

**(Для цитирования:** Касимовская Н.А., Шатова Е.А. Врожденная расщелина губы и нёба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 142–145. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2107)

## ВВЕДЕНИЕ

Здоровье детей — это будущее государства, потенциал развития общества. Однако, несмотря на успехи в укреплении и защите здоровья детей, врожденные аномалии в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности все также занимают лидирующие позиции [1]. Особое место среди врожденных аномалий у детей занимают врожденные пороки развития челюстно-лицевой области — расщелины губы и/или нёба: такая патология считается одной из самых распространенных и тяжелых среди врожденных аномалий и занимает 3–4-е место в их структуре [2]. Так, напри-

мер, врожденные пороки развития челюстно-лицевой области составляют от 13 до 30% числа всех врожденных аномалий и сопровождаются анатомическими и функциональными нарушениями зубочелюстной системы [3–5]. Следует отметить, что изолированная форма данной патологии встречается в 7,6–41,4% случаев, в то время как в составе симптомокомплексов (вместе с пороками развития сердца и другими врожденными аномалиями развития), которые обусловлены различными мутациями, хромосомными нарушениями (например, делецией 22 хромосомы) расщелины губы и/или нёба описаны в 21,1–61,2% [6, 7, 8].

Nataliya A. Kasimovskaya, Evgeniya A. Shatova

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

## Congenital Cleft Lip and Palate in Children: Prevalence Rate in Russia and Worldwide, Risk Factors

*Congenital cleft lip and palate is one of the most common congenital anomalies in children. It has significant medical and social influence on the self-realization of these patients in society. This review of various researches' results from different countries and territories of the Russian Federation (according to the MEDLINE and eLIBRARY.ru databases) provides information on prevalence rate of this pathology among children of our country and worldwide. The role of medical care organization remains unknown among all the presented results of the studies about the role of risk factors of congenital cleft lip and palate development (such as: inheritance, lifestyle, environment).*

**Key words:** congenital cleft lip and palate, congenital anomalies, lifestyle, risk factors, medical care

**(For citation:** Kasimovskaya Nataliya A., Shatova Evgeniya A. Congenital Cleft Lip and Palate in Children: Prevalence Rate in Russia and Worldwide, Risk Factors. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 142–145. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2107)

Врожденные пороки развития человека обуславливают не только медицинские, но и социальные проблемы: у пациентов наряду с выраженными нарушениями функций пораженных органов и систем организма возникают сложности с адаптацией в обществе. Они сталкиваются в дальнейшем с проблемой получения профессии и трудоустройства (35,2% пациентов указывают на то, что с врожденной расщелиной губы и нёба трудоустроиться практически невозможно), что определяет медико-социальную значимость проблемы и актуальность проведения исследования в этом направлении [8, 9]. Кроме того, многие пациенты с врожденным пороком развития челюстно-лицевой области имеют группу инвалидности, обусловленную трудностями восстановления нарушенных жизненно важных функций — питания, дыхания, речи. А учитывая, что на долю врожденной расщелины губы и нёба приходится 18% всех случаев врожденных аномалий, проблемы анатомической реконструкции верхней губы, носа и верхней челюсти в детском возрасте приводят к инвалидности каждого пятого ребенка [10–12].

Всемирная организация здравоохранения определяет решение проблемы инвалидности при врожденной расщелине губы и нёба как стратегическую задачу: в первую очередь, это разработка системы оценки качества комплексной медико-психолого-педагогической и социальной реабилитации пациентов в медицинских организациях [13].

#### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНЫ ГУБЫ И НЁБА У ДЕТЕЙ В РОССИИ И В МИРЕ**

Врожденная расщелина губы и нёба у новорожденных — актуальная проблема для систем здравоохранения всего мира, поэтому представляет собой приоритетную задачу по реализации комплексной реабилитации таких пациентов. Всемирная организация здравоохранения отмечает высокий уровень частоты рождения детей с врожденной расщелиной губы и нёба в мире — 0,6–1,6 случаев на 1000 живорожденных. В России показатель заболеваемости колеблется от 3,5 до 5 тыс. [14, 15], в Великобритании — до 1200 случаев в год [16, 17]; в Бразилии распространенность патологии составляет 1 случай на каждые 673, а в Соединенных Штатах — 1 на 500–700 живорожденных; в Италии и Иране 65% всех деформаций челюстно-лицевой области приходится на врожденную расщелину губы и нёба. Причем различия в распространенности патологии могут наблюдаться даже в одной стране в зависимости от территории: так, в США, в штате Нью-Йорк, этот показатель составляет 0,78, на Гавайях — до 1,82, в Алабаме — до 1,94, Нью-Мехико — до 2,5 на 1000 живорожденных; в Германии — 1:1200 в Мюнстере и 1:1000 в Лейпциге. По данным зарубежных исследователей, встречаемость врожденной аномалии во Франции, в Париже, достигает 1:942, в Венгрии — в среднем 1:7000, в Чехословакии — 1:750, в Польше, в Лодзи, — 1:502 [18]. По данным регистра EUROCAT, в Европе в период с 2011 по 2017 г. распространенность рождения детей с расщелиной губы с/без расщелины нёба составила 7,83, с расщелиной нёба — 5,64 на 10000 живорождений [19].

Проблемой врожденных пороков развития челюстно-лицевой области занимаются также исследователи из стран СНГ. Так, ученые Республики Беларусь представили данные национального генетического мониторинга за последние 10 лет, где выявлен рост частоты рождения детей с расщелиной губы и нёба со средним темпом

0,025 случаев на 1000 живорожденных в год. На основании результатов исследования отмечены следующие тенденции: в Беларуси каждые 10 лет следует ожидать увеличение частоты встречаемости врожденной расщелины губы и нёба в среднем на 0,25 случаев на 1000 живорожденных [20].

Анализ проблемы частоты рождения детей с аномалиями челюстно-лицевой области обнаружил также, что, например, в Российской Федерации региональные показатели частоты врожденной аномалии колеблются от 1:630 до 1:1280, а в некоторых регионах Республики Узбекистан — от 1:745 до 1:510 [21]. В Республике Татарстан средний уровень распространенности врожденной расщелины губы и нёба составил 22 на 1000 живорождений [22], в Чувашской Республике — 1:741 в 2012 г. [17]; в Удмуртской Республике частота врожденной расщелины губы и/или нёба среди новорожденных составила 1,5 на 1000 живорожденных и распространенность зубочелюстных аномалий у детей с врожденной расщелиной губы и нёба была достоверно выше — 71,3% (в группе сравнения 36,6%,  $p < 0,01$ ) [23, 24]. Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация представила данные Краснодарского края, в которых частота рождения детей с расщелиной губы и/или нёба составила 1,01 на 1000 живорожденных, при этом было выявлено гендерное различие: у мальчиков примерно в 2 раза преобладает расщелина губы, расщелина нёба чаще встречается у девочек; также примерно в 2 раза чаще наблюдаются левосторонние расщелины [7, 25]. В Кыргызстане рождаемость таких детей особенно высока в Южном регионе, в Ошской области, — 0,52 на 1000 живорожденных [26].

#### **ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНЫ ГУБЫ И НЁБА**

По данным разных исследований, факторы риска развития патологии врожденной расщелины губы и нёба имеют значительную вариабельность. Выделяют 4 группы факторов риска: генетические факторы, окружающая среда, образ жизни, организация медицинской помощи [27]. При этом изучению факторов риска посвящены многочисленные исследования, которые дают свои классификации. Например, выделяют экзогенные факторы риска (неблагополучные материальные, социальные, бытовые условия); медико-биологические факторы (антропогенное воздействие среды обитания, профессиональные вредности у родителей, ксенобиальная нагрузка); медико-организационные факторы. К эндогенным факторам относят вредные привычки, нарушение репродуктивной функции, венерические заболевания, резус-конфликт, генетические факторы, соматические и инфекционные болезни у родителей ребенка. Некоторые российские исследователи также отмечают воздействие места проживания на увеличение числа рождения детей с врожденной расщелиной губы и нёба: в частности, в семьях, проживающих в промышленно-развитых районах России, за последние 15 лет отмечается рост частоты рождения детей с данной патологией [28, 29]. Интересны результаты исследования, проведенного в Краснодарском крае, по группе факторов риска окружающей среды. Обнаружено, что средняя частота случаев врожденной расщелины губы и нёба статистически достоверно связана с ростом степени экологического неблагополучия территории — уровнем загрязнения атмосферного воздуха, сточных вод и почв: средняя частота врожденных аномалий развития в таких условиях на 20% превышает уровень заболеваемости в наименее загрязненных рай-

онах [7]. Многочисленные исследования подтверждают значимость группы генетических факторов риска, таких, например, как наличие врожденных пороков развития у родственников, возраст родителей к моменту зачатия, порядковый номер беременности, родов, количество детей в семье, сезон зачатия [21, 28], и группы «образ жизни», а именно профессиональные вредности (например, работа в контакте с детергентами и пестицидами, контакт с химикатами), вредные привычки родителей (алкоголизм, курение, наркомания, прием некоторых лекарств, например противосудорожных препаратов или наркотиков), избыток или недостаток витамина А и фолиевой кислоты (как в составе мультивитаминов, так и в диете) [16, 28].

Обзор исследований, проведенных в Южной Африке, продемонстрировал вклад в рождение детей с пороками развития челюстно-лицевой области, кроме группы генетических факторов, также факторов риска группы «образ жизни» — курение матери, потребление алкоголя матерью, дефицит фолиевой кислоты [29]. Как отечественные, так и зарубежные исследователи отводят группе факторов риска «образ жизни» ведущую роль: так, результатами исследования Мичиганского университета подтверждено, что курящие во время беременности женщины на 50–70% чаще, чем некурящие, рожают ребенка с врожденной расщелиной губы и нёба [7].

Исследований по группе факторов риска «организация медицинской помощи» при оказании медицинской помощи детям с врожденной расщелиной губы и нёба и их семьям практически не встречается. В единичных исследованиях обращается внимание на несовершенную организацию оказания медицинской помощи таким пациентам. Например, в исследованиях отмечается, что отсутствие единой системы регистрации, недостаточная информированность врачей и родителей обуславливают несвоевременное оказание специализированной помощи детям с врожденной расщелиной губы и нёба [17]. Проблема комплексного подхода к организации специализированной медицинской помощи и реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и нёба продолжает оставаться недостаточно разработанной [22].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авезова Г.С., Сaitмуратов М.А., Адылова З.У. Структура и уровень смертности детей вследствие врожденных аномалий в г. Ташкенте // *Молодой ученый*. — 2015. — № 19. — С. 252–255. [Avezova GS, Saitmuratov MA, Adylova ZU. Struktura i uroven' smertnosti detey vsledstviye vrozhdennykh anomalii v g. Tashkente. *Molodoy uchenyy*. 2015;(19): 252–255. (In Russ).]
2. Алимурзоев Ф.А. Хирургическое лечение детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба // *Успехи современной науки*. — 2017. — Т. 2. — № 5. — С. 92–94. [Alimurzoev FA. Khirurgicheskoe lechenie detey s vrozhdennymi rasshcheliniami verkhney guby i neba. *Uspekhi sovremennoy nauki*. 2017;2(5): 92–94. (In Russ).]
3. Абдурахмонов А.З., Субханов С.С., Постников М.А., и др. Комплексные мероприятия и реабилитация больных с односторонней расщелиной губы и неба до и после хирургического вмешательства // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. — 2018. — № 3. — С. 97–106. [Abdurahmonov AZ, Subhanov SS, Postnikov MA, et al. Comprehensive rehabilitation of patients with unilateral cleft lip and palate before and after surgery. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2018;(3):97–106. (In Russ).]
4. Egan T, Antoine G. Cleft lip and palate. Facial plastic, reconstructive, and trauma surgery. N.Y.: Marcel Dekker; 2008. Pp. 359–378.
5. Hoffmann F, Eismann D. Die yesamtmflacheokklusaler kontakte in der statischer okklusion an gebigmodellen. In: Kirch W, Middeke M,

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области имеют высокий уровень распространенности у детей, занимают значимые места в структуре заболеваемости и смертности; взрослые пациенты с такой патологией часто имеют сложности с получением профессии и трудоустройством, что обосновывает медико-социальную значимость проблемы не только в Российской Федерации, но и для здравоохранения других стран мира. Многочисленные исследования изучают влияние факторов риска по группам «генетические факторы», «окружающая среда» и «образ жизни», но практически не изучена группа факторов «организация медицинской помощи» и влияние этой группы на вероятность рождения ребенка с такой аномалией. Это определяет значимость исследований современной организации медицинской помощи детям с врожденной расщелиной губы и нёба с целью дальнейшей разработки программ для предотвращения распространенности врожденной патологии в популяции, повышения качества комплексной медико-социальной реабилитации таких пациентов и работы с семьями детей с врожденной расщелиной губы и нёба.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**Н. А. Касимовская**

<https://orcid.org/0000-0002-1046-4349>

**Е. А. Шатова**

<https://orcid.org/0000-0002-9308-5722>

Rychlik R, ed. Leitlinien in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Bd. 72, № 8. Aspekte der Pravention; 2010. Pp. 795–802.

6. Васильев Ю.А., Редько А.Н., Гуленко О.В., Удина И.Г. Выявление врожденных расщелин губы и неба в ходе пренатального УЗИ-исследования в Краснодарском крае // *Российский стоматологический журнал*. — 2017. — Т. 21. — № 4. — С. 190–193. [Vasil'ev YUA, Red'ko AN, Gulenko OV, Udina IG. Prenatal ultrasonic detection of congenital clefts of lip and palate in krasnodarskii krai. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2017;21(4):190–193. (In Russ).] doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-190-193.

7. Курбатова О.Л., Васильев Ю.А., Победоносцева Е.Ю., и др. Территориальное распределение частоты врожденных расщелин губы и/или неба в Краснодарском крае в связи с загрязнением окружающей среды // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2013. — № 6. — С. 111–114. [Kurbatova OL, Vasil'ev YUA, Pobedonosceva EYu, et al. Territorial distribution of incidence of congenital clefts of lip and/or palate in Krasnodarskii krai in connection with parameters of environmental pollution. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013;(6):111–114. (In Russ).]

8. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мосьян Т.Я. алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции хромосомы 22 (22q11.2) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — № 5. — С. 392–398. [Namazova-Baranova L.S., Ginter O.V.,

- Polunina T.A., Davydova I.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Jourkova N.V., Mospan T.Y. 22q11.2 deletion syndrome: algorithm for the early diagnosis and treatment. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):392–398. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i5.1803
9. Набойченко Е.С. Влияние общественного мнения на стигматизацию ребенка с атипичной внешностью // *Специальное образование*. — 2009. — № 2. — С. 29–35. [Nabojchenko ES. Vliyaniye obshchestvennogo mneniya na stigmatizatsiyu rebenka s atipichnoy vneshnost'yu. *Special'noe obrazovanie*. 2009;(2):29–35. (In Russ.)]
10. Степанова Ю.В., Цыплакова М.С. Основные направления в комплексной реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и неба // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 36–43. [Stepanova YuV, Cyplakova MS. The main directions in the complex rehabilitation of children with cleft lip and palate. *Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery*. 2013;1(1):36–43. (In Russ.)] doi: 10.17816/PTORS1136-43.
11. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Распространенность и структура врожденных аномалий развития у новорожденных детей г. Белгорода // *Педиатрия журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2009. — Т. 87. — № 2. — С. 151–154. [Verzilina IN, Agarkov NM, Churnosov MI. Rasprostranennost' i struktura vrozhdennykh anomalii razvitiya u novorozhdennykh detey g. Belgoroda. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2009;87(2): 151–154. (In Russ.)]
12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 г. № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». [Order № 1024n Ministry of labor and social protection of Russia “O klassifikatsiyakh i kriteriyakh, ispol'zuyemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsial'noy ekspertizy grazhdan federal'nymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-sotsial'noy ekspertizy”, dated 2015 December 17. (In Russ.)] Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278949>. Ссылка активна на 15.12.2019.
13. *Навстречу жизни. О проекте* [электронный ресурс]. [Navstrechu zhizni. O proyekte [elektronnyy resurs]. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.solovevka.ru/about/>. Ссылка активна на 15.12.2019.
14. Марданов А.Э., Смирнов И.Е., Мамедов А.А. Врожденная расщелина верхней губы и неба у детей: патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ // *Российский педиатрический журнал*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 106–113. [Mardanov AE, Smirnov IE, Mamedov AA. Congenital cleft of the lip and palate in children: pathogenetical significance of matrix metalloproteinases. *Russian journal of pediatrics*. 2016;19(2):106–113. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(2)-106-113.
15. Neto JL, de Souza CM, Katakura EA, et al. Knowledge of graduated nursing students on breast feeding newborns with cleft lip and palate. *Rev Rene*. 2015;16(1):21–28. doi: 10.15253/2175-6783.2015000100004.
16. Perillo L, d'Apuzzo F, Eslami S, Jamilian A. Cleft lip and palate patients: diagnosis and treatment. *IntechOpen*; 2017. 42 p. doi: 10.5772 / 67328.
17. Игнатьева О.В., Краснов М.В., Анохина А.В. Врожденные расщелины губы и неба у детей в Чувашской Республике // *Asta Medica Euracica*. — 2015. — № 3. — С. 16–22. [Ignat'eva OV, Krasnov MV, Anokhina AV. Vrozhdennye rasshcheliny guby i neba u detey v Chuvashskoy Respublike. *Asta Medica Euracica*. 2015;(3):16–22. (In Russ.)]
18. Чуйкин С.В., Давлетшин Н.А., Аверьянов С.В., Чуйкин О.С. *Хирургические методы лечения детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба*. — Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», 2011. — 160 с. [Chuykin SV, Davletshin NA, Averb'yanov SV, Chuykin OS. *Khirurgicheskie metody lecheniya detey s vrozhdennoy rasshchelinoy verkhney guby i neba*. Ufa: Bashkirskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet Roszdrava; 2011. 160 p. (In Russ.)]
19. EUROCAT Data [Internet]. Analyse congenital anomalies and compare performance across population groups or geographic areas. Available from: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data_en).
20. Кабанова С.А., Кабанова А.А., Дубовец А.В., Масюк Н.Ю. Осведомленность врачей-специалистов г. Витебска в вопросах комплексной реабилитации пациентов с расщелиной верхней губы и неба // *Вестник ВГМУ. Стоматология*. — 2013. — Т. 12. — № 4. — С. 118–122. [Kabanova SA, Kabanova AA, Dubovec AV, Masyuk NYu. Osvedomlennost' vrachey-spetsialistov g. Vitebska v voprosakh kompleksnoy reabilitatsii patsiyentov s rasshchelinoy verkhney guby i neba. *Vestnik VGMU. Stomatologiya*. 2013;12(4):118–122. (In Russ.)]
21. Иноятов А.Ш., Саидова М.А., Шодмонов К.Э. Анализ факторов, способствующих развитию врожденных пороков челюстно-лицевой области // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т. 3. — № 4. — С. 51–55. [Inoyatov ASh, Saidova MA, Shodmonov KE. The analysis of factors of the congenital defects of maxillofacial area promoting development. *Vestnik Soveta molodykh uchennyh i specialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2016;3(4):51–55. (In Russ.)]
22. Токарев П.В., Шулаев А.В., Плаксина Л.В., Маратов Д.И. Распространенность врожденных расщелин губы и/или неба в Республике Татарстан // *Практическая медицина*. — 2015. — № 2-2. — С. 101–103. [Tokarev PV, Shulaev AV, Plaksina LV, Marapov DI. Prevalence of congenital lip and/or palate clefts in Tatarstan Republic. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;(2-2): 101–103. (In Russ.)]
23. Шакирова Р.Р., Ускова М.П., Бирик Т.В. Зубочелюстные аномалии у детей с врожденными расщелинами губы и/или неба в Удмуртской Республике // *Практическая медицина*. — 2009. — № 1. — С. 87–88. [Shakirova RR, Uskova MP, Bibik TV. Dentomaxillaris anomalies at children with congenital crevices of a lip and/ or the sky in the Udmurt Republic. *Prakticheskaya medicina*. 2009;(1):87–88. (In Russ.)]
24. Шакирова Р.Р. Структура зубочелюстных аномалий у детей с врожденными расщелинами губы и неба в Удмуртской Республике // *Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2008. — Т. 10. — № 4. — С. 701–702. [Shakirova RR. Struktura zubochelestnykh anomalii u detey s vrozhdennymi rasshchelinyami guby i neba v Udmurtskoy Respublike. *Sbornik nauchnykh tezisov i statej «Zdorov'e i obrazovanie v xxi veke»*. 2008;10(4):701–702. (In Russ.)]
25. Удина И.Г., Васильев Ю.А., Победоносцева Е.Ю., и др. Пространственно-временная динамика частот врожденных расщелин губы и/или неба в Краснодарском крае // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2013. — № 1. — С. 171–175. [Udina IG, Vasil'ev YuA, Pobedonosceva EYu, et al. Spatial and temporal frequency variation of congenital clefts of lip and/or palate in Krasnodarskiy kraj. *Kubanskii nauchnyy meditsinskii vestnik*. 2013;(1):171–175. (In Russ.)]
26. Ешиев А.М., Дарбишев Э.П., Давыдова А.К. Частота и причины рождаемости детей с врожденными расщелинами по южному региону Кыргызстана // *Молодой ученый*. — 2014. — № 21. — С. 39–41. [Eshiev AM, Darbishev EP, Davydova AK. Chastota i prichiny rozhdayemosti detey s vrozhdennymi rasshchelinyami po yuzhnomu regionu Kyrgystana. *Moloday uchenyy*. 2014;(21):39–41. (In Russ.)]
27. *Общественное здоровье и здравоохранение: учебн. для студентов / Под ред. В.А. Миняева, Н.И. Вишнякова*. — М.: МЕДпресс-информ. 2012. — 656 с. [Obshchestvennoe zdorov'e i zdravooxranenie: uchebn. dlya studentov. Ed by V.A. Minyaeva, N.I. Vishnyakova. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 656 p. (In Russ.)]
28. Галиуллина Л.Н., Ильина Р.Ю., Мухамадиева М.Д. Ультразвуковое исследование языка — метод оценки отдаленных результатов уранопластики при врожденных расщелинах губы и неба // *Практическая медицина*. — 2015. — № 4-1. — С. 42–45. [Galiullina LN, Il'ina RYu, Muhamadieva MD. Ultrasonic diagnostics of the tongue is method of assessment remote results palatal reconstruction by congenital cleft lip and palate. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;(4-1):42–45. (In Russ.)]
29. Дьякова С.В. *Стоматология детская. Хирургия*. — М.: Медицина, 2009. — 384 с. [D'yakova SV. *Stomatologiya detskaya. Khirurgiya*. Moscow: Meditsina; 2009. 384 p. (In Russ.)]

Д. Помарино<sup>1</sup>, А. Трен<sup>1</sup>, С. Мориго<sup>1</sup>, Дж. Р. Трен<sup>1</sup>, А.А. Емелина<sup>2</sup><sup>1</sup> Praxis Pomarino, Гамбург, Германия<sup>2</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

# Генетические факторы, ассоциированные с ходьбой на носках у детей<sup>1</sup>

**Контактная информация:**

Емелина Анна Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 959-45-11, e-mail: flo@inbox.ru

Статья поступила: 13.08.2019 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

В статье представлено описание генетических факторов, ассоциированных с ходьбой на носках у детей. Описана ассоциация патологической походки с вариантами генов PMP22 (peripheral myelin protein 22), EGR2 (early growth response protein 2), AIFM1 (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1), MORC2 (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2), DHTKD1 (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1), GDAP1 (ganglioside induced differentiation associated protein 1), KIF1B (kinesin family member 1B), FGD4 (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4), SBF2 (SET binding factor 2), SH3TC2 (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2), NAGLU (N-acetyl-alpha-glucosaminidase), NEFL (neurofilament light) и PRX (periaxin). Генетическое тестирование пациентов с ходьбой на носках в дополнение к клиническому обследованию необходимо для более точной диагностики патологии.

**Ключевые слова:** идиопатическая ходьба на носках, нарушение походки, pes cavus, наследственность, гены

(Для цитирования: Помарино Д., Трен А., Мориго С., Трен Дж. Р., Емелина А.А. Генетические факторы, ассоциированные с ходьбой на носках у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 146–149. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2108)

**ВВЕДЕНИЕ**

Термин «ходьба на носках» описывает аномалию походки, при которой пациенты ходят, опираясь на переднюю часть стопы, не наступая на всю подошву [1]. Обычно специалисты ведут поиск неврологических или ортопедических причин нарушения походки, однако нередко он оказывается безрезультатным. Если медицинские причины аномальной походки у детей в возрасте до 2 лет [2, 3], а по некоторым данным — до 3 лет [4–6], не обнаруживаются, и они продолжают ходить на носках более 50% времени, устанавливается диагноз идиопатической или привычной ходьбы на носках. Таким образом, идиопатическая ходьба на носках является диагнозом исключения и ставится только в том случае, если все альтернативные причины патологической походки не находят подтверждения [7].

По разным данным, ходьба на носках обнаруживается у 2–5% детей [8, 9]. В России крупные эпидемиологиче-

ские исследования по данной проблеме не проводились. Патологический характер состояния обусловлен тем, что оно может стать причиной развития вторичной плоской стопы (pes planovalgus), недифференцированной боли в ногах, хромоты и усталости в подростковом и взрослом возрасте [10–12]. Также вероятно дальнейшее развитие патологических вариантов походки с возможными травмами в результате спотыкания и падения [12].

**ЭТИОЛОГИЯ ХОДЬБЫ НА НОСКАХ**

Этиология ходьбы на носках — по-прежнему дискуссионный вопрос. В 1967 г. J. Hall и соавт. сообщили о двух семьях, в которых было 2 и более ребенка, страдающих ходьбой на носках [13]. В 1973 г. M. Levin описал семью из 5 человек, все члены которой ходили на носках [14]. В 1984 г. M. Katz и S. Mubarak опубликовали сведения о 7 пациентах с отягощенным семейным анамнезом по ходьбе на носках, где высказывалось предположе-

David Pomarino<sup>1</sup>, Anneke Thren<sup>1</sup>, Stefaine Morigeau<sup>1</sup>, Johanna R. Thren<sup>1</sup>, Anna A. Emelina<sup>2</sup><sup>1</sup> Praxis Pomarino, Hamburg, Germany<sup>2</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

## Genetic Factors Associated with Toe Walking in Children<sup>1</sup>

The article describes genetic factors associated with toe walking in children. Association of gait abnormality with variants in genes listed below is shown: PMP22 (peripheral myelin protein 22), EGR2 (early growth response protein 2), AIFM1 (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1), MORC2 (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2), DHTKD1 (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1), GDAP1 (ganglioside induced differentiation associated protein 1), KIF1B (kinesin family member 1B), FGD4 (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4), SBF2 (SET binding factor 2), SH3TC2 (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2), NAGLU (N-acetyl-alpha-glucosaminidase), NEFL (neurofilament light) и PRX (periaxin). Genetic testing of patients with toe walking is crucial for accurate diagnostics of this pathology as well as clinical examination.

**Key words:** idiopathic toe walking, gait abnormality, pes cavus, inheritance, genes

(For citation: Pomarino David, Thren Anneke, Morigeau Stefaine, Thren Johanna R., Emelina Anna A. Genetic Factors Associated with Toe Walking in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (2): 146–149. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2108)

<sup>1</sup> Часть этой статьи была опубликована ранее на английском языке [1].<sup>1</sup> Part of this article has been published in English before [1].

ние аутосомно-доминантного типа наследования с вариабельной экспрессией признака [15]. По данным различных авторов, вклад наследственных факторов в развитие ходьбы на носках варьирует в диапазоне от 30 до 71% [16–18]. Однако, во всех описываемых исследованиях выборки пациентов были малочисленными.

Для уточнения этиологии ходьбы на носках может быть использован метод секвенирования экзома, который позволяет определять нуклеотидную последовательность 1–2% генома человека, содержащей около 85% всех генетических вариантов, ассоциированных с развитием болезней [19, 20]. Секвенирование экзома весьма полезно для выявления причин неспецифических симптомов даже при предшествующих многолетним безуспешных попытках поставить диагноз пациенту на основании клинических данных [21]. Кроме того, секвенирование

экзома позволяет обнаруживать впервые возникшие изменения нуклеотидной последовательности генов, так называемые мутации *de novo* [21]. Однако, на сегодняшний день метод секвенирования экзома у пациентов с ходьбой на носках еще не нашел широкого применения. Нам он представляется весьма перспективным, поскольку позволит проводить дифференциальную диагностику синдрома идиопатической ходьбы на носках и выявлять генетические аномалии и истинные причины предполагаемой патологии на ранних стадиях заболевания.

### ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ АССОЦИИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОДЬБОЙ НА НОСКАХ

В результате поиска источников литературы<sup>2</sup> установлено (здесь и далее подробнее см. табл.), что у детей с ходьбой на носках по данным полноэкзомного сек-

**Таблица.** Генотип-фенотипические ассоциации у пациентов с ходьбой на носках  
**Table.** Genotype-phenotype correlations in patients with toe walking

Гены	Варианты	Фенотипические признаки
<i>AIFM1</i> (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1)	c.727G→T Val243Leu	Нарушение походки, развитие <i>pes cavus</i> , задержка и нарушение речевого развития [22–25]
<i>EGR2</i> (early growth response protein)	Arg359Trp c.1226G→A (p.R409Q) c.1160C→A Thr387Asn	Гипотрофия мускулатуры нижних конечностей, нарушение походки, развитие <i>pes cavus</i> , задержка и нарушение речевого развития, утрата рефлексов на нижних конечностях [22–24, 26, 27]
<i>PMP22</i> (peripheral myelin protein 22)	C→G Ala67Pro C→G Ser79Cys T→G Leu147Arg IVS3+1, splice site T→C Leu16Pro G→T Gly107Val G→C Gly93Arg C→T Thr118Met	Гипотрофия дистальной мускулатуры нижних конечностей, деформация стоп, нарушение походки, развитие <i>pes cavus</i> , задержка и нарушение речевого развития [22–24, 28]
<i>MORC2</i> (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2)	p.S87L p.R252W	Свисание стопы, нарушение походки [22, 23, 29]
<i>DHTKD1</i> (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1)	c.1455T→G (p.Tyr485)	Нарушение моторного развития, свисание стопы, нарушение походки [22, 24, 30]
<i>NAGLU</i> (N-acetyl-alpha-glucosaminidase)	p.I403T	Свисание стопы, нарушение походки [22, 23]
<i>SH3TC2</i> (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2)	p.R954X p.E657K p.R1109 p.R954 p.Q892 c.805+2T→C p.K93K p.F491Lfs*32	Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, задержка речи в семейном анамнезе, порок развития позвоночника и мышечная слабость [22, 23, 30]
<i>GDAP1</i> (ganglioside induced differentiation associated protein 1)	Ser194stop h mz c.445 G→T (p.D149Y) c.C625 C→G (p.Q218E) p.R120W	Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, мышечная слабость, отсутствие рефлексов и скелетные деформации [22–24, 31, 32]
<i>FGD4</i> (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4)	1192–48_1233del 1304_1305delinsAA (Arg435Gln) p.Arg442His PMID 22734899	Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, <i>pes calvus</i> [22, 33]
<i>SBF2</i> (SET binding factor 2)	Gln513Stop h mz Tyr1594Stop Leu1316PhefsX9 + Arg1433Ser	Нарушение моторного развития, деформация стоп, нарушение походки, мышечная слабость, отсутствие рефлексов и скелетные деформации [22, 34]
<i>NEFL</i> (neurofilament light)	c.628G→T (p.E210X)	Нарушение моторного развития, общая гипотония мышц, свисание стопы, нарушение походки [22, 35, 36]
<i>PRX</i> (periaxin)	c.3208-C→T (p.R1070X)	Нарушение моторного развития, общая гипотония мышц, свисание стопы, нарушение походки, отсутствие рефлексов и скелетные деформации [22, 23, 30]

<sup>2</sup> Поиск проводился по базам Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru/>) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) с использованием следующих ключевых слов: «ходьба на носках», «идиопатическая ходьба на носках», «привычная ходьба на носках», «toe walking», «idiopathic toe walking», «habitual toe walking». Период поиска: с 1980 г. по настоящее время.

венирования обнаруживали изменения в генах *AIFM1* (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1), *EGR2* (early growth response protein 2) и *PMP22* (peripheral myelin protein 22). В частности, описана ассоциация гипотрофии мускулатуры и патологической походки с вариантами генов *PMP22* и *EGR2* [22], деформации стоп и слабости мышц дистальных отделов конечностей — с геном *PMP22* [28], поздние (с 6–9 лет) нарушения походки — с изменениями в генах *PMP22*, *EGR2* и *AIFM1* [23].

Опубликованы данные о пациентах с редкими вариантами этих генов, у которых наблюдалось развитие полой стопы (*pes cavus*), двусторонней аномалии стопы и нарушений походки [25, 26, 36]. М. Luigetti и соавт. наблюдали у одного из пациентов легкой тремор, ассоциированный с *pes cavus* и двусторонним свисанием стопы. У пациента была диагностирована болезнь Шарко–Мари–Тута — генетическая невропатия, вызываемая генетическими дефектами [36]. Утрата ахилловых рефлексов на ранних стадиях патологии и отсутствие коленных рефлексов, рефлексов с бицепса и трицепса при прогрессировании заболевания также могут быть связаны с изменением нуклеотидной последовательности гена *EGR2* [27]. Y. Parman и соавт. описали пациентов с *pes cavus*, скелетными деформациями и мышечной слабостью, у которых был диагностирован дефект гена *EGR2* [24]. J. Baets и соавт. связывают патологические варианты генов *NEFL* (neurofilament light) и *PRX* (periaxin) с общей гипотонией как симптомом наследственной невропатии [22]. Т. Loennqvist и Н. Pihko описали пациента с наследственной невропатией, у которого наблюдали гипертрофию икроножных мышц [30]. S. Yum и соавт. также выявили мутацию гена *NEFL* при исследовании семьи из двух поколений из Палестины, у которых болезнь Шарко–Мари–Тута затрагивала 4 из 5 детей кровных родителей (двоюродных брата и сестры). У всех 4 детей в младенчестве и раннем детстве наблюдались ходьба на носках, гипотония, умеренная задержка моторного развития, медленно прогрессирующая атрофия и слабость в дистальных мышцах стоп и кистей рук, а также двусторонний *pes cavus* [35].

P. Sancho и соавт. сообщают о 31 семействе, у которых причиной развития болезни Шарко–Мари–Тута были мутации в гене *MORC2* (member of the Microorchidia family CW-type zinc finger 2) [29].

J. Baets и соавт. с деформациями стоп, возникающими в раннем детстве, связывают патологические варианты генов *FGD4* (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4), *PRX*, *SBF2* (SET binding factor 2), *SH3TC2* (SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2) и *GDAP1* (ganglioside induced differentiation associated protein 1) [22].

В другом исследовании описан вариант гена *GDAP1* у женщины и ее восьмилетнего племянника, ассоциированный с нарушением походки у тети и задержкой в обучении ходьбе у мальчика [31]. Среди других симптомов нарушения походки в раннем детстве, в литературе описаны билатеральное свисание стопы и *pes cavus* легкой степени, связанные с патологическим вариантом гена *FGD4* [33], а также аномалии походки и деформации стоп, ассоциированные с вариантом гена *SBF2* [34].

Т. Bird обнаружил изменения в генах *GDAP1*, *SH3TC2*, *DHTKD1* (dehydrogenase E1 and transketolase domain containing 1), *MORC2*, *NAGLU* (N-acetyl-alpha-glucosaminidase), *NEFL*, *PRX* и *SBF2*, ассоциированные с такими симптомами, как свисание стопы и нарушения походки, наблюдавшимися сразу у нескольких членов семьи [23]. Кроме того, в литературе описываются мышечная слабость, отсутствие рефлексов и скелетные

деформации, связанные с изменениями в генах *GDAP1*, *PRX* и *SBF2* [27].

М. Luigetti и соавт., описывая клиническую картину при патологическом варианте гена *NEFL*, упоминают такие симптомы, как билатеральное свисание стопы, медленно развивающийся *pes cavus*, мышечная слабость и снижение мышечных рефлексов [36].

R. Sivera и соавт. описали пациента с наследственной невропатией с характерной ходьбой на носках и ограничениями подвижности позвоночника. У больного обнаружен патологический вариант гена *GDAP1* [32].

Вышеприведенный анализ генотип-фенотипических ассоциаций у детей с ходьбой на носках показывает, что генетическое тестирование пациентов с ходьбой на носках может способствовать более точной диагностике патологии и, соответственно, более быстрому началу терапии. Особенно значимо это в связи с тем, что единый оптимальный алгоритм лечения пациентов с ходьбой на носках до сих пор не выработан [8]. Вместе с тем следует отметить, что в настоящее время невозможно однозначно утверждать, что знание этиологии ходьбы на носках повлияет на исходы этого состояния по причине недостатка данных о функциональных результатах лечения [37]. В ряде обсервационных исследований с участием детей с идиопатической ходьбой на носках показана возможность спонтанного разрешения проблемы [38], в других отмечается, что отсутствие раннего вмешательства приводит к прогрессирующей потере дорсифлексии [17]. Соответственно, генетическое тестирование актуально, в частности, для детей с предполагаемой идиопатической ходьбой на носках, в отношении которых клинического обследования для полноценной дифференциальной диагностики недостаточно. Проведение генетического теста может помочь своевременно выявить истинную причину нарушений походки и приступить к лечению, не теряя драгоценного времени в надежде на самоизлечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все чаще высказываются предположения о возможном генетически обусловленном характере ходьбы на носках у детей. Таким пациентам может быть рекомендовано генетическое тестирование, которое позволит установить природу ходьбы на носках и обеспечит возможность выработки обоснованной стратегии лечения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Д. Помарино, А. Трен, С. Мориго, Дж. Р. Трен являются сотрудниками коммерческой организации Praxis Pomarino (Гамбург, Германия), которая занимается диагностикой и лечением детей с идиопатической ходьбой на носках. Д. Помарино — директор Praxis Pomarino, А. Трен — врач Praxis Pomarino, С. Мериго и Дж. Р. Трен — ассистенты Praxis Pomarino.

А. А. Емелина подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

David Pomarino, Anneke Thren, Stefaine Morigeau, Johanna R. Thren are the employees of commercial organization Praxis Pomarino (Hamburg, Germany). This

organization is engaged in diagnostics and management of children with idiopathic toe walking. David Pomarino is the head of Praxis Pomarino, Anneke Thren is the doctor at Praxis Pomarino, Stefaine Morigeau and Johanna R. Thren are assistants at Praxis Pomarino.

**Anna A. Emelina** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pomarino D, Thren A, Morigeau S, Thren J. *The genetic causes of toe walking in children. Genet Mol Biol Res.* 2018;2:2–9.
2. Williams CM, Michalitsis J, Murphy A, et al. Do external stimuli impact the gait of children with idiopathic toe walking? A study protocol for a within subject randomised control trial. *BMJ Open.* 2013;3(3): pii e002389. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002389.
3. Pomarino D, Klawonn M, Stock S, et al. Stufentherapie des habituellen Zehenspitwenganges. *Orthop Praxis.* 2010;46:4.
4. Schlough K, Andre K, Owen M, et al. Differentiating between idiopathic toe walking and cerebral palsy: a systematic review. *Pediatr Phys Ther.* 2020;32(1):2–10. doi: 10.1097/PEP.0000000000000659.
5. O'Sullivan R, Munir K, Keating L. Idiopathic toe walking—A follow-up survey of gait analysis assessment. *Gait Posture.* 2019;68: 300–304. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.12.011.
6. Alvarez C, De Vera M, Beauchamp R, et al. Classification of idiopathic toe walking based on gait analysis: development and application of the ITW severity classification. *Gait Posture.* 2007;26(3):428–435. doi: 10.1016/j.gaitpost.2006.10.011.
7. Radtke K, Karch N, Goede F, et al. Outcomes of noninvasive treated idiopathic toe walkers. *Foot Ankle Spec.* 2018;12(1):54–61. doi: 10.1177/1938640018766609.
8. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1): 40–46. doi: 10.1097/MOP.0000000000000302.
9. Engstrom P, Tedroff K. Idiopathic toe-walking: prevalence and natural history from birth to ten years of age. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(8):640–647. doi: 10.2106/JBJS.17.00851.
10. Caselli MA, Rzonca EC, Lue BY. Habitual toe-walking: evaluation and approach to treatment. *Clinics in Pediatric Medicine and Surgery.* 1988;5(3):547–559.
11. Clark E, Sweeney JK, Yocum A, McCoy SW. Effects of motor control intervention for children with idiopathic toe walking. A 5-case series. *Pediatr Phys Ther.* 2010;22(4):417–426. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181f9d5b8.
12. Hirsch G, Wagner B. The natural history of idiopathic toe-walking. A long-term follow-up of fourteen conservatively treated children. *Acta Paediatr.* 2004;93(2):196–199. doi: 10.1080/08035250310008177.
13. Hall JE, Salter RB, Bhalla SK. Congenital short tendo calcaneus. *J Bone Joint Surg Br.* 1967;49(4):695–697. doi: 10.1302/0301-620x.49b4.695.
14. Levine MS. Congenital short tendo calcaneus: report of a family. *Am J Dis Child.* 1973;125(6):858–859. doi: 10.1001/archpedi.1973.04160060062014.
15. Katz MM, Mubarak SJ. Hereditary tendo Achilles contractures. *J Pediatr Orthop.* 1984;4(6):711–714. doi: 10.1097/01241398-198411000-00011.
16. Stricker SJ, Angelo JC. Idiopathic toe walking: a comparison of treatment methods. *J Pediatr Orthop.* 1998;18(3):289–293. doi: 10.1097/01241398-199805000-00003.
17. Sobel E, Caselli MA, Velez Z. Effect of persistent toe walking on ankle equines. Analysis of 60 idiopathic toe walkers. *J Am Podiat Med Assoc.* 1997;87(1):17–22. doi: 10.7547/87507315-87-1-17.
18. Hirsch G, Wagner B. The natural history of idiopathic toe walking: a long-term follow up of fourteen conservatively treated children. *Acta Paediatr.* 2004;93(2):196–199. doi: 10.1080/08035250310008177.
19. Pomarino D, Veelken N, Martin S. *The habitual tiptoe: diagnosis, classification, therapy.* Stuttgart: Schattauer; 2016.
20. Fresard L, Montgomery SB. Diagnosing rare diseases after the exome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(6): a003392. doi: 10.1101/mcs.a003392.

## ORCID

**Д. Помарино**

<https://orcid.org/0000-0002-2592-9348>

**Дж. Р. Трен**

<https://orcid.org/0000-0001-6049-3511>

**А. А. Емелина**

<https://orcid.org/0000-0003-0108-486X>

21. Pomarino D, Ramirez Llamas J, Pomarino A. Idiopathic toe walking- family predisposition and gender distribution. *Foot Ankle Spec.* 2016;9(5):417–422. doi: 10.1177/1938640016656780.
22. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2664–2676. doi: 10.1093/brain/awr184.
23. Bird TD. *Charcot-Marie-Tooth (CMT) hereditary neuropathy overview.* Washington: University of Washington; 1998.
24. Parman Y, Battaloglu E, Bans I, et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain.* 2004;127(Pt 11):2540–2550. doi: 10.1093/brain/awh275.
25. Kettwig M, Schubach M, Zimmermann FA, et al. From ventriculomegaly to severe muscular atrophy: expansion of the clinical spectrum related to mutations in AIFM1. *Mitochondrien.* 2015;21: 12–18. doi: 10.1016/j.mito.2015.01.001.
26. Sevilla T, Sivera R, MartinezRubio D, et al. The EGR2 gene is involved in axonal charcot-marie-tooth disease. *Eur J Neurol.* 2015;22(12):1548–1555. doi: 10.1111/ene.12782.
27. Shiga K, Noto Y, Mizuta I, et al. A novel EGR2 mutation within a family with mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(2):206–209. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00403.x.
28. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, et al. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet.* 1999;64(6):1580–1593. doi: 10.1086/302420.
29. Sancho P, Bartesaghi L, Miossec O, et al. Characterization of molecular mechanisms underlying the axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by MORC2 mutations. *Hum Mol Genet.* 2019;28(10):1629–1644. doi: 10.1093/hmg/ddz006.
30. Loennqvist T, Pihko H. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe-walking, pain and stiffness. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(10):827–829. doi: 10.1016/s0960-8966(03)00134-2.
31. Pisciotto C, Manganelli F, Lodice F, et al. A novel GDAP1 mutation in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Neurophysiol.* 2015;122:74–75. doi: 10.1016/S1388-2457(11)60254-X.
32. Sivera R, Espinos C, Vilchez JJ, et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):334–344. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00286.x.
33. Zis P, Reilly MM, Rao DG, et al. A novel mutation in the FGD4 gene causing Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(3):224–225. doi: 10.1111/jns.12222.
34. Lassuthova P, Vill K, Erdem-Ozdamar S, et al. Novel SBF2 mutations and clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2. *Clin Genet.* 2018;94(5):467–472. doi: 10.1111/cge.13417.
35. Yum SW, Zhang J, Katie MO, et al. A novel recessive NEFL mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy. *Ann Neurol.* 2009;66(6):759–770. doi: 10.1002/ana.21728.
36. Luigetti M, Padua L, Coraci D, et al. Nerve ultrasound in CMT2E/CMT1F due to NEFL Mutation: Confirmation of an axonal pathology. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(9):2990–2991. doi: 10.1016/j.clinph.2016.06.024.
37. Caserta A, Morgan P, Williams C. Identifying methods for quantifying lower limb changes in children with idiopathic toe walking: a systematic review. *Gait Posture.* 2019;67:181–186. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.10.007.
38. Davies K, Black A, Hunt M, Holsti L. Long-term gait outcomes following conservative management of idiopathic toe walking. *Gait Posture.* 2018;62:214–219. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.02.014.

Р.К. Раупов, А.И. Имельбаев, М.М. Костик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

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

Статья поступила: 17.03.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

Локализованная склеродермия есть клинический вариант ювенильной склеродермии — третьего по частоте ревматического заболевания детского возраста. В статье обобщены знания о классификации, диагностике и дифференциальной диагностике ювенильной локализованной склеродермии. Освещены последние международные рекомендации по локализованной склеродермии у детей — Европейский консенсус детских ревматологов, немецкие и японские национальные рекомендации.

**Ключевые слова:** ювенильная локализованная склеродермия, морфея, линейная склеродермия, глубокая склеродермия, пансклеротическая склеродермия, распространенная склеродермия, детская ревматология, детская дерматология

(Для цитирования: Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 150–161. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2109)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильная склеродермия включает в себя системную и локализованную формы и является третьим по частоте хроническим ревматическим заболеванием в педиатрической популяции после ювенильного идиопатического артрита и системной красной волчанки [1–3]. Ювенильная локализованная склеродермия — группа заболеваний, проявления которых, как правило, ограничиваются поражением кожи, подкожной клетчатки, редко — костных структур, преимущественно без органного вовлечения [4].

Как правило, ювенильная локализованная склеродермия длительное время остается нераспознанной: от первых проявлений заболевания до постановки диагноза проходит в среднем 11–13 мес, а в 20% случаев — более 2 лет [3, 5, 6]. В 70% случаев при пер-

вичном обращении выставляется ошибочный диагноз, в 44% случаев — атопический дерматит [4]. В совокупности с тем, что заболевание носит медленно прогрессирующий характер, эти факторы могут привести к значительной задержке в постановке диагноза, что, вероятно, влияет на исход заболевания [7]. Окно терапевтических возможностей, в течение которого предпринятые меры приводят к наилучшему результату, может быть упущено, когда степень воспаления уменьшается, и появляются необратимые признаки повреждения кожи (атрофия кожи и подкожно-жировой клетчатки, диспигментация). Варианты лечения (местное, системное, ультрафиолетовая терапия) долгое время не были стандартизированы в мире, и остаются не стандартизированными в России, и, как правило, отличаются в практике детских дерматологов и ревматологов [6, 8].

Rinat K. Raupov, Artur I. Imelbaev, Mikhail M. Kostik

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

## Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics

The localized scleroderma (morphea) is the clinical option of the juvenile scleroderma, the third in prevalence rheumatic condition in pediatrics. The article summarizes all the data on the classification, diagnostics, and differential diagnosis of juvenile localized scleroderma. The recent international guidelines on the localized scleroderma in pediatrics (the European consensus of pediatric rheumatologists, the German and Japanese national guidelines) are presented in the article.

**Key words:** juvenile localized scleroderma, morphea, linear scleroderma, deep morphea, pansclerotic morphea, generalized morphea, pediatric rheumatology, pediatric dermatology

(For citation: Raupov Rinat K., Imelbaev Artur I., Kostik Mikhail M. Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 150–161. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2109)

Основными проблемами диагностики и лечения ювенильной локализованной склеродермии в России, по нашему мнению, являются:

- отсутствие клинических рекомендаций и протоколов лечения для детей: последние российские клинические рекомендации по локализованной склеродермии датированы 2016 г. и в большинстве своем освещают локализованную склеродермию взрослых [9]. При этом терапевтический алгоритм, изложенный в рекомендациях, включает в качестве терапии первой линии препараты с сомнительной эффективностью (бензилпенициллин и ангиопротекторы);
- отсутствие мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ювенильной локализованной склеродермией. В частности, согласно последним российским клиническим рекомендациям, консультация ревматолога рекомендована только при подозрении на системную склеродермию [9];
- низкая информированность врачей первичного звена и, как следствие, поздняя диагностика заболевания [3, 5, 6];
- приверженность к топической терапии в тех случаях, когда показано применение системной цитостатической терапии [10];
- отсутствие общедоступного всероссийского регистра больных ювенильной локализованной склеродермией. В настоящее время разработан целый ряд рекомендаций: Европейский консенсус детских ревматологов [4], немецкие [11] и японские национальные рекомендации [12]. Отдельные положения указанных документов будут освещены в данной статье.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно международным данным, заболеваемость ювенильной локализованной склеродермией составляет 0,3–3 на 100 тыс. населения [2, 8, 13]. В России заболеваемость в общей популяции за 2012–2016 гг. составила 3,3–3,7 на 100 тыс. с наибольшей частотой в группе 15–17-летних — 4,3–5,9 на 100 тыс. [14]. В одном из самых масштабных исследований случаев ювенильной локализованной склеродермии ( $n = 750$ ), проведенных F. Zulian и соавт. (2006) [3], было показано, что 65% всех случаев болезни составляет линейная склеродермия, 26% — ограниченная склеродермия, 7% — генерализованная склеродермия, 2% — глубокая склеродермия. Также отмечено, что девочки болеют в 2,4 раза чаще, средний возраст дебюта — 7 лет вне зависимости от подтипа болезни [1, 3]. Описаны случаи врожденной локализованной склеродермии по типу линейной склеродермии с поражением лица («удар саблей») [3].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Предрасполагающими факторами локализованной склеродермии могут выступать внешние факторы (низкие температуры, инсоляция, ионизирующее излучение), инфекции (цитомегаловирус, ветряная оспа, вирус иммунодефицита человека) и травма [1, 15, 16].

В ряде исследований изучали этиологическую связь *Borrelia burgdorferi* (Лайм-боррелиоз) и локализованной склеродермии, однако эта связь не была подтверждена [17–19].

Генотипирование пациентов с локализованной склеродермией (взрослые и дети) выявило наиболее сильные ассоциации с аллельными вариантами HLA-DRB1\*04:04 и HLA-B37 [20], причем вариант DRB1\*04:04 также ассоциирован с повышенным риском развития ревматоидного артрита взрослых [21]. Взаимосвязь развития локализо-

ванной склеродермии со специфическими аллелями HLA-I поддерживает мнение о нарушении иммунного ответа, связанного с CD8+ Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [22].

Согласно одной из гипотез, склеродермия развивается в результате повреждения микрососудов и активации Т-клеток, что приводит к выбросу молекул клеточной адгезии (vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1) [22, 23]. Это, в свою очередь, стимулирует высвобождение профибротических медиаторов (transforming growth factor beta, TGF $\beta$ ; platelet-derived growth factor; connective tissues growth factor; интерлейкинов, IL, 4, 6 и 8) [24]. Активация последних приводит к чрезмерной выработке коллагена и снижению активности матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию коллагена [24].

В последних исследованиях было выявлено преобладание различных подтипов Т-хелперов в зависимости от стадии локализованной склеродермии — воспалительной (активной) или фибротической (неактивной). Начальная (активная) стадия заболевания характеризуется преобладанием воспаления и высоким уровнем цитокинов (IL2, IL12, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , MCP-1), CXCL9 (монокин, индуцированный гамма-интерфероном [MIG]), CXCL10 (интерферон гамма-индуцированный белок 10 [IP-10]) и CXCL11 (интерферон-индуцируемый альфа-хемоаттрактант Т-клеток [I-TAC]), CXCR3 (рецептор хемокина IFN $\gamma$ ), продуцируемых Th1-лимфоцитами [22]. В фибротическую стадию основная роль в гиперпродукции коллагена принадлежит молекулам, синтезируемым Th2-лимфоцитами (IL4, IL6, IL13) [25, 26]. Анализ цитокинового профиля периферической крови и биопсии кожи детей с ювенильной локализованной склеродермией показал, что в активной стадии болезни по сравнению с неактивной были выше уровни CXCL9, CXCL10, CXCL11, MIP-3b (macrophage inflammatory protein 3b), IL9 и IL2, т.е. эти молекулы могут рассматриваться как маркеры активности заболевания [27].

Выработка аутоантител у пациентов с локализованной склеродермией, а также схожие кожные проявления при хронической реакции «трансплантат против хозяина» указывают на патогенетическое значение в развитии ювенильной локализованной склеродермии аутоиммунных механизмов [1, 28]. Клиническое и гистопатологическое сходство локализованной склеродермии и хронической реакции «трансплантат против хозяина» дают основания предполагать, что в патогенез заболевания вносит вклад феномен «химеризма», или обмена клетками между матерью и плодом. В частности, исследование биоптатов очагов склеродермии показало присутствие химерных (у мужчин — материнских, у женщин — фетальных) клеток, окруженных CD4+, CD8+ Т-клетками и В-лимфоцитами [29]. Феномен «химеризма» описывался и при ряде других аутоиммунных заболеваний — ювенильном дерматомиозите, неонатальной красной волчанке [30, 31].

Показано, что у 12% больных локализованной склеродермией был отягощен семейный анамнез по ревматическим или аутоиммунным заболеваниям [32]. Пациенты с локализованной склеродермией могут иметь сопутствующую аутоиммунную патологию — тиреоидит Хашимото, сахарный диабет 1-го типа [33, 34].

### КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Согласно классификации, разработанной Европейским сообществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) [35], локализованная склеродермия подразделяется на 5 типов в зависимости от клинических проявлений и тяжести (табл. 1). В нее не включены

**Таблица 1.** Классификация локализованной склеродермии (с дополнениями, выделено курсивом) [35]**Table 1.** Classification of localized scleroderma (as supplemented, in italics) [35]

Тип	Подтип	Характеристика
Ограниченная форма (морфея)	Ограниченная поверхностная склеродермия	Округлые, овальные участки индурации кожи, ограниченные эпидермисом и дермой. Часто с измененной пигментацией и фиолетовым, эритематозным венчиком. Моно- или мультифокальные. <i>Туловище поражается чаще, чем конечности [1]</i>
	Ограниченная глубокая склеродермия	Округлые, овальные участки глубокой индурации кожи с поражением подкожной клетчатки вплоть до фасции и мышц. Иногда поражение в дебюте ограничено подкожной клетчаткой без изменений кожи
Линейная форма	Склеродермия туловища и конечностей	Линейная индурация, поражающая кожу, подкожную клетчатку, иногда подлежащие мышцы и кости конечностей или туловища
	Склеродермия головы, тип «удар саблей» (en coup de sabre)	Линейная индурация кожи лица и/или волосистой части головы, иногда с вовлечением мышц и костей
	Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри–Ромберга)	Минус-ткань на одной части лица с вовлечением дермы, подкожной клетчатки, мышц и костей. При этом эпидермис не поражен и мобилен
Генерализованная форма	Отсутствует	≥ 4 очагов индурации кожи размерами > 3 см как минимум в двух анатомических областях. Возможно слияние очагов в развитии
Пансклеротическая форма	Отсутствует	Ограниченное поражение конечности с вовлечением кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей. Очаги могут быть на других участках, но без органного вовлечения. <i>Редкая и самая тяжелая форма [7]</i>
Смешанная форма	Отсутствует	Комбинация ≥ 2 упомянутых выше подтипов локализованной склеродермии, часто <i>линейной и ограниченной, линейной и генерализованной [7]</i>

эозинофильный фасциит, склерозирующий лишай, атрофодермия Пасини и Пьерини, представленные в других классификациях [11, 36]. Следует отметить, что в России часто используются термины «очаговая склеродермия», «ограниченная склеродермия» или «морфея», указывающие на отсутствие органного вовлечения, т.е. системной склеродермии. Однако, «ограниченная склеродермия» является лишь одним из 5 подтипов локализованной склеродермии, и, на наш взгляд, использовать термин в качестве синонима «локализованной склеродермии» некорректно.

*Ограниченная форма* (морфея, поверхностная форма) является самой частой формой локализованной склеродермии у взрослых, у детей — лишь в 30% случаев [3]. Характеризуется овальными или круглыми очагами с уплотнением в центре, в дебюте — эритематозным, в развитии — цвета слоновой кости. Активный очаг характеризуется пурпурным ореолом — фиолетовым венчи-

ком, окружающим фиброзирующий центр очага. В течение болезни склеротические очаги часто становятся мягче, иногда появляется зона атрофии с гипо- или гиперпигментацией. При локализации фиброза в волосистой части может быть потеря волос. Как правило, поражена кожа туловища, субмаммарной и ягодичной областей (рис. 1). Это самая доброкачественная (как правило, не приводящая к деформациям, не требующая агрессивной терапии, с благоприятным исходом) форма локализованной склеродермии [1, 4, 11].

*Глубокая форма* локализованной склеродермии диагностируется намного реже (< 5% всех случаев ювенильной локализованной склеродермии [4]). Процесс фиброза охватывает глубоко подлежащие структуры соединительной ткани — подкожно-жировую клетчатку, фасцию, подлежащие мышечные структуры. Поражаются преимущественно конечности, области ягодиц, очаги могут быть симметричными. Глубокая форма может протекать без видимого поражения поверхностных структур кожи [4].

*Генерализованная форма* характеризуется наличием ≥ 4 очагов склеродермии размерами > 3 см, которые дебютируют с бляшечных форм и могут объединяться, поражая как минимум 2 из 7 анатомических областей (лицо, шея, правая и левая верхние конечности, правая и левая нижние конечности, передняя и задняя сторона туловища). Очаги могут быть как поверхностными, так и глубокими [1]. Согласно классификации Петерсона, одной из форм глубокой склеродермии является *эозинофильный фасциит* [35]. В немецких клинических рекомендациях [4] данную форму относят к генерализованной. Поражаются конечности, очаги имеют вид апельсиновой корочки. Отличительными признаками являются эозинофилия и гипергаммаглобулинемия. Иногда поражение может быть распространенным. В отличие от системной склеродермии при эозинофильном фасциите картина капилляроскопии не изменена, отсутствуют феномен Рейно и склеродактилия [4, 37].

*Линейная склеродермия* — самая частая форма локализованной склеродермии у детей. Проявляется самостоятельно или как часть смешанной формы [3, 34, 38].

**Рис. 1.** Ограниченная форма локализованной склеродермии**Fig. 1.** Circumscribed scleroderma

*Примечание.* А — очаг склеродермии под мечевидным отростком слева, с минимально выраженными эритематозными изменениями; Б — распространенный очаг склеродермии с депигментацией, наличием эритематозных изменений.

Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.

*Note.* А — scleroderma focus under the metasternum on the left with minimal erythematous lesions; Б — spread scleroderma focus with depigmentation and erythematous lesions.

Source: Raupov R.K. et al., 2020.

Характеризуется линейным, полосообразным, иногда генерализованным поражением кожи (рис. 2). В дебюте очаги могут представлять отдельные поражения, которые позже сливаются в непрерывное длинное поражение. Эти очаги следуют линиям Блашко — эмбриональный паттерн, представляющий генетический мозаицизм [4, 39]. При поражении конечностей направление очагов продольное, тогда как при поражении туловища — поперечное. Очаги в 85–95% имеют одностороннюю локализацию и часто затрагивают подлежащие подкожные ткани и мышцы, ограничивая подвижность и приводя к контрактурам суставов. При поражении головы линейная форма носит название «удар саблей» (*en coup de sabre*). Очаг, как правило, распространяется от бровей к волосистой части головы, вызывая рубцовую алопецию [4, 11].

**Прогрессирующая гемиатрофия лица** (синдром Парри–Ромберга) — состояние, родственное типу «*en coup de sabre*». Характеризуется первичной атрофической трансформацией вовлеченных в патологический процесс подкожной клетчатки, мышц и костей. Иногда сопровождается гиперпигментацией вышележащей кожи. Фиброз возникает редко или вообще не возникает. В случаях синдрома Парри–Ромберга и типа ювенильной локализованной склеродермии «удар саблей» часто встречаются сопутствующие патологические изменения со стороны центральной нервной системы (судороги, головные боли, синкопальные состояния), органов зрения и зубов, челюстей [40–42].

**Пансклеротическая склеродермия** — крайне редкая, но самая тяжелая форма локализованной склеродермии, которая характеризуется генерализованным поражением всех слоев кожи туловища, конечностей, кожи лица и головы, интактными остаются кончики пальцев рук и ног [4]. Вовлечение всего тела без поражения внутренних органов помогает отличить пансклеротическую склеродермию от системной. Частым осложнением пансклеротической склеродермии являются хронические язвы, которые могут трансформироваться в плоскоклеточную карциному — жизнеугрожающее состояние, описанное также при системной склеродермии [43, 44].

**Смешанная локализованная склеродермия** является сочетанием двух или более подтипов. При постановке диагноза в скобках стоит указывать преобладающую форму. Например, смешанная локализованная склеродермия (линейно-ограниченная) [3, 45].

Локализованная склеродермия является клиническим диагнозом. Несмотря на развитие инструментальных способов диагностики, основным как в постановке диагноза, так и при динамическом наблюдении является оценка кожного поражения — определение активности и повреждения (склероза), поскольку иммуносупрессивное лечение эффективно именно для активной, но не склеротической фазы болезни [45].

#### Динамика поражения кожи

При развитии заболевания поражение кожи имеет несколько стадий. Эритема и фиолетовый ореол являются ранними признаками активности, эритема проявляется от светло-розового до темно-красного цвета. Дополнительными признаками активности являются воскообразный или желтоватый цвет кожи (связаны с изменением структуры кожи), тактильное ощущение повышения температуры в области очага [34]. Утолщение кожи на ранних стадиях можно рассматривать как признак активности — отек, индурация, которые в последующем трансформируются в склероз — признак повреждения. Поскольку толщина кожи варьирует в разных анатомиче-

**Рис. 2.** Линейная склеродермия

**Fig. 2.** Linear scleroderma



*Примечание.* А — «активный» очаг линейной склеродермии с эритематозной окраской; Б — «активный» очаг линейной склеродермии с утолщением кожи и фиолетовым ореолом, вовлечением подкожной клетчатки с западением ткани, участками гипо- и гиперпигментации. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.

*Note.* А — «active» focus of linear scleroderma with erythema; Б — «active» focus of linear scleroderma with skin thickening and violet halo, involvement of subcutaneous tissues with tissue depression, areas of hypo- and hyperpigmentation. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

ческих областях, сопоставление с кожей непораженной стороны может помочь в оценке. Воскообразный белый или желтый цвет кожи указывают на среднюю степень активности процесса, демонстрируя отек, воспаление и отложение коллагена, которые вызывают утолщение кожи. Эти очаги часто окружены венчиком гиперемии или фиолетовым ореолом [7, 46].

В развитии болезни кожа все более утолщается и признаки повреждения доминируют над признаками активности. Они включают гипо- и гиперпигментацию, атрофию. Признаками эпидермальной и дермальной атрофии являются более блестящая и гладкая истонченная кожа, видимые подкожные вены, потеря волосяных фолликулов. Подкожная атрофия проявляется как более глубокое, обширное, менее разграниченное западение ткани в области очага. Пациенты, как правило, одновременно имеют признаки активности и признаки повреждения. Развитие заболевания чаще медленное, сопровождающееся безболезненным увеличением очагов, появлением новых элементов, изменение имеющихся очагов происходит в течение нескольких месяцев и лет [7, 47].

#### Оценка активности кожного процесса

Для оценки активности и повреждения кожи при склеродермии разработано множество шкал. Наиболее известной и часто используемой является шкала оценки кожи при локализованной склеродермии LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool), которая включает в себя индекс повреждения кожи при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Skin Damage Index, LoSDI) и индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Skin Activity Index, LoSSI) [48] (см. Приложение). Активность кожного поражения оценивается по появлению новых очагов, выраженности эритемы и степени утолщения кожи. Параметры активности включают появление новых очагов — эритему (от бледно-розового до фиолетовых цветов) и утолщение кожи различной степени. Параметры повреждения: атрофия, подкожная атрофия и диспигментация (гипер-/гипопигментация). В шкале представлены 18 зон поверхности

тела. В зависимости от пораженной области в каждой ячейке ставится определенный балл, в последующем баллы суммируются. В работах С. Kelsey и К. Torok показано, что модифицированный индекс LoSSI позволяет в динамике оценить эффективность терапии и разграничить активную и неактивную фазы болезни [48].

### **Внекожные проявления ювенильной локализованной склеродермии**

Внекожные проявления ювенильной локализованной склеродермии регистрируют у 22–71% пациентов. Такие проявления чаще ассоциированы с линейной формой и являются одной из основных причин инвалидизации больных [7]. Наиболее распространенными среди внекожных проявлений ювенильной локализованной склеродермии являются поражения опорно-двигательного аппарата — артралгии, артриты, контрактуры суставов, миозиты, миалгии, мышечные спазмы, сколиоз, гемиатрофия [49]. В большинстве случаев ювенильная локализованная склеродермия дебютирует до пубертатного скачка роста (8–13 лет у девочек, 10–15 лет у мальчиков [3]), что определяет высокий риск развития укорочения конечностей в детском возрасте [49]. Гемиатрофия конечности может заметно ограничить двигательную функцию и потребовать хирургического вмешательства, гемиатрофия лица может ухудшить зрение, функцию жевания [7, 33]. На долю артритов приходится до 20% всех внекожных проявлений. У 1/4 детей артрит локализуется отдельно от очага склеродермии [1, 33]. Нередко у таких детей определяется положительный ревматоидный фактор (25–40%), иногда — увеличение скорости оседания эритроцитов [3, 34].

*Неврологические нарушения*, как правило, встречаются у детей со склеродермией, локализованной в области лица. В числе таких нарушений отмечают появление судорог, головной боли, поведенческих нарушений [1, 45].

Патологии *зубочелюстной системы* нередки у детей со склеродермией лица, в особенности при развитии болезни в возрасте до 10 лет из-за продолжающегося развития нижней и верхней челюстей и зубных рядов [45]. Гипоплазия верхней и нижней челюсти на пораженной стороне описана при синдроме Парри–Ромберга [50]. При прогрессировании заболевания все отчетливее проявляются асимметрия лица, формирование неправильного прикуса. Рентгенографически могут быть выявлены атрофии корней зубов, задержка прорезывания, скученность зубов [51, 52]. Осмотр стоматологом и использование ортодонтических аппаратов являются обязательным компонентом ведения больных со склеродермией с поражением в области лица [45, 53].

*Поражения глаз* описаны у 3% детей с ювенильной локализованной склеродермией [3]. Интересно, что 1/3 этих пациентов не имели очагов склеродермии на лице. Наиболее часто (42%) поражаются веки и ресницы, у 1/3 пациентов обнаруживается воспаление переднего отдела глаза — передний увеит или эписклерит [54]. Согласно Т. Constantin и соавт. [45], осмотр с использованием щелевой лампы 1 раз в 6 мес показан детям с поражением лица, остальным детям с ювенильной локализованной склеродермией — 1 раз в 12 мес в первые 4 года заболевания.

*Поражения внутренних органов* при ювенильной локализованной склеродермии редки. В частности, гастроэзофагеальный рефлюкс с клиническими проявлениями описан у 1,6% детей, что совпадает с частотой заболевания в популяции [33, 55]. Кроме того, описано всего несколько случаев, когда локализованная склеродермия прогрессировала в системную форму заболевания [56, 57].

### **ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Диагноз локализованной склеродермии устанавливается на основании клинических проявлений болезни [1, 45]. Специфических лабораторных маркеров, подтверждающих диагноз, на сегодняшний день не обнаружено [4, 11]. Как правило, значения показателей клинического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи у детей с локализованной склеродермией в норме. Острофазовые белки, скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, количество эозинофилов могут повышаться при генерализованной и глубоких формах склеродермии, в 20% случаев — при линейной склеродермии [3, 45]. Ферменты мышечного распада (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа) повышаются примерно в 10% случаев, что может указывать на вовлечение мышц при линейной склеродермии [3, 58]. Может обнаруживаться (чаще при глубоких формах) поликлональная гипергаммаглобулинемия [2, 3].

Ревматоидный фактор определяется у 25–40% пациентов и, как правило, ассоциирован с поражением суставов [3]. Аутоантитела обнаруживаются у части пациентов с локализованной склеродермией. Положительный антинуклеарный фактор, по разным данным, встречается в 23–73% случаев [1, 3]. Корреляции между наличием антинуклеарного фактора и типом локализованной склеродермии, а также активностью болезни не выявлено [3]. Антитела, специфичные для системной склеродермии, у детей с локализованной склеродермией встречаются крайне редко [59]. Антитела к топоизомеразе I (Anti-Scl 70) — маркеру системной склеродермии взрослых — были обнаружены у 2–7% детей с локализованной формой, но не обнаруживались у взрослых с локализованной склеродермией [1, 3]. Антитела к центромерам были положительными у 12% взрослых с локализованной склеродермией и только у 1,7% детей [1, 3], при этом вовлечение внутренних органов не выявлено ни в одном случае [3]. Антигистоновые антитела были позитивны у 47% (23/49) взрослых пациентов с локализованной склеродермией, с преобладанием у пациентов с генерализованной формой (80%) [19, 60]. Антигистоновые антитела были обнаружены у детей с локализованной склеродермией, однако их распространенность и значимость остаются неясными [61, 62]. В исследовании М. Horger и соавт. антикардиолипидные антитела были обнаружены у 46% взрослых с локализованной склеродермией, волчаночный антикоагулянт — в 24% случаев, тогда как антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину отсутствовали [63]. По данным F. Zulian и соавт. [3], антикардиолипидные антитела присутствовали у 12,6% детей с локализованной склеродермией.

### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Распространение повреждений на коже можно оценить сравнительно легко с помощью макроскопических данных и пальпации, но визуализирующие тесты необходимы для оценки распространения повреждений на жировую ткань, мышцы, сухожилия и кости.

*Ультразвуковое исследование (УЗИ)* позволяет дифференцировать активную склеродермическую бляшку от неактивной, а также верифицировать склеротическую фазу локального проявления склеродермического процесса. Эхосемиотика поражения кожи складывается из сочетания следующих признаков — утолщения дермы (1), фокального или диффузного снижения эхогенности дермы (2), повышения эхогенности подкожной клетчатки и/или мягких тканей (3), гиперваскуляризации дермы и/или подкожной клетчатки (4) (рис. 3) [60]. Наличие двух и более из первых трех критериев является признаком активной склеро-

**Примечание.** А — фокус активной склеродермической бляшки, представленный утолщением гипозоногенной дермы (выделено желтым), в сравнении с интактным участком кожного покрова. Отмечается содружественное изменение структуры подкожной клетчатки в виде дезорганизации эхоструктуры (выделено красным), истончение последней на фоне умеренного повышения эхогенности. Б — спектральные характеристики потока в сосудах воспалительной гиперемии дермы и подкожной клетчатки соответствуют профилю с низкой резистивностью. Поток в руслах с низкой резистивностью характеризуется сохранением диастолического компонента в кривой потока, в то время как в сосудах с высоким периферическим сопротивлением в диастолу поток отсутствует или имеет ретроградное направление. В — выраженная воспалительная гиперемия подкожной клетчатки (выделено красным) в режиме цветного доплеровского картирования в фокусах склеродермии. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020. *Note.* А — focus of active scleroderma patch presented as hypoechogenic derma thickening (marked in yellow) in comparison with intact skin. There is consensual change of subcutaneous fat structure as echostructure disorganization (marked in red), and thinning of it following of modest echogenicity rise. Б — spectral characteristic of the flow in vessels of inflamed derma and subcutaneous fat are typical for the profile with low resistance. Flows with low resistance are characterized with preservation of diastolic component in glow curve, while flows with high peripheral resistance in diastole have no stream at all or it is retrograde. В — significant inflammatory hyperemia of subcutaneous fat (marked in red) on Doppler color flow mapping of scleroderma focuses. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

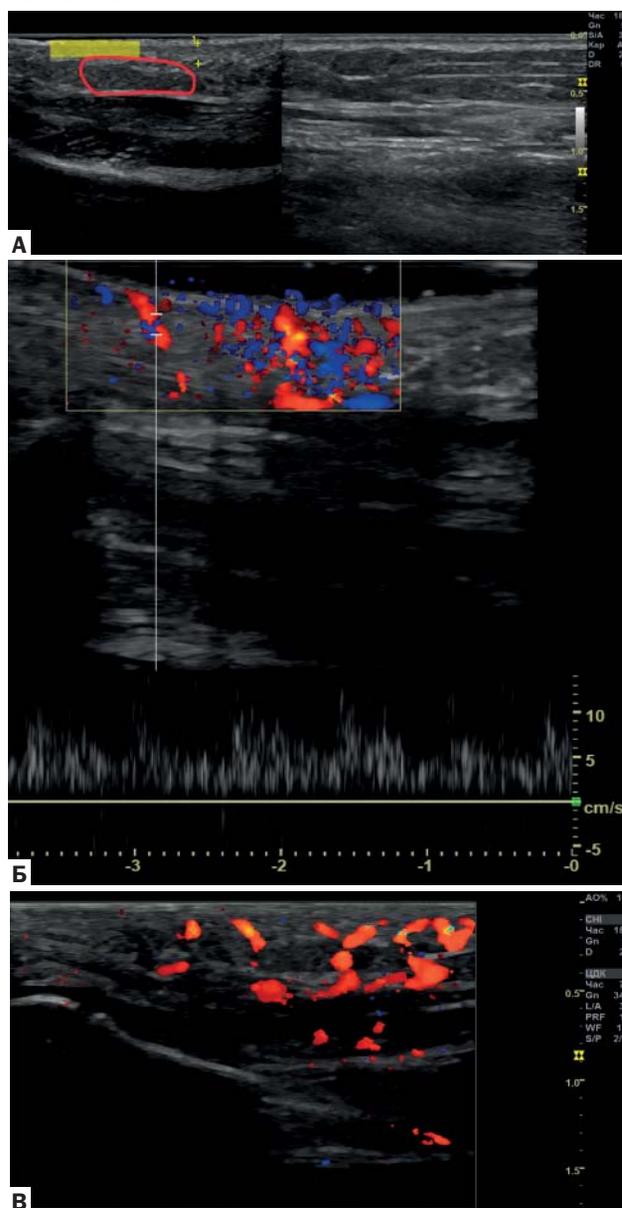
дермической бляшки. Динамика степени васкуляризации, а также состояния периферического сосудистого сопротивления в зоне воспаления позволяет оценивать эффективность проводимой терапии. Атрофическая бляшка представляет собой участок истончения дермы и/или подкожной клетчатки. Кроме перечисленного, УЗИ позволяет выявить вовлеченность в воспалительный процесс структур, соседствующих с бляшкой: вторичный воспалительный процесс в суставах, железах (щитовидная, слюнная). Это позволит скорректировать терапию и уменьшить степень последующего прогрессирования процесса в тканях, вовлеченных в воспалительный процесс [60–62]. Достоинствами УЗИ являются относительная дешевизна и доступность выполнения в рутинной клинической практике, что делает его тестом первой линии для оценки распространенности очагов.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием** может быть использована для оценки распространения повреждений у пациентов с локализованной склеродермией [4, 11]. При помощи МРТ с контрастированием можно точно оценить очаги, распространяющиеся на кожу, жировую ткань, мышцы, сухожилия и кости, в том числе субклинические и в ранних стадиях. Так, по результатам МРТ у 43 взрослых пациентов (средний возраст 42 года) с локализованной склеродермией (9 с очаговой или глубокой формой, 19 с линейной, 12 с распространенной, 3 с пансклеротической склеродермией) поражения опорно-двигательного аппарата обнаружены в 74% случаев (у 96% пациентов с суставными или мышечными симптомами, у 38% пациентов без таких симптомов) [63, 64]. Аналогичных исследований с участием детей с ювенильной локализованной склеродермией не проводили.

Остается неясным, в какой момент заболевания могут поражаться глубокие структуры, но очевидно [4], что при более глубоких поражениях тканей тактика ведения больных значительно меняется. На наш взгляд, МРТ с контрастированием показана детям в случаях линейной склеродермии, локализованной в проекции сустава, и при глубоких и пансклеротических формах склеродермии, ког-

**Рис. 3.** Ультразвуковая картина активных очагов ювенильной локализованной склеродермии

**Fig. 3.** Ultrasound picture of active foci of juvenile localized scleroderma



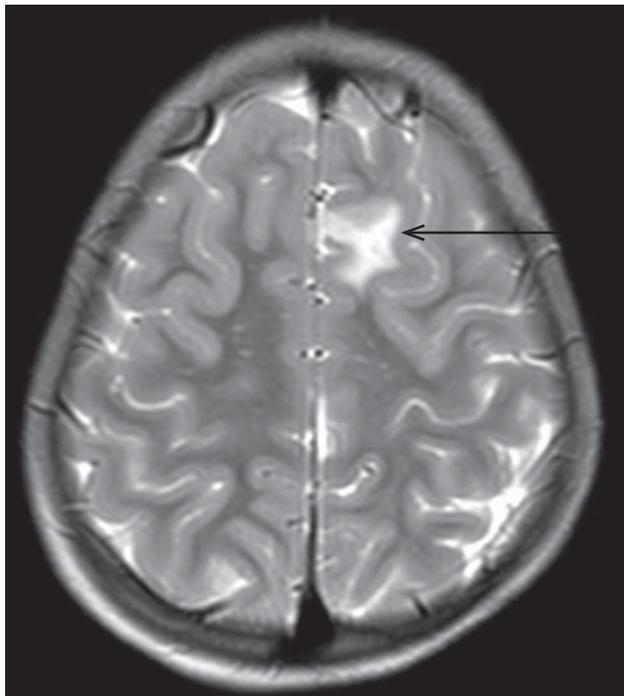
да вероятность повреждения глубоких структур значительно повышается [3].

У детей со склеродермией краниофациальной области чаще развиваются неврологические нарушения (судороги, головные боли, сосудистые аномалии, поведенческие изменения), регистрируются патологические отклонения по данным нейровизуализационных исследований и электроэнцефалограммы [3]. **NB!** Всем детям со склеродермией по типу «удар сабли», синдромом Пари–Ромберга показана МРТ головного мозга при постановке диагноза и при развитии неврологических симптомов. На МРТ могут выявляться кальцификаты, изменения белого вещества головного мозга, сосудистые мальформации, описаны случаи васкулита сосудов головного мозга (рис. 4) [65]. При развитии судорог показана электроэнцефалограмма [45].

Для оценки активности кожного поражения может быть использована **инфракрасная термография**. Метод имеет высокую чувствительность (92%), но средний уровень специфичности (68%) при определении активности

**Рис. 4.** Очаговое поражение белого вещества головного мозга у пациента с локализованной склеродермией в периорбитальной области: результаты МРТ

**Fig. 4.** Local lesion of the white matter of the brain in patient with localized scleroderma in periorbital area: MRI results



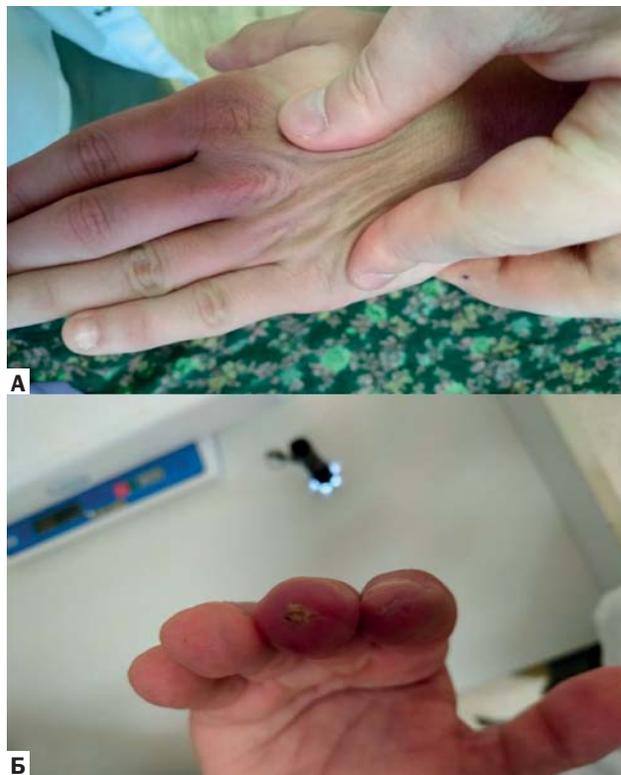
*Примечание.* Стрелкой отмечено изменение белого вещества головного мозга. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.  
*Note.* Arrow shows changes of the white matter of the brain. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

кожного поражения у детей [66]. Ложноположительные результаты были связаны с тем, что длительно существующие очаги с выраженной атрофией кожи, подкожно-жировой клетчатки и мышц обладают большей теплопроводностью из более глубоких тканей и ложно расцениваются как нормальные [67].

Данные клинического обследования могут быть архивированы для последующей количественной оценки в динамике методом компьютерного подсчета баллов (computer scoring system) [68]. При этом производится измерение каждого очага склеродермии. При расчете площади пораженной области учитывается рост ребенка, что позволяет контролировать активность и динамику повреждения с течением времени [68].

**Биопсия и гистологическое исследование кожи,** как правило, не требуются для установления диагноза локализованной склеродермии. Тем не менее в атипичных случаях рекомендована пункционная биопсия диаметром от 3 до 6 мм, предпочтительно на границе эритематозных изменений [45]. При глубокой генерализованной линейной склеродермии или при подозрении на эозинофильный фасциит рекомендована эксцизионная биопсия кожи с подкожно-жировой клетчаткой. Гистологическую картину всегда следует интерпретировать с учетом клинических проявлений, т.к. микроскопические изменения при локализованной склеродермии могут напоминать таковые при системной форме. Гистологическое исследование позволяет оценить фазу заболевания (ранняя = воспалительная, поздняя = фибротическая) и глубину поражения. Ранняя фаза характеризуется плотной периваскулярной воспалительной инфильтрацией сетчатого (ретикулярного)

**Рис. 5.** Проявления системной склеродермии (синдром Рейно)  
**Fig. 5.** Signs of systemic sclerosis (Raynaud's phenomenon)



*Примечание.* А — феномен Рейно, Б — изъязвления кончиков 2-го и 3-го пальцев. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.  
*Note.* А — Raynaud's phenomenon, Б — ulceration of the 2nd and 3rd finger tips. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

слоя дермы, иногда с распространением на подкожную клетчатку. Инфильтраты в основном представлены лимфоцитами, при этом часто присутствуют плазматические клетки, гистиоциты, могут обнаруживаться эозинофилы [4, 69]. Ювенильные формы склеродермии характеризуются отсутствием дермальных CD34+ дендритных клеток и повышенным количеством фактора XIIIa1+ дендроцитов в зоне фиброза [70]. Также отмечаются утолщение коллагеновых волокон и отек в верхней части дермы. Поздняя фаза характеризуется склерозированием дермы с разрежением структур придатков кожи. Эккринные потовые железы атрофичны и «замурованы» коллагеном. Стенки мелких кровеносных сосудов утолщены. Воспалительная инфильтрация не выражена, коллагеновые волокна уплотнены [4].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

### Системная склеродермия

Несмотря на значительные различия, часто у пациентов с локализованной склеродермией необоснованно исключается системная склеродермия и выполняется большое количество избыточных диагностических процедур [45]. Наиболее ранними признаками, характерными для системной склеродермии, являются изолированный феномен Рейно (рис. 5), положительный титр антиядерного фактора и изменения капилляроскопии ногтевого ложа. Спустя месяцы и годы развиваются отек фаланг кистей с последующим утолщением и стягивание кожи пальцев рук, вовлечением лица, появлением телеангиэктазий и вовлечением внутренних органов. Из-за неспецифичности проявлений болезни и медленно прогрессирующего течения постановка диагноза может затянуться на годы [67].

Иногда ранние проявления системной склеродермии могут маскироваться под ювенильный полиартрит: пациенты имеют отечность кистей и стоп. Эти симптомы персистируют до появления индурации кожи и более специфичных признаков.

Кожные изменения развиваются в определенной последовательности, начиная с отека, за которым следуют уплотнение и, в конечном счете, атрофия. Во время склеротической фазы кожа приобретает восковую текстуру, становится плотной и связанной с подкожными структурами. Это особенно заметно на пальцах кистей (склеродактилия) и на лице (маскообразное лицо). Телеангиэктазии менее характерны для детей, чем для взрослых [67]. При пансклеротической и глубоких формах локализованной склеродермии пациенты очень редко имеют феномен Рейно и не развивают поражения внутренних органов в отличие от системной склеродермии [45]. Изменения при капилляроскопии ногтевого ложа включают расширение капилляров, «потерю» капилляров, микрогеморрагии и разветвление капилляров (рис. 6) [71, 72].

На кончике пальцев в результате ишемии дистальной артерии возникают точечные язвы, изъязвления и гангренозные изменения (см. рис. 5, Б). Подкожные кальцификаты, особенно над локтевыми, пястно-фаланговыми и коленными суставами, встречаются у 1/5 пациентов [73].

Утренняя скованность, артралгии и артрит часто являются начальными проявлениями болезни. Артрит и миозит выявляются у 1/3 больных в дебюте и могут предшествовать диагностике системной склеродермии [67]. Основные различия локализованной и системной склеродермии представлены в табл. 2.

### Ювенильный идиопатический артрит

Иногда глубокие формы локализованной склеродермии проявляются контрактурами суставов, артралгиями, синовитом, в некоторых случаях имеют положительный ревматоид-

**Рис. 6.** Капилляроскопия ногтевого ложа пациента с ювенильной системной склеродермией

**Fig. 6.** Nail fold capillaroscopy in the patient with juvenile systemic sclerosis



*Примечание.* Визуализируются петли сформированных капилляров, единичные гигантские капилляры, множественные расширенные капилляры, единичные геморрагии, неоангиогенез, участки аваскуляризации в тех местах, где есть гигантские капилляры. Источник: Раупов Р.К. и соавт., 2020.

*Note.* Capillary loops, single large capillaries, multiple dilated capillaries, single haemorrhages, neoangiogenesis, neovascularization areas near the large capillary were revealed. Source: Raupov R.K. et al., 2020.

ный фактор и могут ошибочно трактоваться как ювенильный идиопатический артрит [74]. В таких случаях обнаружение антигистоновых антител, гипергаммаглобулинемии и эозинофилии, характерных для глубоких типов локализованной склеродермии [4], поможет подтвердить диагноз.

**Таблица 2.** Отличия локализованной и системной склеродермии у детей (адаптировано из [7])

**Table 2.** Differences between localized scleroderma and systemic sclerosis in children (adopted from [7])

Признаки	Локализованная склеродермия	Системная склеродермия
Характер кожного поражения	Унилатеральное (для линейной склеродермии) Двустороннее и распространяющееся вовлечение при пансклеротической и генерализованной склеродермии Очаги дискретны, за исключением тяжелых пансклеротической и генерализованной форм Очаги следуют линиям Блашко	Билатеральное, симметричное Поражаются дистальные конечности, очаги непрерывны Редко поражается кожа спины
Изменения кожи	Утолщение Эритема и фиолетовый венчик Диспигментация Изменение по типу воска, гладкая текстура Местное повышение температуры Атрофия в области очагов: <ul style="list-style-type: none"> <li>кожи</li> <li>подкожной клетчатки</li> </ul> Очаговая потеря волос	Утолщение Возможно появление эритемы, зуда с отеком кистей Диспигментация Телеангиэктазии Кальциноз Атрофия: <ul style="list-style-type: none"> <li>диффузная атрофия кожи</li> <li>дигитальные язвы</li> </ul> Феномен Рейно Изменения капилляров ногтевого ложа (капилляроскопия)
Аутоантитела	АНФ повышен в 50% случаев	АНФ повышен у всех пациентов Выявляются специфические антитела с прогностическим значением
Внекожные проявления	Поражение суставов. Артрит может локализоваться отдельно от очага склеродермии При очагах в области головы повышен риск поражения глаз, головного мозга, зубочелюстной системы Нейропатия, головные боли, судороги	Поражение суставов, в особенности пальцев Ограничение открывания рта Гипо-/амимия Поражение внутренних органов (легкие, сердце, ЖКТ, почки) Редко неврологические нарушения

*Примечание.* АНФ — антинуклеарный фактор, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

*Note.* АНФ — antinuclear antibody, ЖКТ — gastrointestinal tract.

### Склерозирующий лишен

У девочек проявляется болью, зудом и жжением в области промежности (генитальный лишен). Дизурия и местное кровотечение могут возникать из-за трещин кожи вдоль пораженных участков. Очаги располагаются в области малых половых губ, клиторального капюшона и периаанальной области и представляют собой белесоватые папулы, тонкие бляшки и атрофические пятна. На вульве часто обнаруживаются экхимозы. В дальнейшем могут развиваться гиперпигментация, эрозии и изъязвления. У мальчиков проявляется как фимоз. Экстрагенитальный лишен (20% всех случаев склерозирующего лишена) может поражать любую часть тела, но чаще локализуется в области спины, груди. Очаги имеют вид блестящих фарфорово-белых плоских папул, которые сливаются в бляшки. Очаг может быть окружен фиолетовым ореолом. В дальнейшем очаги могут приводить к рубцовым изменениям. При локализованной склеродермии редко поражается область промежности, и очаги имеют белесовато-желтый цвет. Сообщалось о случаях сосуществования локализованной склеродермии и склероатрофического лишена [75, 76].

### Витилиго

Витилиго представляет собой симметричные депигментированные пятна молочно-белого цвета с четкими границами, которые могут увеличиваться в размерах и сливаться. От локализованной склеродермии витилиго отличается отсутствием уплотнения и атрофии кожи [77].

### Хронический атрофический акродерматит

Хронический атрофический акродерматит является поздним проявлением Лайм-боррелиоза. Чаще всего наблюдается несимметричное поражение разгибательных поверхностей конечностей. Воспалительная стадия проявляется эритемой и отеком, а в последующем сопровождается прогрессирующим фиброзом и атрофией кожи. Кожа становится тонкой, лишенной придатков, с фиолетовым оттенком. Могут отмечаться парестезии. Диагноз устанавливается на основании анамнеза (укус клещей, мигрирующая эритема) и результатов лабораторных исследований (серологическое исследование и вестерн-блот) [78].

### Волчаночный панникулит

Волчаночный панникулит следует дифференцировать от линейной и глубоких форм склеродермии. Он ассоциирован с атрофией подкожной клетчатки и индурацией кожи. Может располагаться на лице, разгибательных поверхностях предплечий и ягодицах. Если панникулит сопровождается изменениями на коже, сходными с дискоидной красной волчанкой, он легко отличим от локализованной склеродермии. При отсутствии кожных элементов отличительными признаками являются болезненные подкожные образования, отсутствие поражения мышц и костей, очаги не следуют линиям Блашко. Гистологическая картина представляет собой воспаление и некроз жировой ткани, нейтрофильную и лимфоцитарную инфильтрацию, утолщение сосудистых стенок, отложение гиалинизированного коллагена, более старые очаги могут содержать кальцификаты. При иммуногистохимическом исследовании в 60–70% выявляются волчаночные антитела и С3-комplement [11, 79].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье отражены современные представления об этиопатогенезе, диагностике, дифференциальной диагностике ювенильной локализованной склеродермии.

Важным аспектом при ведении детей с ювенильной локализованной склеродермией является коллаборация детских ревматологов и дерматологов. Диагностика ювенильной локализованной склеродермии основана на клинических данных, в редких случаях требуется биопсия кожи и прилегающих тканей. Лабораторные исследования для подтверждения диагноза обычно не требуются. При отклонении результатов лабораторных исследований от референсных пределов рекомендуется контроль в динамике. Определение аутоантител в рутинной практике не показано, т.к. они не являются специфичными для ювенильной локализованной склеродермии, и не существует доказательств связи между наличием антител и активностью болезни. Нет и доказательств патогенетической роли боррелии, поэтому рутинное обследование на боррелиоз, как и лечение антибиотиками пенициллинового ряда, не показано. Органное вовлечение не характерно для ювенильной локализованной склеродермии, в отличие от системной склеродермии, и не требует постоянного скрининга, в отличие от поражений сустава, глаз, головного мозга (при склеродермии лица). Оценка активности заболевания критически важна при динамическом наблюдении, для чего могут быть использованы шкалы LOSCAT и инструментальные методы диагностики (УЗИ, МРТ).

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов, фотографии которых приведены в статье, получено информированное письменное согласие на их использование для учебного процесса и в научных целях без указаний персональных данных. Фотографии нижних конечностей пациента сделаны в присутствии родителей.

### INFORMED CONSENT

Parents of children whose photos are used in the article have signed informed consent on its usage for educational process and in scientific means without mentioning of personal data. The photos of lower limbs were made in the presence of parents.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-515-57001.

### FINANCING SOURCE

The article is supported by RFBR grant № 18-515-57001.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**М. М. Kostik** — receives fees for lecturing from Pfizer, Novartis, Sanofi companies.

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

### ORCID

**Р. К. Раупов**

<https://orcid.org/0000-0001-7749-6663>

**А. И. Имельбаев**

<https://orcid.org/0000-0002-4389-7992>

**М. М. Костик**

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

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Шкала, оценивающая кожу при локализованной склеродермии (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, LoSCAT)

	mLoSSI — Localized Scleroderma Skin Activity Ind			LoSDI — Localized Scleroderma Skin Damage Index		
	Индекс активности кожного поражения при локализованной склеродермии			Индекс повреждения кожи при локализованной склеродермии		
Локализация	Новый очаг / увеличение размера очага  0 = нет 3 = да	Эритема  0 = нет 1 = бледно-розовая 2 = розово-красная 3 = темно-красная / фиолетовая	Утолщение кожи  0 = нет 1 = легкая 2 = умеренная 3 = выраженная	Атрофия дермы  0 = нет 1 = блеск кожи 2 = видимые сосуды 3 = западение по типу «отвесной скалы»	Подкожная атрофия  0 = нет 1 = легкая (потеря 1/3 подкожно-жировой клетчатки) 2 = очевидно западение (1/3–2/3 подкожно-жировой клетчатки) 3 = глубокие впадины (> 2/3)	Гипо- / гиперпигментация  0 = нет 1 = легкая 2 = умеренная 3 = выраженная
Лицо						
Шея						
Грудь						
Живот						
Верхняя часть спины						
Нижняя часть спины						
Справа	Плечо					
	Предплечье					
	Кисть					
	Бедро					
	Голень					
	Стопа					
Слева	Плечо					
	Предплечье					
	Кисть					
	Бедро					
	Голень					
	Стопа					

Общий балл \_\_\_\_\_ mLoSSI (активность) \_\_\_\_\_ LoSDI (повреждение) \_\_\_\_\_

ВАШ активности по оценке врача

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Активности нет

Мах активность

ВАШ повреждения по оценке врача

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Повреждения нет

Мах повреждение

Комментарий:

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):576–595. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.004.
- Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res*. 2010;62(2):213–218. doi: 10.1002/acr.20070.
- Zulian F, Athreya BH, Laxer RM, et al. Juvenile Localized Scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5):614–620. doi: 10.1093/rheumatology/kei251.
- Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):199–216. doi: 10.1111/ddg.12724.
- Weibel L, Laguda B, Atherton D, Harper JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2011;6(6):1308–1313. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10600.x.
- Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, et al. Access to care for children and young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1235–1239. doi: 10.1093/rheumatology/ker521.
- Li SC. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):757–781. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
- Hawley DP, Pain CE, Baildam EM, et al. United Kingdom survey of current management of juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1849–1854. doi: 10.1093/rheumatology/keu212.
- Локализованная склеродермия. Клинические рекомендации. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2016. [Lokalizovannaya sklerodermiya. Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Lokalizovannaya-sklerodermiya.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2020.
- Strickland, N, Patel, G, Strickland, A, Jacobe, H. Attitudes and trends in the treatment of morphea: a national survey. *J Am Acad Derm*. 2015;72(4):727–728. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.019.
- Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol*. 2018;45(7):755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161.
- Zulian F, Culp R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol*. 1997;24(1):73–80.
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Оценка состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — № 6. — С. 22–33. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. The assessment of the incidence of skin disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(6):22–33. (In Russ).] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
- Khamaganova I. Localized scleroderma: predisposing and triggering factors. *Open Derm J*. 2017;11(1):1–11. doi: 10.2174/1874372201711010001.
- Wolf R, Wolf D, Ruocco V, Ruocco E. The role of skin trauma (isotopic and isomorphic) in the distribution of morphea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):560–561. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.046.
- Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? a review. *Br J Dermatol*. 2000;142(4):636–644. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03407.x.
- Dillon WL, Saed GM, Fivenson DP. *Borrelia burgdorferi* DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):617–620. doi: 10.1016/0190-9622(95)91281-9.
- Weber K. Is juvenile localized scleroderma related to Lyme borreliosis? *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(5):901. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.022.
- Jacob H, Ahn C, Arnett FC, Reveille JD. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3170–3177. doi: 10.1002/art.38814.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):661–668. doi: 10.1002/art.24328.
- Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of pediatric localized scleroderma. *Front Immunol*. 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908.
- Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458.
- Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217–228. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.
- Magee KE, Kelsey CE, Kurzinski KL, et al. Interferon-gamma inducible protein-10 as a potential biomarker in localized scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R188. doi: 10.1186/ar4378.
- Torok KS, Mi Q, Mirizio E, et al. Chemokine ligand 9 (CXCL9) [monokine induced by gamma interferon (MIG)] as a predictor of active disease status in localized scleroderma. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl 10):2346.
- Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, et al. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):284–293. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.006.
- Aractingi S, Socie G, Devergie A, et al. Localized scleroderma-like lesions on the legs in bone marrow transplant recipients: association with polyneuropathy in the same distribution. *Br J Dermatol*. 1993;129(2):201–203. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03530.x.
- McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, et al. Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):398–402. doi: 10.1093/rheumatology/kel297.
- Yi Ye, van Zyl B, Hemlata V, et al. Maternal microchimerism in muscle biopsies from children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):987–991. doi: 10.1093/rheumatology/ker430.
- Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, et al. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*. 2003;362(9396):1617–1623. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14795-2.
- Vancheeswaran R, Black CM, David J, et al. Childhood-onset scleroderma: is it different from adult-onset disease? *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1041–1049. doi: 10.1002/art.1780390624.
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2873–2881. doi: 10.1002/art.21264.
- Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):545–550. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79.
- Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, et al. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*. 2003;362(9396):1617–1623. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14795-2.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*. 1995;70(11):1068–1076. doi: 10.4065/70.11.1068.
- Berianu F, Cohen MD, Abril A, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(1):91–98. doi: 10.1111/1756-185X.12499.
- Wu EY, Rabinovich EC, Torok KS, et al. Description of the localized scleroderma subgroup of the CARRAnet. *Arthritis Rheumatol*. 2011;63(Suppl 10):S787–88.
- Weibel L, Harper JI. Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):175–181. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08647.x.
- Jablonska S, Blaszczyk M. Long-lasting follow-up favours a close relationship between progressive facial hemiatrophy and scleroderma en coup de sabre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(4):403–404. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.00979.x.

41. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, et al. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:227–233. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.020.
42. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):257–263. doi: 10.1016/j.jaad.2006.10.959.
43. Wollina U, Buslau M, Weyers W, et al. Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(2):151–154. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00033.x.
44. Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, et al. Squamous cell carcinoma arising in a patient with long standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):417–419. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04041.x.
45. Constantin T, Foeldvari I, Pain CE, et al. Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):961–977. doi: 10.1007/s00431-018-3144-8.
46. Li S, Torok K, Pope E, et al. Development of a clinical disease activity measure for juvenile localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):2453.
47. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1013–1020. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x.
48. Kelsey CE, Torok KS. The localized scleroderma cutaneous assessment tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):214–220. doi: 10.1016/j.jaad.2013.02.007.
49. Li SC, Andrews T, Chen M, et al. Extracutaneous involvement is common in juvenile localized scleroderma and associated with a higher level of perceived disease impact. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/extracutaneous-involvement-is-common-in-juvenile-localized-scleroderma-and-associated-with-a-higher-level-of-perceived-disease-impact/>.
50. Foster TD. The effects of hemifacial atrophy on dental growth. *Br Dent J.* 1979;146(5):148–150. doi: 10.1038/sj.bdj.4804213.
51. You KH, Baik HS. Orthopedic and orthodontic treatment of Parry-Romberg syndrome. *J Craniofac Surg.* 2011;22(3):970–973. doi: 10.1097/SCS.0b013e31820fe339.
52. Grippaudo C, Deli R, Grippaudo FR, et al. Management of craniofacial development in the Parry–Romberg syndrome: report of two patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(1):95–104. doi: 10.1597/02-066.
53. Trainito S, Favero L, Martini G, et al. Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(7):572–576. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02435.x.
54. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1311–1314. doi: 10.1136/bjo.2007.116038.
55. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric practice Res Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):150–154. doi: 10.1001/archpedi.154.2.150.
56. Hayashi M, Ichiki Y, Kitajima Y. Coexistence of recurrent generalized morphea and systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):329–330. doi: 10.2340/00015555-0645.
57. Carneiro S, Ramos-e-Silva M, Russi DC, et al. Coexistence of generalized morphea and lichen sclerosus et atrophicus mimicking systemic disease. *Skinmed.* 2011;9(2):131–133.
58. Wu EY, Li SC, Torok KS, et al. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup of the CARRA registry. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(2):119–124. doi: 10.1002/acr2.1019.
59. Takehara K, Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):274–279. doi: 10.1093/rheumatology/keh487.
60. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreno L. Activity assessment in morphea using color doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):942–948. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.027.
61. Li SC, Liebling MS, Haines KA, et al. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(5):735–742. doi: 10.1002/acr.20407.
62. Serralta San MG, Lebrato J Canora. Clinical ultrasonography in systemic autoimmune diseases. *Rev Clin Esp.* 2019;S0014–2565(19)30223–30221. doi: 10.1016/j.rce.2019.07.014.
63. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, et al. MRI findings in deep and generalized morphea (Localized Scleroderma). *Am J Roentgenol.* 2008;190(1):32–39. doi: 10.2214/AJR.07.2163.
64. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology.* 2011;260(3):817–824. doi: 10.1148/radiol.11102136.
65. Flores-Alvarado DE, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo M, Luis R Espinoza. Linear scleroderma en coup de sabre and brain calcification: is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol.* 2003;30(1):193–195.
66. Garcia-Romero MT, Randhawa HK, Laxer R, Pope E. The role of local temperature and other clinical characteristics of localized scleroderma as markers of disease activity. *Int J Dermatol.* 2017;56(1):63–67. doi: 10.1111/ijd.13452.
67. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971–3978. doi: 10.1002/art.22207.
68. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):856–860. doi: 10.1093/rheumatology/keh446.
69. McKee P, Calonje J, Granter S. *Localized scleroderma.* In: McKee P, Calonje E, Granter S. Pathology of the skin, with clinical correlations. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2005. P. 815–821.
70. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, et al. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):364–373. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.065.
71. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et al. A comparison between nailfold capillaroscopy patterns in adulthood in juvenile and adult-onset systemic sclerosis: a EUSTAR exploratory study. *Microvasc Res.* 2015;102:19–24. doi: 10.1016/j.mvr.2015.07.007.
72. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):444–449. doi: 10.1136/ard.62.5.444.
73. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006;33(5):1004–1013.
74. Mertens JS, Seyger MM, Kievit W, et al. Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric- or adult-onset disease. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):722–728. doi: 10.1111/bjd.13514.
75. Huyenlan D, Stephen MP, Chung C, Andrea LZ. Pediatric lichen sclerosus: a review of the literature and management recommendations. *Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(9):49–54.
76. Kirtschig G. Lichen sclerosus — presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(19):337–343. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337.
77. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных витилиго. — М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2013. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh vitiligo. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/d1d/vit.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2020.
78. Moniuszko AM, Czupryna P, Dunaj J, et al. Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of a late form of Lyme borreliosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):490–494. doi: 10.5114/ada.2018.77240.
79. David P Arps, Rajiv M Patel. Lupus Profundus (panniculitis): a potential mimic of subcutaneous panniculitis-like T-Cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1211–1215. doi: 10.5858/arpa.2013-0253-CR.

О.А. Рычкова<sup>1</sup>, Л.А. Нечепуренко<sup>2</sup>, М.М. Шешегова<sup>1</sup>, К.П. Кузьмичева<sup>1, 3</sup>, Н.Е. Горохова<sup>3</sup>, Г.В. Шаруха<sup>1</sup>, Л.В. Ханипова<sup>1, 4</sup>, Д.Д. Бекина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

<sup>2</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ямало-Ненецкому автономному округу, Салехард, Российская Федерация

<sup>3</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

<sup>4</sup> Областная инфекционная клиническая больница, Тюмень, Российская Федерация

# Эпидемиология и региональные программы профилактики менингококковой инфекции в Тюменской области и Ямало-Ненецком автономном округе

162

## Контактная информация:

Ольга Александровна Рычкова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ТюмГМУ, главный внештатный аллерголог-иммунолог ДЗ Тюменской обл.

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: +7 (3452) 20-21-91, e-mail: richkovaoa@mail.ru

Статья поступила: 12.03.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

Менингококковая инфекция является актуальной проблемой здравоохранения в связи с повсеместным распространением, сохраняющейся высокой заболеваемостью, тяжелым течением и высоким риском летального исхода. Вакцинация населения Российской Федерации поливалентной вакциной к менингококкам серогрупп А, С, W, Y в рамках региональных программ иммунизации ранее не изучалась. В статье приведены результаты эпидемиологического анализа ситуации по менингококковой инфекции в Тюменской области и Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) в 2014–2019 гг. Полученные данные были использованы для разработки стратегии иммунизации против менингококковой инфекции в рамках регионального календаря прививок в Тюменской области и региональных программ иммунизации в ЯНАО. Представлен клинический случай тяжелого течения менингококкемии с осложнениями, описаны клинические состояния и синдромы, с которыми сталкиваются врачи-интернисты при терапии пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции.

**Ключевые слова:** эпидемиология, менингококковая инфекция, генерализованная форма, вакцинация, поливалентная вакцина, региональные программы

**(Для цитирования:** Рычкова О. А., Нечепуренко Л. А., Шешегова М. М., Кузьмичева К. П., Горохова Н. Е., Шаруха Г. В., Ханипова Л. В., Бекина Д. Д. Эпидемиология и региональные программы профилактики менингококковой инфекции в Тюменской области и Ямало-Ненецком автономном округе. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 162–167. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2110)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема распространения менингококковой инфекции остается актуальной во всем мире. Это обусловлено трудностями эпидемиологического надзора, лабораторного контроля, серологической разнородностью возбудителя, многообразием источников инфекции и интенсивными миграционными процессами [1]. Характерной особенностью течения менингококковой инфекции является высокий риск развития критических состояний в первые часы ее манифестации [2]. При этом состояние большинства (86%) больных генерализованными формами менингококковой инфекции требует интенсивной терапии в условиях отделений реанимации [2, 3]. В настоящее время в мире реги-

стрируется порядка 5 млн случаев менингококковой инфекции в год и около 300 тыс. смертельных исходов от этой причины [4]. У 10–20% пациентов, перенесших менингококковый менингит, формируются необратимые нарушения зрения, слуха, ментального развития, эпилептический синдром и другие расстройства нервной системы [6], приводящие к стойкому снижению качества их жизни [5]. Обширные геморрагические высыпания при менингококкемии могут осложниться развитием некрозов, требующих в некоторых случаях ампутации конечности [6]. В современных условиях наиболее действенной мерой по борьбе с тяжелыми формами менингококковой инфекции является специфическая иммунизация населения.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Менингококк (*Neisseria meningitidis*) — грамотрицательный диплококк, защищенный от факторов окружающей среды цитоплазматической мембраной, слоем пептидогликана, наружной клеточной мембраной, состоящей из белков и липополисахаридов. Некоторые менингококки дополнительно покрыты полисахаридной капсулой, которая и обуславливает основные различия между серогруппами *N. meningitidis* [7]. На сегодняшний день известно по меньшей мере 13 серогрупп возбудителя, из них 6 — А, В, С, W135, Y, X — чаще других вызывают инвазивные менингококковые заболевания у человека [5].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Выделяют 3 группы источников инфекции: больные генерализованными формами менингококковой инфекции (менингококкемия, менингит, менингоэнцефалит, смешанная форма), больные острым менингококковым назофарингитом и «здоровые» носители — лица без клинических проявлений, установленные только при бактериологическом обследовании [7]. Для эпидемического процесса при менингококковой инфекции характерно широко распространенное носительство (на 1 больного приходится 2–3 тыс. носителей) и малая частота клинически выраженных форм заболевания (0,7 на 100 тыс. населения в 2017 г. в Российской Федерации) [6].

В Российской Федерации (РФ) после эпидемии 1970-х гг., вызванной менингококками серогруппы А, и второй эпидемической волны в 1980-х гг., вызванной менингококками серогруппы В, заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции

стабилизировалась на уровне 1,6–2,3 на 100 тыс. населения [8]. В последние годы заболеваемость менингококковой инфекцией на территории РФ приблизительно в равном соотношении обусловлена менингококками 3 серогрупп — А, В и С [9]. Как правило, наибольший уровень спорадической заболеваемости регистрируется у детей в возрасте от 3 до 12 мес [3, 6]. В то же время при эпидемиях менингита заболеваемость возрастает среди детей старших возрастных групп, а также лиц молодого возраста [8]. Менингит и менингококкемия составляют более 80% всех зарегистрированных случаев менингококковой инфекции: так в 2017 г. на долю генерализованных форм менингококковой инфекции пришлось 82% случаев всех форм заболевания, в том числе у детей до 17 лет — 85% [6].

Летальность при менингококковой инфекции в РФ по-прежнему остается высокой. Так, в 2018 г. в России зарегистрировано 169 смертельных исходов из 790 случаев генерализованных форм менингококковой инфекции, т.е. летальность составила 21% [10]. Показатель смертности при генерализованных формах менингококковой инфекции максимален в группе детей в возрасте до 5 лет. В 2018 г. он превысил средний показатель детской смертности в 7,3 раза и составил 0,8 на 100 тыс. детского населения [10]. Более чем в половине случаев (63%) смерть наступает в первые сутки в результате развития молниеносной формы заболевания [11]. С учетом пересмотра Международных медико-санитарных правил, вступивших в силу в июне 2007 г. [8], в 2008 г. менингококковая инфекция была внесена в Перечень инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации [12, 13].

Olga A. Richkova<sup>1</sup>, Ludmila A. Nechepurenko<sup>2</sup>, Maria M. Sheshegova<sup>1</sup>, Ksenia P. Kuzmicheva<sup>1, 3</sup>, Natalia E. Gorokhova<sup>3</sup>, Galina V. Sharukho<sup>1</sup>, Lyudmila V. Khanipova<sup>1, 4</sup>, Darya D. Bekina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup> Headquarters of Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare in the Yamalo-Nenets Autonomous District, Salekhard, Russian Federation

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russian Federation

<sup>4</sup> Regional Clinical Hospital for the Infectious Diseases, Tyumen, Russian Federation

## Epidemiology and Regional Programs on Meningococcal Disease Prevention in Tyumen Region and Yamalo-Nenets Autonomous District

*Meningococcal disease is the urgent problem of healthcare due to its widespread prevalence, high incidence, severe course and high risk of mortality. Vaccination of Russian Federation population with polyvalent meningococcal vaccine for serogroups A, C, W, Y has not been studied before within the framework of regional immunization programs. The article presents the results of epidemiological analysis of the situation on meningococcal disease in Tyumen region and Yamalo-Nenets autonomous district (YNAD) in 2014–2019. The obtained data were used to develop the immunization strategy against meningococcal disease within the framework of the regional immunization calendar in Tyumen region and regional immunization programs in YNAD. The clinical case of severe course of meningococchemia with complications is presented in the article. Clinical conditions and syndromes which are common for practice of therapists during the management of patients with generalized forms of meningococcal disease are described.*

**Key words:** epidemiology, meningococcal disease, generalized form, vaccination, polyvalent vaccine, regional programs

**(For citation):** Richkova Olga A., Nechepurenko Ludmila A., Sheshegova Maria M., Kuzmicheva Ksenia P., Gorokhova Natalia E., Sharukho Galina V., Khanipova Lyudmila V., Bekina Darya D. Epidemiology and Regional Programs on Meningococcal Disease Prevention in Tyumen Region and Yamalo-Nenets Autonomous District. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 162–167. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2110

### Эпидемиология менингококковой инфекции в Тюменской области

По данным за 2013–2019 гг., в Тюменской области (в 9 из 38 административных территорий области) ежегодно регистрировалось от 6 до 13 случаев менингококковой инфекции. Соответственно, заболеваемость варьировала в диапазоне от 0,17 до 0,36 случая на 100 тыс. населения в год (табл. 1) [14]. Пик заболеваемости менингококковой инфекцией пришелся на 2014–2016 гг. В большинстве случаев (в 2013–2014, 2016, 2018 гг. — 100% случаев, в 2015 г. — 90%) диагностировали генерализованную форму менингококковой инфекции. Из 69 больных, зарегистрированных в последние 7 лет, детей было 51 (74%), из них в возрасте до 2 лет — 35 (69%),

3–6 лет — 10 (20%), 7–17 лет — 6 (12%). В периоды 2013–2015 и 2017–2018 гг. случаи менингококковой инфекции среди подростков (15–17 лет) не зарегистрированы.

### Эпидемиология менингококковой инфекции в Ямало-Ненецком автономном округе

Оценивая данные за последние 7 лет, можно сделать выводы, что заболеваемость менингококковой инфекцией на территории Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) была выше, чем таковая на территории Тюменской области (табл. 2) [14]. Пик заболеваемости приходится на 2018 г. Генерализованные формы менингококковой инфекции были установлены у 20 (49%) из 41 заболевшего. Среди заболевших

**Таблица 1.** Заболеваемость менингококковой инфекцией в Тюменской области (2013–2019 гг.)  
**Table 1.** Meningococcal disease morbidity in Tyumen region (2013–2019 yy.)

Показатели	Период оценки, годы						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Население области, абс.	3 510 683	3 546 345	3 581 293	3 615 485	3 660 030	3 692 400	3 723 969
Число заболевших, абс.	6	12	12	13	7	9	10
Заболеваемость, на 100 тыс. населения	0,17	0,34	0,34	0,36	0,19	0,24	0,27
Возрастные группы (дети), лет, абс.							
0–2	3	9	5	6	2	7	3
3–6	1	2	4	2	1		
7–14	1		1			2	
15–17				1			1

Примечание. Источник: <http://iminfin.ru>.  
Note. Source: <http://iminfin.ru>.

**Таблица 2.** Заболеваемость менингококковой инфекцией в Ямало-Ненецком автономном округе (2013–2019 гг.)  
**Table 2.** Meningococcal disease morbidity in Yamalo-Nenets autonomous district (2013–2019 yy.)

Показатели	Период оценки, годы						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Население автономного округа, абс.	541 612	539 671	539 985	534 104	536 049	538 547	541 479
Число заболевших, абс.	8	4	8	1	7	11	2
Заболеваемость, на 100 тыс. населения	1,48	0,74	1,48	0,19	1,31	2,04	0,37
Возрастные группы (дети), лет, абс.							
0–2	5	1	5		2	4	1
3–6	1	1	1	1	1	3	
7–14					1	1	
15–17							

Примечание. Источник: <http://iminfin.ru>.  
Note. Source: <http://iminfin.ru>.

было 28 (68%) детей, из них в возрасте до 2 лет — 18 (64%), 3–6 лет — 8 (29%), 7–17 лет — 2 (7%). В 2015 г. был зарегистрирован случай летального исхода от менингококковой инфекции у ребенка в возрасте 4 мес. В ходе лабораторного обследования контактных лиц выявлен бессимптомный носитель *N. meningitidis* [15].

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

### Тюменская область

Вакцинация детей против менингококковой инфекции в Тюменской области проводится в соответствии с региональным календарем иммунопрофилактики (утвержден совместным приказом Департамента здравоохранения Тюменской области и Управления Роспотребнадзора по Тюменской области 19 марта 2018 г. [16]). Согласно документу, вакцинации подлежат дети в возрасте старше 9 мес в группах риска:

- лица, проживающие в учреждениях круглосуточного пребывания (дома ребенка, детские дома, интернаты);
- лица с иммунодефицитными состояниями;
- лица с функциональной и анатомической аспленией;
- лица, перенесшие операцию кохлеарной имплантации; пациенты с ликвореей;
- дети с ВИЧ-инфекцией.

Кроме этого, вакцинируются лица, подлежащие призыву на военную службу в ряды вооруженных сил Российской Федерации на территории Тюменской области. Вакцинация проводится конъюгированными менингококковыми вакцинами, разрешенными к применению у детей данной возрастной группы в соответствии с инструкцией к вакцине.

### Ямало-Ненецкий автономный округ

Учитывая напряженную эпидемиологическую обстановку в регионе, с 2015 г. вступили в силу следующие постановления Главного государственного санитарного врача ЯНАО, определяющие региональную политику в области вакцинопрофилактики:

- № 1 от 20.01.2015 «Об иммунизации призывников ЯНАО против менингококковой, пневмококковой инфекций, гриппа и ветряной оспы»;
- № 11 от 23.11.2015 «О мерах по профилактике менингококковой инфекции и бактериальных менингитов на территории Ямало-Ненецкого автономного округа»;
- № 14 от 14.12.2015 «О внесении изменений в постановление № 11 от 23.11.2015 «О мерах по профилактике менингококковой инфекции и бактериальных менингитов на территории Ямало-Ненецкого автономного округа»;
- № 9 от 18.04.2017 «О вакцинации против гриппа, пневмококковой и менингококковой инфекций лиц, осуществляющих трудовую деятельность вахтовым методом на территории Ямало-Ненецкого автономного округа».

Кроме того, изданы совместные приказы Управления Роспотребнадзора по ЯНАО и Департамента здравоохранения ЯНАО:

- № 926-о/139-г/115 от 29.08.2016 «Об организации вакцинации лиц, подлежащих призыву на военную службу на территории ЯНАО против менингококковой и пневмококковой инфекций, гриппа и ветряной оспы»;
- совместный приказ Управления Роспотребнадзора по ЯНАО, Департамента здравоохранения ЯНАО, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ЯНАО» № 926-о/139-г/115 от 29.08.2016 «Об организации вакцинации лиц, подлежащих призыву на военную службу на территории ЯНАО, против менингококковой и пневмококковой инфекций, гриппа и ветряной оспы».

В настоящее время региональная программа специфической иммунопрофилактики менингококковой инфекции в ЯНАО реализуется согласно перечисленным документам. И основным контингентом, подлежащим ежегодной вакцинопрофилактике, являются дети в возрасте от 9 мес до 7 лет, впервые поступающие в организованные детские коллективы; лица, подлежащие призыву на военную службу в ряды вооруженных сил Российской Федерации на территории ЯНАО; лица, осуществляющие трудовую деятельность вахтовым методом на территории ЯНАО; контактные лица в очагах менингококковой инфекции.

Экономический ущерб от менингококковой инфекции в 2018 г. в РФ составил 338,5 млн рублей. В результате инфекция заняла 20-е ранговое место в структуре инфекционных заболеваний с наибольшим экономическим бременем [17]. Вместе с этим менингококковая инфекция и ее осложнения существенно влияют на качество жизни пациентов и членов их семьи, что подтверждает описанный ниже клинический случай.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### О пациенте

Пациент Б., 2 года, заболел остро, с повышения температуры тела до 38,8°C, появления рвоты, вялости, высыпаний на теле. Родители за медицинской помощью не обратились, самостоятельно в терапии использовали антипиретики. На второй день болезни — повторная рвота, повышение температуры тела до 40,3°C. Ребенок госпитализирован в отделение реанимации ГБУЗ ТО «Областная инфекционная клиническая больница» (Тюмень).

### Из анамнеза

При поступлении состояние тяжелое. Высыпания звездчатые, геморрагического характера до 3–4 см в диаметре на лице, туловище, ягодицах, в паховых складках, нижних конечностях. Неврологической симптоматики не выявлено. Получал терапию по поводу менингококковой инфекции, менингококкемии, септического шока 3, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (цефтриаксон по 100 мг/кг/сут в течение первых суток, затем смена на меропенем в дозе 90 мг/кг в течение 14 сут). Состояние ребенка в первые сутки пребывания в стационаре прогрессивно ухудшалось, переведен на искусственную вентиляцию легких. Учитывая большую площадь поражения кожного покрова (65–70%), ДВС-синдром, поражение почек (анурия,

гиперкалиемию, пятикратное увеличение уровня креатинина), была проведена гемоультрафильтрация. После стабилизации состояния на 5-е сут больной переведен в ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» (Тюмень). При бактериологическом исследовании крови выявлена *N. meningitidis*, чувствительная к меропенему, цефотаксиму. Из анамнеза жизни известно, что беременность протекала без особенностей, на учете у узких специалистов ребенок не состоял, вакцинировался по месту жительства. От менингококковой инфекции привит не был. Установлено, что у брата больного (проживают совместно) имелись признаки острого респираторного заболевания (ринорея, затрудненное носовое дыхание).

На 15-е сут заболевания с учетом площади поражения кожного покрова, формирования глубоких некрозов в области крупных суставов, ягодич, дистальных фаланг пальцев верхних и нижних конечностей, признаков нарастающей интоксикации (тахикардия, лихорадка с ознобом, нейтрофильный лейкоцитоз) выполнено оперативное вмешательство. Площадь некротизированной кожи, эквивалентная ожоговым ранам, составляла около 30%, была представлена сформированным, местами формировавшимся струпом. На кистях и стопах мумификация концевых фаланг пальцев без четкой демаркации, некроз тканей правой стопы выше уровня 5-го плюснефалангового сустава. Острым путем рассечен струп, а также иссечен на площади около 15%. Ткани под струпом (клетчатка, фасции, мышцы) тусклые, ишемизированы, кровоточивость скудная. После операции ребенок переведен в палату интенсивной терапии ожогового отделения. Пациенту выполнялись некрэктомии с дальнейшей аутодермопластикой, всего проведено 5 операций. У ребенка сформировался некроз берцовых костей (обеих лодыжек), справа некроз костей предплюсны и плюсны с обнажением полости голеностопного сустава, аналогичная картина голеностопного сустава слева, некроз ахиллова сухожилия. Надколенники нежизнеспособные, некротизированы собственные связки надколенника. Слева иссечен надколенник со вскрытием в полость коленного сустава слева. В области локтевых суставов явных некрозов нет, однако отмечается выделение синовиальной жидкости из ран. Несмотря на обширные костные поражения правого голеностопного сустава и стопы, от ампутации решено воздержаться, продолжены этапные некрэктомии с последующей аутодермопластикой.

#### **Исходы и прогноз**

Ребенок провел в стационаре 134 койко-дня, получал посиндромную терапию, а также хирургическое лечение в условиях ожогового отделения с диагнозом «Сухая гангрена пальцев кистей и стоп». Обширные некрозы кожи туловища и конечностей на площади 30%, целлюлит, фасцит, миозит, остеомиелит костей обеих лодыжек голеностопных суставов, костей плюсны и предплюсны правой стопы, надколенников. После выписки из Областной клинической больницы № 1 ребенок был неоднократно

консультирован специалистами ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган). Принято решение вести ребенка консервативно и воздержаться от реконструктивных мероприятий до полного разрешения воспалительного процесса в костной ткани. Иммунологом рекомендована терапия внутривенным иммуноглобулином из расчета 1 г/кг, ежемесячно. На фоне длительной (6 мес) иммунозаместительной терапии отмечались уменьшение отделяемого из свища, эпителизация раны.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Заболеваемость менингококковой инфекцией в Тюменской области и ЯНАО составляет менее 2 на 100 тыс. населения и свидетельствует об эпидемиологическом благополучии этих территорий. Вместе с тем установлено, что более 2/3 случаев инфекции диагностируют у детей. В этих условиях использование эффективных и безопасных вакцин является единственным рациональным подходом к борьбе с распространением менингококковой инфекции, в том числе в группах риска. Возможности региональных программ по иммунизации против менингококковой инфекции предусматривают индивидуальные стратегии регионов с учетом эпидемиологической ситуации.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

**О. А. Рычкова** — чтение лекций с участием компании «Санофи».

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

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

**Olga A. Richkova** — lecturing in partnership with Sanofi company.

Other authors of the article confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

#### **ORCID**

**О. А. Рычкова**

<https://orcid.org/0000-0002-2566-5370>

**К. П. Кузьмичева**

<https://orcid.org/0000-0003-2014-4709>

**М. М. Шешегова**

<https://orcid.org/0000-0002-8669-2567>

**Л. В. Ханипова**

<https://orcid.org/0000-0002-8795-4186>

**Д. Д. Бекина**

<https://orcid.org/0000-0001-7827-2469>

**Л. А. Нечепуренко**

<https://orcid.org/0000-0003-1122-3624>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ртищев А.Ю., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е., Выхристюк О.Ф. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей // *Трудный пациент*. — 2017. — Т. 15. — № 1–2. — С. 53–58. [Rtishchev AYu, Koltunov IE, Petraykina EE, Vykhristyuk OF. Modern opportunities and prospects of vaccination against meningococcal disease in children. *Trudnyj pacient*. 2017;15(1-2):53–58. (In Russ).]
2. Скрипченко Н.В. Егорова Е.С., Шевченко К.О., и др. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 5. — С. 31–34. [Skripchenko NV, Yegorova YeS, Shevchenko KO, et al. Analysis and lessons of the fatal outcomes of meningococcal infection in children. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2009;(5):31–34. (In Russ).]
3. Фисталь Э.Я., Солошенко В.В., Носенко В.М., и др. Клинический случай менингококкемии у ребенка, осложнившейся обширным некрозом кожи // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 1. — С. 150–152. [Fistal EYa, Soloshenko VV, Nosenko VM, et al. Clinical case of meningococemia in a child complicated by extensive skin necrosis. *Zdorov'e rebenka*. 2014;(1):150–152. (In Russ).]
4. Факты о менингококковой инфекции для международного дня борьбы с менингитом [интернет]. 2020. [Facts about meningococcal infection for the international meningitis day [Internet]. 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://www.comomeningitis.org/world-meningitis-day>. Ссылка активна на 05.03.2020.
5. Buysse C, Raat H, Hazelzet J, et al. Long-term health-related quality of life in survivors of meningococcal septic shock in childhood and their parents. *Quality of Life Research*. 2007;16(10):1567–1576. doi: 10.1007/s11136-007-9271-8.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2017. — 21 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK et al. *Immunoprofilaktika meningokokkovoy infektsii u detey*. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Moscow; 2017. 21 p. (In Russ).]
7. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. Менингококковая инфекция. Современные представления о возбудителе, эпидемиологии, патогенезе и диагностике. Сообщение 1 // *Биопрепараты: профилактика, диагностика, лечение*. — 2014. — № 3. — С. 4–10. [Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI. Meningococcal infection. Modern insight into epidemiology, pathogenesis, diagnosis and causative agent. *Biopreparaty: profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2014;(3):4–10. (In Russ).]
8. Рычкова О.А. Возрастные аспекты иммунопатогенеза генерализованных форм менингококковой инфекции у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Тюмень, 2010. — 38 с. [Rychkova OA. *Vozrastnyye aspekty immunopatogeneza generalizovannykh form meningokokkovoy infektsii u detey*. [dissertation abstract] Tyumen'; 2010. 38 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004608239>. Ссылка активна на 05.03.2020.
9. Платонов А.Е., Харит С.М., Платонова О.В. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2009. — № 5. — С. 32–46. [Platonov AE, Kharit SM, Platonova OV. Vaccine Prevention of Meningococcal infection in the world and in Russia. *Epidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2009;(5):32–46. (In Russ).]
10. Информационно-аналитический обзор российского референс-центра по мониторингу за МИ и ГБМ Федеральной службы Роспотребнадзора РФ. *Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в РФ 2018 г.* — М., 2019. [Information and analytical review of the Russian reference center for monitoring MI and GBM of the Federal service of Rosпотребнадзор of the Russian Federation. *Meningokokkovaya infektsiya i gnoynnye bakterial'nyye meningity v RF 2018 g*. Moscow; 2019. (In Russ).]
11. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 г.». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 g.». Moscow: Federal service for supervision of consumer protection and human welfare; 2016. (In Russ).]
12. *Международные медико-санитарные правила (2005 г.)*. 2-е изд. — Женева: ВОЗ, 2008. [WHO Library Cataloguing in Publication Data *International health regulations (2005)*. 2nd ed. IHR; 2005. (In Russ).]
13. Санитарные правила СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации». [Sanitarnyye pravila SP 3.4.2318-08 «Sanitarnaya okhrana territorii Rossiyskoy Federatsii». (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902094693>. Ссылка активна на 15.03.2020.
14. Сведения об инфекционных заболеваниях за январь-ноябрь 2019 г. [интернет]. [Svedeniya ob infektsionnykh zabo-levaniyakh za yanvar'-noyabr' 2019 g. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevaniy?territory=45000000>. Ссылка активна на 20.01.2020.
15. Постановление Главного государственного санитарного врача ЯНАО № 11 от 23.11.2015 «О мерах по профилактике менингококковой инфекции и бактериальных менингитов на территории Ямало-Ненецкого автономного округа». [Decree of the Chief state sanitary doctor of the Yamalo-Nenets Autonomous district № 11 “O merakh po profilaktike meningokokkovoy infektsii i bakterial'nykh meningitov na territorii Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga”, dated 23.11.2015. (In Russ).]
16. Приказ Департамента здравоохранения Тюменской области и Управления Роспотребнадзора по Тюменской области от 19 марта 2018 г. «Об утверждении регионального календаря прививок Тюменской области». [Order Of the Department of health of the Tyumen region and the Department of Rosпотребнадзор for the Tyumen region «Ob utverzhdanii regional'nogo kalendarya privivok Tyumenskoy oblasti”, dated 2018 March 19. (In Russ).]
17. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 g.». Moscow: Federal service for supervision of consumer protection and human welfare; 2018. (In Russ).]

# РЕЗОЛЮЦИЯ XXII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 21–23 февраля 2020 года, г. Москва

В ходе заседаний XXII Конгресса педиатров России с участием более 9000 педиатров, организаторов детского здравоохранения, ученых, обсуждались наиболее актуальные проблемы охраны здоровья детей.

Решения, принятые по результатам работы Конгресса, нашли свое отражение в следующей резолюции.

1. Просить **Государственную Думу Российской Федерации и Министерство здравоохранения Российской Федерации:**

- 1.1. Разработать и принять закон «Об охране здоровья детей», предусмотрев в нем действенные меры государства по защите жизни и здоровья детей, а также условия, гарантирующие гармоничное психическое, репродуктивное и физическое развитие ребенка.
- 1.2. Внести изменения в Федеральный закон от 17.09.1988 № 157-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», предусмотрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или рекомендующих необоснованный отвод от прививок).
- 1.3. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. 27.12.2019), предусмотрев в нем создание дополнительных условий для проведения клинических исследований лекарственных препаратов для детей.

2. Просить **Правительство Российской Федерации:**

- 2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения.
- 2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунологические (в том числе комбинированные вакцины), а также специальных лекарственных форм для детей, в том числе в период новорожденности (витамин К и др.).
- 2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатели смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения, уровень фактической

привитости детского населения от вакцино-предотвратимых болезней, а также уровень заболеваемости от вакцинопредотвратимых инфекционных болезней среди детей.

- 2.4. Восстановить в здравоохранении вертикаль управления, обеспечив тем самым единые подходы в развитии здравоохранения и равные права детей на получение высококвалифицированной медицинской помощи, независимо от региона проживания.
- 2.5. В целях решения проблемы повышения укомплектованности медицинскими кадрами педиатрической службы навести порядок в оплате труда медицинских кадров всех категорий. Внедрить справедливый принцип: за равный труд — равная заработная плата, не зависящая от уровня развития региона.

3. Просить **Министерство здравоохранения Российской Федерации:**

- 3.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации: расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных ротавирусом, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, гепатита А, менингококком, гемофильной палочкой типа *b* (для всей когорты новорожденных), дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрасте, а также прописать в нем значимую роль многокомпонентных вакцин (5 и более) и иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.
- 3.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам:
  - 3.2.1. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением разработать и принять программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам реабилитационной помощи.
  - 3.2.2. Укомплектовать учреждения медицинской реабилитации современным реабилитационным оборудованием.

- 3.2.3. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».
- 3.3. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста аллерголога-иммунолога, главного внештатного детского специалиста дерматолога, главного внештатного детского специалиста гинеколога; привести в соответствие перечень главных внештатных специалистов и номенклатуру специальностей в детском здравоохранении, гармонизировав их с уровнем заболеваемости детей.
- 3.4. В связи с широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих интенсивное использование эстрогенов в период подготовки с целью стимуляции овуляции, внести в статистическую форму № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма № 32 (годовая))», утвержденную приказом Росстата от 27.11.2015 (ред. 24.12.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации статистического наблюдения в сфере здравоохранения», отдельную отчетность по беременностям, наступившим естественным путем и с использованием ВРТ. Кроме этого, ввести графу «кратность проведенных процедур» с указанием исхода предыдущих.
4. Просить **Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральный фонд обязательного медицинского страхования:**
- 4.1. В целях дальнейшего развития стационарозамещающих технологий пересмотреть тарифы финансирования пребывания детей в дневных стационарах и привести их в соответствие с фактическими затратами.
- 4.2. Предоставить детям право получать медицинскую помощь в любом федеральном учреждении в соответствии с профилем заболевания.
- 4.3. При составлении стандартов и протоколов лечения пациентов учитывать не только основную, но и коморбидную патологию, расширив финансирование на лечение сложных пациентов.
5. Просить **Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство науки и высшего образования, Академию наук Российской Федерации:**
- 5.1. Увеличить финансирование научных исследований, направленных на выполнение национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Наука», обратив особое внимание на проведение фундаментальных и поисковых научных работ по профилактике инвалидности детей и по теме инфекционных болезней.
- 5.2. Продолжить совершенствование педиатрического образования и подготовки научных кадров по педиатрии, актуализировав федеральные государственные образовательные и профессиональные стандарты педиатров и детских специалистов.
- 5.3. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, имеющим urgentную актуальность (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не входящих в государственное задание по науке текущего года.
6. Просить **Министерство просвещения Российской Федерации:**
- 6.1. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся.
- 6.2. Продолжить работу по созданию школ здоровья, предусмотрев в них создание условий для сохранения и укрепления здоровья учащихся.
7. Рекомендовать **органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:**
- 7.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.
- 7.2. Принять меры по развитию в регионе реабилитационной помощи детям.
- 7.3. Провести работу по совершенствованию сестринской службы. Ввести в структуру органов управления здравоохранением должность главного специалиста по сестринскому делу.
8. Поручить **Президенту и Наблюдательному совету Союза педиатров России:**
- 8.1. Использовать интернет-ресурсы Союза педиатров России:
- открыть на сайте Союза педиатров России раздел для вопросов, связанных со страховой медициной, активно вовлекая в ответы компетентных экспертов;
  - проводить регулярные онлайн-опросы педиатров и детских медицинских сестер страны по вопросам, связанным с модернизацией здравоохранения.
- 8.2. Разработать концепцию закона «Об охране здоровья детей» и направить ее для обсуждения в региональные отделения Союза педиатров России для дальнейшего утверждения региональными органами законодательной власти субъектов РФ.



# Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

## Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2020 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2020». Посвящается 85-летию со дня рождения проф. И.М. Воронцова	28–29 февраля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	26–27 марта	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: <a href="mailto:kemcard@yandex.ru">kemcard@yandex.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 марта	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: <a href="mailto:rychkova.nc@gmail.com">rychkova.nc@gmail.com</a>
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	9 апреля	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
Республиканская научно-практическая конференция «Избранные вопросы детской гастроэнтерологии»	16 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение	Ижевск	Вихарева Елена Геннадьевна: <a href="mailto:avihareva@yandex.ru">avihareva@yandex.ru</a>
XIV Всероссийский форум «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний»	24–25 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 апреля	Региональное отделение в Республике Северная Осетия-Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: <a href="mailto:23510krok@mail.ru">23510krok@mail.ru</a>
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	17 мая	Башкирское республиканское отделение	Стерлитамак	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
VI Междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы врачебной практики. Марьямоль» (симпозиум «Современные аспекты педиатрии и неонатологии»)	6 июня	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: <a href="mailto:kemcard@yandex.ru">kemcard@yandex.ru</a>

Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	18–19 июня	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балькова Лариса Александровна: <a href="mailto:larisabalykova@yandex.ru">larisabalykova@yandex.ru</a>
V Всероссийский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2020»	19–20 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Костромское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Кострома	Мавренкова Анна Николаевна: <a href="mailto:DetOtdel@mail.dzo-kostroma.ru">DetOtdel@mail.dzo-kostroma.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Калининградское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Калининград	Шуляк Галина Алексеевна: <a href="mailto:sekretar_terem@mail.ru">sekretar_terem@mail.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	II полугодие	Курское региональное отделение	Курск	Горяинова Ирина Леонидовна: <a href="mailto:komzdrav@kursk.ru">komzdrav@kursk.ru</a>
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Сентябрь	Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Новик Геннадий Айзикович: <a href="mailto:ga_novik@mail.ru">ga_novik@mail.ru</a>
XII Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	25–26 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
I Всероссийский форум с международным участием «Антибиотикорезистентность — актуальная проблема педиатрии XXI века»	9–10 октября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	16–17 октября	Региональное отделение в Республике Татарстан	Казань	Мальцев Станислав Викторович: <a href="mailto:maltc@mail.ru">maltc@mail.ru</a>
IV Научно-практическая конференция «Заболевания органов дыхания. Актуальные вопросы. Современные решения»	30 октября	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: <a href="mailto:kemcard@yandex.ru">kemcard@yandex.ru</a>
XV Российский форум «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии»	6–7 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Школа педиатра: орфанные заболевания	7 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
Республиканская образовательная научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	25 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: <a href="mailto:fock20051@mail.ru">fock20051@mail.ru</a>
XII Всероссийская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	11–12 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: <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, офис 2–8. 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
Кассир	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) _____
	Форма №ПД-4
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
Кассир	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) _____
	Форма №ПД-4

## 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

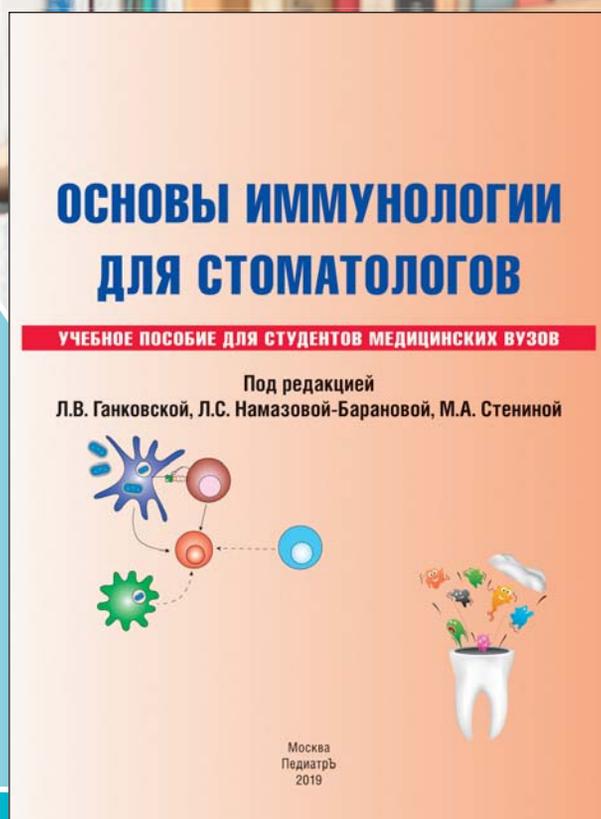
Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте [sales@spr-journal.ru](mailto:sales@spr-journal.ru)

**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.



## 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»

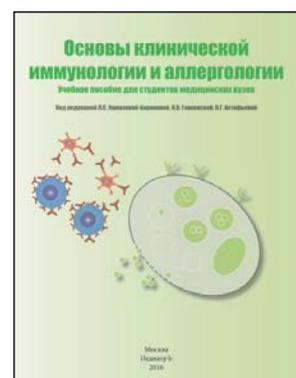
**E-mail:** sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27. Вильма Саакян

## 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»



### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ

**Авторы:** А.В. Пашков, И.В. Наумова, И.В. Зеленкова

В брошюре представлен обзор наиболее востребованных методов исследования слуха у детей. Последовательность описания методик соотносится с возрастом ребенка начиная с периода новорожденности. Первый раздел посвящен вопросу аудиологического неонатального скрининга. Также приведены другие актуальные аудиологические методы, позволяющие получать информацию о состоянии органа слуха и слухового анализатора и применять полученные данные для лечения и слухоречевой реабилитации детей с тугоухостью. В заключительных разделах описаны субъективные аудио-логические тесты. Методика тональной пороговой аудиометрии является базовым тестом для оценки слуховой функции. Описанные речевые тесты позволяют оценивать коммуникативные навыки и показывать эффективность проведенного слухопротезирования или кохлеарной имплантации с последующей слухоречевой реабилитацией пациента.

Брошюра предназначена для врачей сурдологов-оториноларингологов, отоларингологов, неонатологов и педиатров, а также для студентов медицинских вузов и ординаторов.

## Серия «Болезни детского возраста от А до Я». Основана в 2012 году.



### 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.