



Союз
педиатров
России

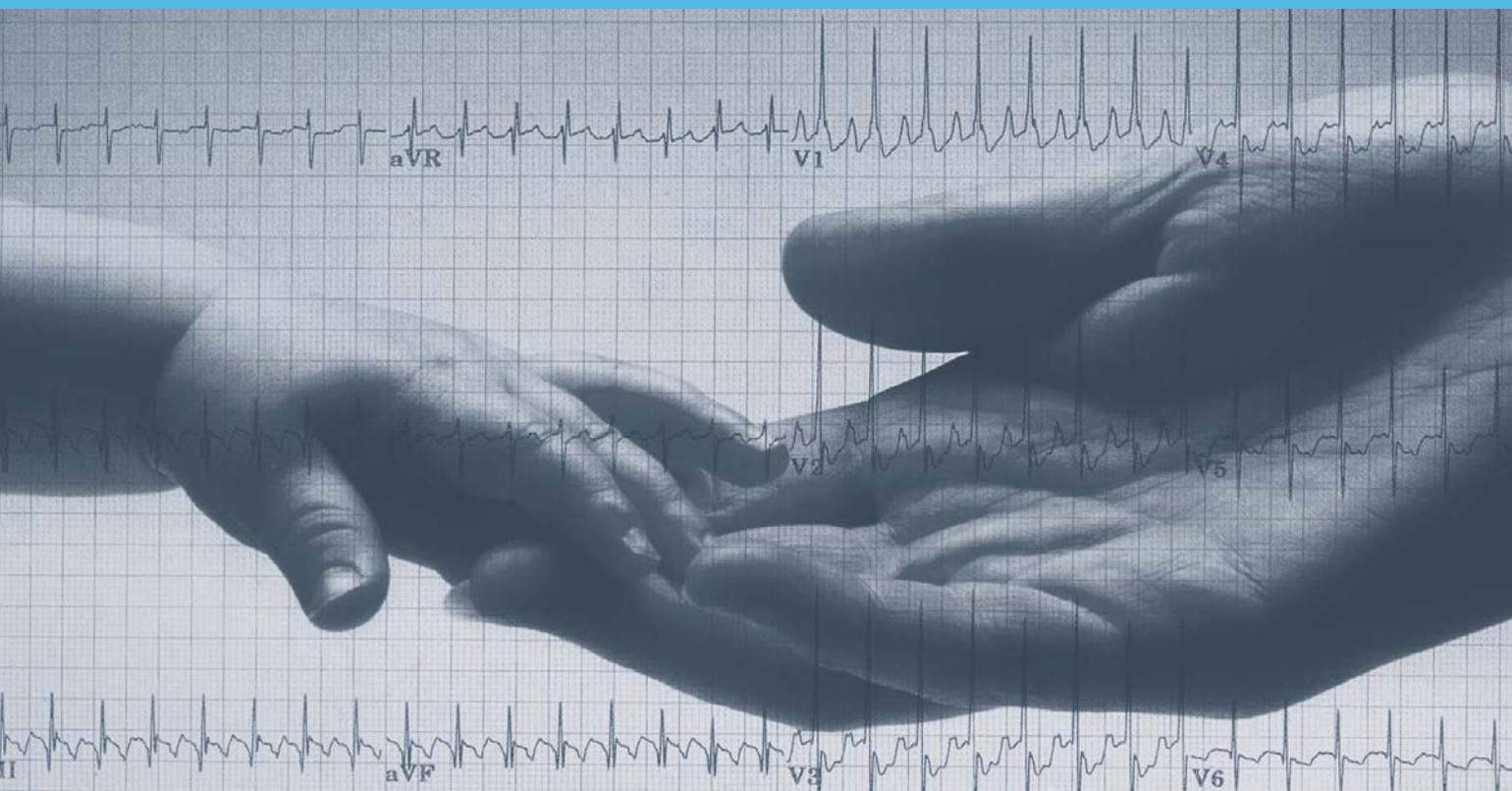
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2020 / том 19 / № 3



Online версия журнала
www.pediatr-russia.ru 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



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., redactorspr@spr-journal.ru

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., академ. 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. академ. РАН

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., академ. 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., академ. 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 «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.06.2020. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2020 / ТОМ 19 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 184 А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Н.В. Устинова
СОСТОЯНИЕ И ЗАДАЧИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 190 Е.И. Алексеева, Д.Д. Ванькова, Т.М. Дворяковская, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.В. Мамутова, А.М. Чомахидзе, Т.В. Радыгина, И.В. Зубкова, Н.Е. Ткаченко, А.Н. Фетисова, О.Л. Ломакина, Я.О. Орлова, М.К. Курдуп, М.С. Готье, Е.А. Крехова, М.Ш. Шингарова, О.П. Галкина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ АДСОРБИРОВАННОЙ 13-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ТОЦИЛИЗУМАБ ИЛИ КАНАКИНУМАБ): ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 200 О.В. Жогова, С.В. Ивановский, Н.В. Лагунова, А.В. Тумакова, М.М. Костик
ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ У ПАЦИЕНТОВ КРЫМСКО-ТАТАРСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 207 Н.Е. Гималдинова, Е.Н. Игнатьева, О.В. Воробьева, Л.А. Любовцева
ВРОЖДЕННАЯ АНОМАЛИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВНУТРИУТРОБНЫМ КОИНФИЦИРОВАНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ И ТОКСОПЛАЗМОЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 214 Т.П. Макарова, Х.М. Вахитов, Д.Р. Сабилова, Д.И. Садыкова, Л.Р. Хуснутдинова, Н.Н. Фирсова, А.А. Кучерявая
ЭВОЛЮЦИЯ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 220 И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти
ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА КАК МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ КОНЦЕПЦИИ «ПЕРВЫХ 1000 ДНЕЙ»
- 228 Р.К. Раупов, М.М. Костик
ЮВЕНИЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ. ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ
- 235 О.Б. Тамразова, С.П. Селезнёв, А.В. Тамразова
ЗНАЧЕНИЕ «МАЛЫХ» ПРИЗНАКОВ В ДИАГНОСТИКЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

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

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD,
vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

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
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which are
to publish the results
of doctorate theses. The journal is
indexed in Scopus.**

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), 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.

Khariit 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 at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny
proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com,
info@bukivedi.com.
Signed for printing 30/06/2020.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2020 / V. 19 / № 3

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 184 Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitskiy, Nataliya V. Ustinova
STATE AND AIMS OF ENHANCEMENT OF HEALTH AND SOCIAL CARE FOR CHILD POPULATION

ORIGINAL ARTICLE

- 190 Ekaterina I. Alexeeva, Dariya D. Vankova, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Ksenia B. Isaeva, Rina V. Denisova, Anna V. Mamutova, Aleksandra M. Chomakhidze, Tatyana V. Radygina, Irina V. Zubkova, Natalia E. Tkachenko, Anna N. Fetisova, Olga L. Lomakina, Yanina O. Orlova, Mariya K. Kurdup, Marina S. Gautier, Elizaveta A. Krekhova, Meyri S. Shingarova, Olga P. Galkina
EFFICACY OF PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE CONJUGATE VACCINE (13-VALENT, ADSORBED) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS TREATED WITH GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGIC DRUGS (TOCILIZUMAB OR CANAKINUMAB): PROSPECTIVE COHORT STUDY
- 200 Olga V. Zhogova, Sergey V. Ivanovskiy, Natalya V. Lagunova, Anastasia V. Tumakova, Mikhail M. Kostik
THE CLINICAL COURSE AND OUTCOMES OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN CRIMEAN TATAR PATIENTS: PRELIMINARY RESULTS OF CASE SERIES

CLINICAL OBSERVATION

- 207 Natalia E. Gimaldinova, Yevgenia N. Ignatieva, Olga V. Vorobyova, Lyubov A. Lyubovtseva
CONGENITAL ANOMALY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM ASSOCIATED WITH ANTENATAL COINFECTION WITH CYTOMEGALOVIRUS AND TOXOPLASMA: CLINICAL CASE
- 214 Tamara P. Makarova, Khakim M. Vakhitov, Dina R. Sabirova, Dinara I. Sadykova, Liliya R. Khusnutdinova, Natalya N. Firsova, Anna A. Kucheryavaya
EVOLUTION OF MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE IN 7 YEARS OLD CHILD: CLINICAL CASE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 220 Irina A. Belyaeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Tatiana V. Turti
SUPPLEMENTAL FEEDING AS PREVENTIVE MEASURE FOR OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN WITH REGARD TO THE CONCEPT OF FIRST 1000 DAYS
- 228 Rinat K. Raupov, Mikhail M. Kostik
JUVENILE LOCALIZED SCLERODERMA. QUESTIONS OF TREATMENT
- 235 Olga B. Tamrazova, Sergey P. Seleznev, Anait V. Tamrazova
THE ROLE OF MINOR SIGNS IN ATOPIC DERMATITIS DIAGNOSTICS



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

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 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 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, гипохолестеринемия, 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, гипохолестеринемия, 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



RU/ACSTE/1812/0055

МЕНАКТРА

Защита с широким охватом серогрупп менингококка*1

Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста¹

Снижение частоты носительства в популяции и формирование коллективного иммунитета²

Современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с 15-летним опытом клинического применения в мире³

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 риска⁴**

К ГРУППАМ РИСКА ПО НИ ОТНОСЯТСЯ:⁵



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 профилу «инфекционные болезни», работники промышленных предприятий и вахтовые работники)

- Около 15 лет используется в мире⁶
- Зарегистрирована в более чем **70-ти странах⁶**
- Включена в календари в 35 странах мира (в том числе в США, Канаде, Италии, Испании, Швейцарии, Англии, Греции)⁷



- Произведено более 100 миллионов доз⁶
- Удобная полностью жидкая форма позволяет **минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции⁸**



- 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

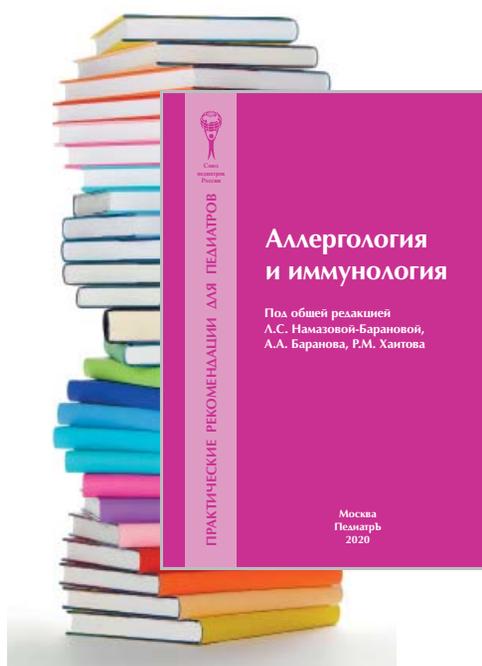
Аллергология и иммунология. Практические рекомендации для педиатров

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

М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 512 с.

Ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей подготовлены рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы и вакцинации, в основу которых положены принципы доказательной медицины. Рассматриваются вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы; особое внимание уделено алгоритму действий врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее проблемной категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей — педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов, врачей общей практики, студентов медицинских вузов.



EAU THERMALE
Avène

успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

Успокаивающий концентрат

при сухости кожи,
сопровождающейся кожным зудом

SOS
средство

НОВИНКА



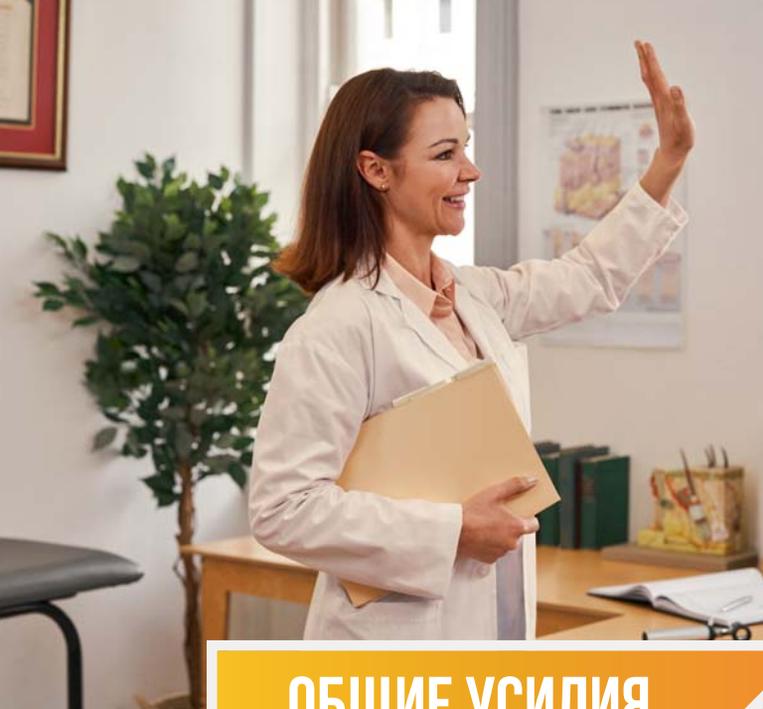
**НЕМЕДЛЕННОЕ
СНИЖЕНИЕ ЗУДА**
-69%*

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Avène
PARIS

Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

* Самостоятельная оценка Pierre Fabre с использованием аналоговой шкалы при участии 68 пациентов с атопическим дерматитом и (или) локализованными зонами с сухой кожей и зудом. Оценка интенсивности зуда сразу же после нанесения Успокаивающего концентрата.



ОБЩИЕ УСИЛИЯ



ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ — ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ **БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ** ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО **АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА** СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ*^{1,2}

- **Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе atopического дерматита²**
- **Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием**³⁻⁴**
- **Благоприятный профиль безопасности: частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо⁴⁻⁵**

*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению¹.

**39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0,0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0,0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале⁴.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. 2. Gandhi NA, et al, Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50. 3. Simpson EL et al, N Engl J Med, 2016; 375(24): 2335–2348. 4. Blauvelt A et al, Lancet, 2017; 389: 2287–2303. 5. Han Y, Chen Y et al, J Allergy Clin Immunol, 2017 Sep;140(3):888–891.

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: atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой 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 ежедневно. 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.



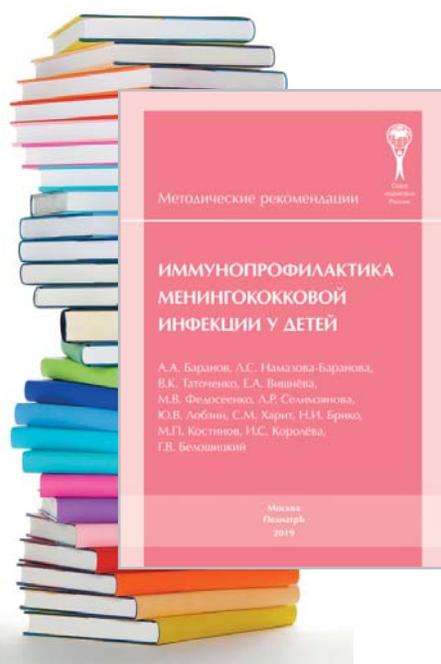
ИММУНОПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.

Методические рекомендации

Авторы: А.А.Баранов, Л.С. Намазова-Баранова,
В.К. Таточенко и др.

2-е издание, переработанное и дополнено.

Методические рекомендации освещают вопросы иммунопрофилактики менингококковой инфекции у детей. Менингококковая инфекция, обусловленная *Neisseria meningitidis*, остается одной из важнейших причин инвалидности и смертности пациентов всех возрастов от вакциноуправляемых болезней. В настоящем издании представлена ключевая информация о возбудителе, способах его распространения, основных клинических проявлениях заболеваний, вызванных *N. meningitidis*, полностью раскрыты особенности и схемы наиболее эффективного метода профилактики менингококковой инфекции — иммунизации. В рекомендациях подробно представлена характеристика вакцин, зарегистрированных на территории Российской Федерации, рассмотрены общие принципы вакцинации детей, включая пациентов с хронической патологией. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики менингококковой инфекции как среди здоровых, так и пациентов с сопутствующими нозологиями. Методические рекомендации предназначены практикующим педиатрам, аллергологам-иммунологам, инфекционистам, врачам общей практики, а также студентам медицинских вузов.



ПЕРВЫЙ ВЫБОР

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

Гипоаллергенные продукты «ФруитоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

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

ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



*Первый выбор для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФруитоНяня». Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД в 2011, 2013, 2016, 2018 гг., исследование прошли 20 продуктов прикорма «ФруитоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из черносливки, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша рисовая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, каша гречневая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша гречневая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, сок из яблок прямого отжима, сок из яблок и груш прямого отжима, сок из яблок и слив прямого отжима, сок из яблок и черной смородины прямого отжима, пюре из кабачков. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФруитоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. На правах рекламы.



ОТСКАНИРУЙ

РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

ТУГОПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА¹



БЕЗ
ОТЕКА



БЕЗ
ВОСПАЛЕНИЯ



БЕЗ
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I³

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

РАСШИФРУЙ КОД МПС



ТУГОПОДВИЖНОСТЬ
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
СИМПТОМЫ

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

В СЛУЧАЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА МПС I ТИПА
НАПРАВЬТЕ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ГЕНЕТИКУ⁶

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

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

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 CRM₁₉₇ 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 внутрисуставно 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.



DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2112>А.А. Баранов¹, В.Ю. Альбицкий¹, Н.В. Устинова^{1, 2}¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация

Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: albicky1941@yandex.ru

Статья поступила: 25.05.2020, принята к печати: 19.06.2020

В статье обсуждаются основные этапы развития медико-социальной помощи детскому населению в Российской Федерации. Обозначены основные законодательные, нормативные и правовые акты, регулирующие оказание медицинской помощи данного вида. Предложены две региональные организационные модели медико-социальной помощи детскому населению, показавшие свою эффективность. Перечислены основные барьеры на пути формирования системного подхода к организации медико-социальной помощи детям в России, а также представлены основные направления ее развития и ближайшие перспективы, связанные с реализацией программных мероприятий, проводящихся в рамках Десятилетия детства.

Ключевые слова: медико-социальная помощь, дети в трудной жизненной ситуации, организационная модель**Для цитирования:** Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 184–189. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2112

ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальные проблемы, по возникновению которых наиболее уязвимой является неблагополучная часть жителей страны, для своего решения требуют комплексного подхода в социально ориентированном государстве. Прежде всего данный посыл касается детского контингента населения. Развитие научно обоснованной системы медико-социального сопровождения детей в Российской Федерации (РФ) остается важнейшей задачей в сфере медицинского обеспечения. Ее актуальность заметно обострилась в связи с эпидемией

коронавируса, ухудшением социально-экономического положения населения, а значит, и детей.

В статье обсуждаются основные векторы развития медико-социальной помощи (МСП) детскому населению в РФ.

СТАНОВЛЕНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Можно обоснованно предположить, что ее актуальность в стране может заметно обостриться из-за ухудшения социально-экономического положения населения,

Alexander A. Baranov¹, Valery Yu. Albitskiy¹, Nataliya V. Ustinova^{1, 2}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation² Sukharevskaya Research and Practical Center of Mental Well-Being of Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation

State and Aims of Enhancement of Health and Social Care for Child Population

The article discusses the major steps in development of health and social care for the child population in Russian Federation. Principal legislative and regulatory acts covering the medical care provision are specified. Two regional organizational models of health and social care for the child population were presented, they have shown their effectiveness. Principle problems for the development of systematic approach to the organization of health and social care for children in Russia are listed. Moreover, main directions for its development and nearest prospects associated with the implementation of program activities carried out within the framework of the Decade of Childhood.

Key words: health and social care, deprived children, organizational model**For citation:** Baranov Alexander A., Albitskiy Valery Yu., Ustinova Nataliya V. State and Aims of Enhancement of Health and Social Care for Child Population. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 184–189. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2112

в том числе и по причине разразившейся пандемии COVID-19 [1, 2].

Начало системному подходу к созданию МСП детям и подросткам положил Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 мая 1999 г. N 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста», где впервые были регламентированы введение и организация отделений МСП в детской поликлинике [3]. Отделение создавалось для выявления факторов индивидуального и семейного медико-социального риска, осуществления психологической помощи, гигиенического воспитания, сохранения репродуктивного здоровья, оказания правовой помощи.

Появление указанного документа было закономерным ответом на вызовы времени. Резкий рост у населения в 90-е гг. XX в. в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса проблем социального характера сверхнегативно сказался на состоянии здоровья детей, прежде всего в семьях социального неблагополучия. С другой стороны, проведенные в конце XX столетия исследования убедительно показали необходимость создания организационных основ медико-социального сопровождения детей высокого социального риска [4, 5].

Важным шагом в данном направлении стало предложение, сделанное руководителем Научного центра здоровья детей РАМН академиком А.А. Барановым: передать в первичное звено педиатрической службы детей подросткового возраста (15–17 лет). О необходимости такого решения свидетельствовали следующие аргументы. В реалиях 90-х гг. подростки оказались наиболее уязвимым контингентом по негативному воздействию социальных факторов (употребление наркотиков, алкоголя, рост частоты инфекций, передающихся половым путем, самоубийств). Кроме того, возникла угроза сокращения числа педиатрических участков в связи с уменьшением численности детского населения ввиду низкого уровня рождаемости [6]. Учитывалось и то, что родители, особенно диспансерной группы детей, активно выступали против передачи их при исполнении возраста 15 лет во взрослую сеть из-за неудовлетворительного качества наблюдения в последней. После выхода Федерального закона РФ от 24 июня 1998 г. N 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» [7], когда на законодательном уровне впервые было дано определение понятию «дети в трудной жизненной ситуации» и тем самым декларировалось особое внимание охране здоровья социально незащищенной категории детского населения, необходимость организации в первичном звене детского здравоохранения службы медико-социального сопровождения детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, фактически стала неотвратимой.

Говоря о значении Приказа N 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста» [3], следует особо отметить, что представленные в нем основные правила деятельности детской поликлиники и функции специального отделения (кабинета) определили направления по оказанию МСП детскому населению в современной России. Согласно инструк-

ции (приложение № 2 Приказа) по организации работы отделения МСП, его главной целью являлась реализация медико-социальных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей и подростков, «их социальную и правовую защиту и поддержку, профилактику и снижение заболеваемости, формирование потребности в здоровом образе жизни». В инструкции были сформулированы приоритетные задачи и функции отделения МСП: медико-социальный патронаж семей, выявление в них лиц, имеющих факторы социального риска и нуждающихся в медико-социальной защите и поддержке; оказание медико-психологической помощи на основе индивидуального подхода с учетом особенностей личности; оказание индивидуальной или опосредованной социально-правовой помощи детям, подросткам, семье по защите их прав и законных интересов в соответствии с действующим законодательством.

В упомянутой инструкции также указано, что в штат отделения МСП могут быть включены следующие специалисты: психолог / медицинский психолог, врач-педиатр, врач-терапевт подростковый, социальный работник, юрисконсульт. Также могут привлекаться врачи: акушер-гинеколог, уролог, хирург или иной специалист. Здесь необходимо особо подчеркнуть: формулировка «**могут быть включены**» носила не директивный, а рекомендательный характер, следовательно, позволяла не выполнять данное требование.

С выходом в 1999 г. Приказа Минздрава России N 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста» [3] были даны теоретические предпосылки для выделения в составе детской поликлиники специализированной медико-социальной службы. Однако в нем не решалось главное — было не проведено штатно-кадровое и финансовое нормирование службы, не предложены методологические подходы к ее функционированию. В результате отсутствия директивного нормативного характера данного Приказа не была сформирована единая методическая основа работы отделений (кабинетов) МСП в детских поликлиниках, а создаваемые в ряде регионов страны службы имели как разную функциональную направленность, так и различный кадровый состав. В некоторых случаях произошла банальная замена наименований подразделений подростковой службы, существовавшей до перевода подростков в детскую амбулаторную сеть, в медико-социальную службу [8].

Медико-социальная помощь в России в XXI в.

Уже в XXI столетии право на существование в детской поликлинике отделений МСП было закреплено в Порядке оказания педиатрической помощи. Первоначально данный Порядок принимается Министерством здравоохранения и социального развития временно (Приказ от 23 января 2007 г. N 56 «Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники») [9]. А затем, следуя требованию статьи 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [10], он был введен в действие на постоянной основе (Приказ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» [11]).

В названных приказах устанавливается структура детской поликлиники, включающая отделение МСП. Поликлиника, кроме всего прочего, осуществляет следующие функции: медико-социальную и психологическую помощь детям и семьям, имеющим детей; организацию медико-социальной подготовки детей к поступлению в образовательные учреждения. В Правилах организации деятельности кабинета врача-педиатра участкового регламентируется обеспечение передачи информации о детях и семьях социального риска в отделение медико-социальной помощи детской поликлиники, органы опеки и попечительства. В Порядке оказания педиатрической помощи представлены рекомендуемые штатные нормативы персонала отделения медико-социальной помощи детской поликлиники (на 10 тыс. детского населения): врач-педиатр отделения — 2 ед., медицинская сестра — 2 ед., юриконсульт — 1 ед., социальный работник — 1 ед. Должность медицинского психолога вводят «в зависимости от объема работы», т.е. не рассматривают в качестве обязательной штатной единицы отделения. В то же время психологическая помощь ребенку и его семье является одной из главных задач отделения, а в отсутствие специалиста-психолога эта задача не может быть выполнена.

Важным документом по организации МСП детскому населению стал Указ Президента РФ от 01 июня 2012 г. N 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» [12], который говорит о необходимости разработки и внедрения эффективных форм медико-социального сопровождения детей и подростков.

К нормативно-правовым документам последнего времени, касающимся оказания МСП детям, относятся:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 февраля 2016 г. N 83н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием» [13], который ввел должность «Медицинская сестра медико-социальной помощи». При наличии среднего профессионального образования по одной из специальностей («Лечебное дело», «Акушерское дело», «Сестринское дело») медицинская сестра должна получить профессиональную переподготовку по специальности «Медико-социальная помощь» с последующим повышением квалификации 1 раз в 5 лет;
- Письмо Минздрава России от 25 мая 2017 г. N 15-2/10/2-3461 «О направлении методических рекомендаций «Организация трехуровневой системы медико-социальной помощи детям в трудной жизненной ситуации» [14];
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7.03.2018 № 92н «Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» [15]. В Приказе прописано, что поликлиника среди других функций проводит осуществление медико-социальной и психологической помощи детям и семьям, имеющим детей. Приводится стандарт оснащения кабинета МСП, в его штат вновь **рекомендуются по требованию** юриконсульт, социальный работник, медицинский психолог.

Региональные модели организации МСП детскому населению

Созданные в стране после появления названных нормативно-правовых документов единичные отделения МСП в детских поликлиниках при отсутствии стандартов и порядков ее оказания не могли удовлетворить потребности детского населения. Закономерным ответом на сложившееся положение стала разработка рядом территорий своих локальных организационных технологий медико-социального сопровождения детей и подростков. Из них **к наиболее научно обоснованным, доказавшим при использовании эффективность новациям** следует отнести: а) региональную модель организации МСП детям и подросткам (Республика Татарстан) [16–19]; б) модель организации работы отделения МСП детской поликлиники (г. Санкт-Петербург) [3, 8].

Разработка и апробация типовой региональной модели организации МСП детям осуществлялась в рамках мероприятий Рабочей группы № 3 «Здравоохранение, дружественное к детям, и здоровый образ жизни» (руководитель — А.А. Баранов) Координационного Совета при Президенте Российской Федерации по реализации «Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» [20]. Выполнение указанной задачи было возложено на отдел социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН и Министерство здравоохранения Республики Татарстан. Результатом ее выполнения стали поддержанные Союзом педиатров России методические рекомендации «Региональная модель организации медико-социальной помощи детям и подросткам (опыт Республики Татарстан)» (2014) [16]. Затем указанные рекомендации, согласованные после ряда правок с Министерством образования и науки РФ, были направлены Министерством здравоохранения РФ в регионы [14].

Региональная модель трехуровневой системы медико-социального сопровождения детей и их семей, находящаяся в трудной жизненной и/или социально опасной ситуации, предусматривает:

I уровень — кабинеты (отделения) МСП детских поликлиник, поликлинических отделений районных и городских больниц. Первый уровень подразумевает участие медицинских работников учреждений здравоохранения (детских поликлиник, приемных отделений стационаров, фельдшерско-акушерских пунктов, травматологических пунктов и др.). В их обязанности входит раннее выявление детей из групп медико-социального риска, инициирование межведомственного взаимодействия и оказание МСП;

II уровень — межмуниципальные отделения (центры) МСП детям (в центральных районных больницах, лечебно-профилактических учреждениях, консультативно-диагностических центрах), осуществляющие мультидисциплинарное сопровождение детского населения с участием специалистов медицинского профиля и экспертов по социальной работе — психологов, педагогов, юристов;

III уровень — региональный (республиканский, краевой, областной) центр медико-социального сопровождения детей и подростков, являющийся координирующим и организационно-методическим органом по МСП дет-

скому населению региона. Региональный центр МСП создают как подразделение детской республиканской (областной) клинической больницы.

В Санкт-Петербурге внедрена модель организации МСП детскому населению городского района, научно обоснованная кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета [8]. В городской поликлинике № 37 на базе входящей в нее на правах отделения детской поликлиники № 12 было создано **районное отделение МСП**. В представляемой модели чрезвычайно важной являлась и следующая инновация. Помимо отделения МСП, в детской поликлинике были организованы служба раннего вмешательства, подростковое отделение и детский мобильный центр здоровья. На уровне административного района такое организационное решение стало играть роль организационно-методического центра для кабинетов МСП, находящихся в структуре иных медицинских организаций района, оказывающих первичную медико-санитарную, в том числе специализированную помощь матерям и детям [8, 21, 22]. Также был разработан пакет локальных нормативных актов, обеспечивающих функционирование районного отделения МСП детям, включая положение о службе, набор должностных инструкций персонала, ряд учетных и отчетных форм деятельности, определены алгоритмы внутриволиколического и межведомственного взаимодействия субъектов социальной работы с детьми из групп социального риска.

Как подчеркнуто выше, ахиллесовой пятой в медико-социальном сопровождении детского населения является отсутствие стандартов и порядков оказания МСП. Однако пока они официально не утверждены, в качестве таковых можно использовать Порядок (правила) деятельности отделений МСП, предложенный авторами моделей МСП в Республике Татарстан и Петербурге. Примерный Порядок был опубликован в журнале «Вопросы современной педиатрии» [22].

Представленный базовый порядок деятельности ОМСП детской поликлиники позволяет организовать проведение медико-социального сопровождения детей и их семей начиная с момента рождения ребенка. Он обеспечивает, с одной стороны, своевременное выявление детей и подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, а с другой, — междисциплинарное и межсекторальное взаимодействие при подготовке и осуществлении индивидуальных программ МСП контингенту повышенного социального риска.

Перспективы дальнейшего развития системы МСП детям в Российской Федерации

В течение последнего десятилетия были проведены серьезные научные исследования как региональных форм медико-социальной помощи [19, 21], так и общих (системных) подходов к ее организации [23, 24]. Исследователи, анализируя федеральные правовые и нормативные документы, регулирующие деятельность отделений МСП, подчеркивают, что указанная структура является **легитимным** структурным подразделением детской поликлиники [17, 23, 25]. Однако в целом

эти документы **не регулируют формирование системы оказания МСП детскому населению в Российской Федерации**, ибо одним из основных факторов организации качественной и доступной медицинской помощи населению является наличие единых для всей территории страны порядков и стандартов оказания медицинской помощи при наиболее распространенных и социально значимых заболеваниях и патологических состояниях. Существующие же документы не отвечают данному требованию: в них не прописаны механизмы, технологии и алгоритмы функционирования отделения МСП, включая межведомственное взаимодействие, с помощью которого отделение может осуществлять эффективную медико-социальную деятельность. Таким образом, в качестве основного препятствующего фактора выступает недостаточное организационно-методическое сопровождение и прежде всего — **отсутствие порядка работы отделения МСП детской поликлиники**.

Отдельный, заслуживающий особого внимания вопрос — проблема **источников финансирования службы МСП**. Большинство отделений финансируют за счет средств бюджета здравоохранения в рамках существующей системы сметного финансирования. Для этого требуется определение нормативов финансовых затрат на содержание отделения и разрешение о включении указанных расходов в общую смету учреждения. В итоге решение, финансировать отделение или нет, принимает главный распорядитель кредитов. Как правило, это администрация муниципального образования. В описываемых условиях на поликлинику возлагают обязанность обосновать испрашиваемые из бюджета средства. Эти сложности приводят к тому, что поликлиникам проще вообще не организовывать отделение, чем прилагать усилия по обеспечению финансирования. Оптимальным, считают эксперты, было бы выделение МСП отдельной строкой в государственной и территориальных программах оказания бесплатной медицинской помощи в перечне ее видов, финансируемых за счет средств бюджетных ассигнований субъектов Российской Федерации [8]. Еще раз подчеркнем, что в настоящее время медико-социальные отделения детских поликлиник функционируют далеко не в каждом городе Российской Федерации, а там, где они были созданы, их деятельность не всегда может быть расценена как эффективная. Медицинский персонал и задействованные в работе отделения социальные работники и психологи в большинстве своем не обучены специфике медико-социального сопровождения детей в первичном звене. Серьезной задачей является организация эффективного межведомственного взаимодействия. Еще одна существенная проблема на пути к качественному медико-социальному сопровождению детей в первичном звене — это недостаточное нормативное, правовое и методическое обеспечение этой деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ позволяет прийти к выводу о том, что в России оказание МСП детскому населению в первичном звене детского здравоохранения **фактически не функционирует как система**.

Очевидно, что для охраны и улучшения здоровья детей и оказания им качественного медико-социального сопровождения необходимо совершенствовать:

- законодательную и нормативную правовую базу на федеральном и региональном уровнях;
- организацию медико-социальной работы по выявлению детей, находящихся в трудной жизненной ситуации;
- уровень специальной подготовки специалистов медицинского, педагогического и социального профиля на этапах до- и последилового образования, занимающихся медико-социальной помощью детям;
- межведомственное взаимодействие учреждений медицинского и немедицинского профиля, занимающихся вопросами оказания медико-социальной помощи подрастающему поколению.

Серьезные ожидания по стимулированию развития медико-социальной помощи детскому населению связаны с Указом Президента РФ «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» на 2018–2027 гг. В утвержденном Правительством Российской Федерации Плане основных мероприятий до 2020 г., осуществляемом в рамках Десятилетия детства, предусмотрен ряд мероприятий по совершенствованию законодательных и нормативных актов в сфере организации МСП детям. Так, пункт 19 Плана провозглашает «Обеспечение условий оказания психолого-педагогической и медико-социальной помощи обучающимся и детям раннего возраста». Ожидаемым результатом также является «создание сети региональных и муниципальных центров (служб) психолого-педагогической и медико-социальной помощи обуча-

ющимся и детям раннего возраста из расчета не менее чем 1 центр на 5 тыс. детей». Здесь, однако, нельзя не отметить, что в ответственных исполнителях значатся Министерство просвещения Российской Федерации и органы исполнительной власти ее субъектов, но отсутствует Минздрав РФ. При таком подходе возникают справедливые опасения, что вновь пострадает стратегия комплексного подхода в медико-социальном сопровождении детей из контингентов социального риска.

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>

Н. В. Устинова

<http://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. *The Alliance for Child Protection in Humanitarian Action, Technical Note: Protection of Children during the Coronavirus Pandemic, Version 1, March 2019.* Available online: [https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note:%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20\(COVID-19\)%20pandemic.pdf](https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note:%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20(COVID-19)%20pandemic.pdf). Accessed on June 18, 2020.
2. *COVID-19: Children at heightened risk of abuse, neglect, exploitation and violence amidst intensifying containment measures.* UNICEF. Available online: <https://www.unicef.org/press-releases/covid-19-children-heightened-risk-abuse-neglect-exploitation-and-violence-amidst>. Accessed on June 18, 2020.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 мая 1999 г. N 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста». [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 мая 1999 г. N 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста». (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/4175902>. Ссылка активна на 03.07.2020.
4. Веселов Н.Г. *Социальная педиатрия. Актуальные проблемы.* — Уфа; 1992. — 192 с. [Veselov NG. *Sotsial'naya pediatriya. Aktual'nye problemy.* Ufa; 1992. 192 p. (In Russ.)]
5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. *Новые организационные формы медицинского обслуживания детей: учебное пособие.* — Н. Новгород; 1993. — 69 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA. *Novye organizatsionnye formy meditsinskogo obsluzhivaniya detei: uchebnoe posobie.* N. Novgorod; 1993. 69 p. (In Russ.)]
6. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Младенческая смертность: уроки истории и перспективы снижения // Актуальные проблемы социальной педиатрии. Избранные очерки.* М.: Союз педиат-

ров России; 2012. — С. 166–173. [Baranov AA, Al'bitskii VYu. *Mladencheskaya smertnost': uroki istorii i perspektivy snizheniya. Aktual'nye problemy sotsial'noi pediatrii. Izbrannye очерки.* Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2012. pp. 166–173. (In Russ.)]

7. Федеральный закон РФ от 24 июля 1998 г. N 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». [Federal'nyi zakon RF ot 24 iyulya 1998 g. N 124-FZ «Ob osnovnykh garantiyakh prav rebenka v Rossiiskoi Federatsii» (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/12152404>. Ссылка активна на 03.07.2020.

8. *Организация работы отделения (кабинета) медико-социальной помощи в детской поликлинике: методическое пособие / под ред. В.И. Орла, А.В. Кима.* — СПб.: ГБОУ ВПО СПбГПМУ; 2016. — 75 с. [Organizatsiya raboty otdeleniya (kabineta) mediko-sotsial'noi pomoshchi v detskoj poliklinike. Orel VI, Kim AV, eds. Textbook of methodics. St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2016. 75 p. (In Russ.)]

9. Приказ от 23 января 2007 г. N 56 «Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники». [Приказ от 23 yanvaryaya 2007 g. N 56 «Ob utverzhenii primernogo poryadka organizatsii deyatelnosti i struktury detskoj polikliniki». (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/12152404>. Ссылка активна на 03.07.2020.

10. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal'nyi zakon ot 21 noyabryaya 2011 g. N 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)] Доступно по: <https://base.garant.ru/12191967>. Ссылка активна на 03.07.2020.

11. Приказ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». [Priказ ot 16 aprelya 2012 g. N 366n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pediatricheskoi pomoshchi". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70183024>. Ссылка активна на 03.07.2020.
12. Указ Президента РФ от 01 июня 2012 N 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы». [Ukaz Prezidenta RF ot 01 iyunya 2012 N 761 "O Natsional'noi strategii deistvii v interesakh detei na 2012–2017 gody". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70183566>. Ссылка активна на 03.07.2020.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 февраля 2016 г. N 83н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием». [Priказ Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 10 fevralya 2016 g. N 83n "Ob utverzhdenii kvalifikatsionnykh trebovaniy k meditsinskim i farmatsevticheskim obrazovaniem". (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71248254>. Ссылка активна на 03.07.2020.
14. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. и др. Организация трехуровневой системы медико-социальной помощи детям в трудной жизненной ситуации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 25 мая 2017 г. N 15-2/10/2-3461. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Ustinova NV, et al. Organizatsiya trekhurovnevoi sistemy mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam v trudnoi zhiznennoi situatsii. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Pis'mo ot 25 maya 2017 g. N 15-2/10/2-3461. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284542. Ссылка активна на 03.07.2020.
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 N 92н «Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». [Priказ Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 7 marta 2018 N 92n "Ob utverzhdenii polozheniya ob organizatsii okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi detyam". (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71825984>. Ссылка активна на 03.06.2020.
16. Региональная модель организации медико-социальной помощи детям и подросткам (опыт Республики Татарстан). — Казань: Медицина; 2014. — 44 с. [Regional'naya model' organizatsii mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam i podrostkam (opyt Respubliki Tatarstan). Kazan': Meditsina; 2014. — 44 p. (In Russ).]
17. Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В., Фаррахов А.З. и др. Региональная модель трехуровневой системы медико-социального сопровождения детей и подростков (пилотный проект в Республике Татарстан) // Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины. — 2014. — № 6. — С. 15–17. [Albitskii VYu, Ustinova NV, Farrakhov AZ, et al. The regional model of three-level system of of medical social monitoring of children and adolescents: the pilot project in the republic of tatarstan. *Problemi socialnoy gigiyeni, zdravoochraneniya i istorii medicini*. 2014;6:15–17. (In Russ).]
18. Волгина С.Я., Кондратьев А.С., Альбицкий В.Ю. и др. Подростки с девиантным поведением: особенности личности, качество жизни, организация медико-социальной помощи // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 5–11. [Volgina SJa, Kondrat'ev AS, Al'bickij VJu, et al. Adolescents with Behavioral Problems: Personality, Quality of Life and Social Health Care. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):5–11. (In Russ).]
19. Шавалиев Р.Ф. Научное обоснование совершенствования системы медико-социальной помощи детям подросткового возраста (комплексное медико-социальное исследование по материалам Республики Татарстан): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 24 с. [Shavaliyev RF. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya sistemy mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam podrostkovogo vozrasta (kompleksnoe mediko-sotsial'noe issledovanie po materialam Respubliki Tatarstan). [author's abstract]. Moscow; 2015. 24 p. (In Russ).]
20. План мероприятий Координационного Совета при Президенте Российской Федерации по реализации «Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы». [Plan meropriyatii Koordinatsionnogo Soveta pri Prezidente Rossiiskoi Federatsii po realizatsii "Natsional'noi strategii deistvii v interesakh detei na 2012–2017 gody" (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70763474>. Ссылка активна на 03.06.2020.
21. Рослова З.А. Научное обоснование модели медико-социальной помощи детям и подросткам в условиях детской поликлиники: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2019. — 24 с. [Roslova ZA. Nauchnoe obosnovanie modeli mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam i podrostkam v usloviyakh detskoj polikliniki. [author's abstract]. Moscow; 2019. 24 p. (In Russ).]
22. Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В., Куликов О.В. и др. Порядок организации работы отделения медико-социальной помощи детской поликлиники // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 4. — № 12. — С. 12–16. [Albitskiy VYu, Ustinova NV, Kulikov OV, et al. Guideline for Medico-Social Care Departments in Children's Polyclinics. *Current Pediatrics*. 2013;12(4):12–16. (In Russ).]
23. Устинова Н.В. Современное состояние и направления научно-практического развития социальной педиатрии: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2016. — 328 с. [Ustinova NV. Sovremennoe sostoyanie i napravleniya nauchno-prakticheskogo razvitiya sotsial'noi pediatrii. [dissertation]. Moscow; 2016. 328 p. (In Russ).]
24. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. и др. Оценка качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2017. — Т. 25. — № 1. — С. 23–29. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, et al. The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the russian federation. *Problemy sotsial'noi gigiyeni, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2017;25(1):23–29. (In Russ).] doi: 10.18821/0869-866X-2017-25-1-23-29.
25. Ким А.В., Рослова З.А., Рубежов А.Л. Отделение медико-социальной помощи, как эффективная форма медицинского обеспечения детей из групп социального риска // Российский педиатрический журнал. — 2013. — Т. 6. — № 12. — С. 35–36. [Kim AV, Roslova ZA, Rubezhov AL. Department of medical and social care, as an effective form of medical support children from groups at social risk. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2013;6(12):35–36. (In Russ).]

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Д.Д. Ванькова¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, А.В. Мамутова¹, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Радыгина¹, И.В. Зубкова¹, Н.Е. Ткаченко¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹, Я.О. Орлова¹, М.К. Курдуп¹, М.С. Готье¹, Е.А. Крехова¹, М.Ш. Шингарова¹, О.П. Галкина²

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

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

Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование

Контактная информация:

Ванькова Дарья Дмитриевна, аспирант ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей

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

Статья поступила: 14.04.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Иммуногенность 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) остается неизученной. Противоречивыми остаются и оценки влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на результаты пневмококковой вакцинации. **Цель исследования** — изучить эффективность ПКВ13 у пациентов с сЮИА при лечении моноклональными антителами к рецептору интерлейкина (IL) 6 (тоцилизумаб) или IL 1β (канакинумаб). **Методы.** В исследование включали больных в возрасте до 18 лет с сЮИА в стадии ремиссии или активного заболевания, вакцинированных ПКВ13. Вакцину вводили однократно, в дозе 0,5 мл, внутримышечно на фоне терапии ГИБП либо за 3 нед до назначения ГИБП впервые (у пациентов в стадии активного заболевания). Вакцинацию считали эффективной при достижении минимального защитного уровня антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG; ≥ 7 Ед/мл) или нарастании концентрации анти-SPP IgG ≥ 2 раз через 4 нед после вакцинации. Уровень анти-SPP IgG детектировали с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** В исследование были включены 53 пациента (27 девочек) в стадии ремиссии сЮИА и 25 (16 девочек) — в стадии активной болезни, медиана возраста составила 13,3 и 10,8 года, тоцилизумаб/канакинумаб получали 43/10 и 18/7 больных соответственно. Через 4 нед после вакцинации минимальный значимый уровень анти-SPP IgG и двукратное увеличение уровня анти-SPP IgG были зафиксированы у 49/53 (92%) и 32/53 (60%) пациентов с сЮИА в стадии ремиссии, а также у 22/25 (88%) и 18/25 (72%) пациентов в стадии активного заболевания соответственно. Иммуногенность ПКВ13 у больных сЮИА в стадии ремиссии и активного заболевания, а среди последних — у исходно получавших и не получавших ГИБП, не различалась. **Заключение.** Иммунизация ПКВ13 позволяет достичь защитной концентрации антител у большинства пациентов с сЮИА детского возраста вне зависимости от стадии болезни и предшествующей терапии ГИБП.

Ключевые слова: пневмококковая вакцина, системный ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб, канакинумаб, иммуногенность, анти-SPP IgG

Для цитирования: Алексеева Е. И., Ванькова Д. Д., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Чомахидзе А. М., Радыгина Т. В., Зубкова И. В., Ткаченко Н. Е., Фетисова А. Н., Ломакина О. Л., Орлова Я. О., Курдуп М. К., Готье М. С., Крехова Е. А., Шингарова М. Ш., Галкина О. П. Эффективность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у больных системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб или канакинумаб): проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 190–199. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2114

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — аутовоспалительное заболевание, характеризующееся быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [1]. В патогенезе сЮИА заметную роль играет гиперпродукция интерлейкинов (IL) 1 и 6 активированными макрофагами [2]. Применение у больных сЮИА моноклональных антител к IL 1 β (канакинумаб) и рецептору IL 6 (тоцилизумаб) позволяет добиться индукции ремиссии более чем у 50% пациентов, а также снижения риска летального исхода болезни [3–5]. Однако такие результаты лечения могут быть достигнуты только при длительном применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что, в свою очередь, ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений [4, 5]. Последние являются наиболее частым триггером обострения сЮИА и такого жизнеугрожающего осложнения, как гемофагоцитарный синдром [6].

Одним из инфекционных осложнений у пациентов, получающих ГИБП, является пневмококковая инфекция [7]. EULAR (European League Against Rheumatism) [8], ACR (American College of Rheumatology) [9] и IDSA (Infectious Diseases Society of America) [10] рекомендуют проводить вакцинацию против пневмококка всем детям, получающим иммуносупрессивные препараты. Иммуногенность

вакцинации против пневмококка у детей, больных сЮИА, подтверждена на примере 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7) и 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) [11, 12], тогда как иммуногенность 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) остается неизученной. Вместе с тем в небольших исследованиях с участием взрослых больных ревматоидным артритом [13] и детей с ювенильным артритом [14], получавших этанерцепт в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом, показано, что ПКВ13 индуцирует значимое увеличение титра пневмококковых антител. Похожие результаты получены при изучении иммуногенности ПКВ13 у больных системной красной волчанкой [15] и системными васкулитами [16].

Цель исследования: изучить эффективность ПКВ13 у пациентов с сЮИА при лечении моноклональными антителами к рецептору IL 6 (тоцилизумаб) или IL 1 β (канакинумаб).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения

Для участия в исследовании приглашали больных сЮИА, госпитализированных в период с октя-

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Dariya D. Vankova¹, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Ksenia B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Aleksandra M. Chomakhidze¹, Tatyana V. Radygina¹, Irina V. Zubkova¹, Natalia E. Tkachenko¹, Anna N. Fetisova¹, Olga L. Lomakina¹, Yanina O. Orlova¹, Mariya K. Kurdup¹, Marina S. Gautier¹, Elizaveta A. Krekhova¹, Meyri S. Shingarova¹, Olga P. Galkina²

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

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

Efficacy of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, Adsorbed) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Genetically Engineered Biologic Drugs (Tocilizumab or Canakinumab): Prospective Cohort Study

Background. Immunological potency of 13-valent pneumococcal vaccine (PCV-13) in children with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) is still unstudied. Estimates of the genetically engineered biologic drugs (GEBD) effects on pneumococcal vaccination results also remain controversial. **Objective.** The aim of the study was to explore the PCV-13 efficacy in patients with SJIA and who is on treatment with monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor (tocilizumab) and interleukin 8 receptor beta (canakinumab). **Methods.** The study included patients under the age of 18 with SJIA in remission or active form of disease vaccinated with PCV-13. The vaccine was administered in single dose of 0.5 ml intramuscularly in patients on treatment with GEBD or 3 weeks before GEBD administration for the first time (for patients with active disease). Vaccination was considered effective at achievement of the minimum protective level of antibodies to capsular polysaccharide of pneumococcus (anti-SPP IgG; ≥ 7 U/ml) or increase of anti-SPP IgG level ≥ 2 times in 4 weeks after vaccination. The anti-SPP IgG levels were measured with enzyme immunoassay. **Results.** The study included 53 patients (27 girls) in remission of SJIA and 25 (16 girls) in active disease. Median age was 13.3 and 10.8 years respectively. Tocilizumab/canakinumab was administered in 43/10 and 18/7 patients respectively. Minimum significant anti-SPP IgG level and two-fold increase in anti-SPP IgG level were recorded in 49/53 (92%) and 32/53 (60%) patients with SJIA in remission, as well as in 22/25 (88%) and 18/25 (72%) patients in active disease respectively. PCV-13 immunological potency in patients with SJIA in remission and in active disease (in those who were initially administered and who did not receive GEBD) did not differ. **Conclusion.** PCV-13 vaccination allows to achieve protective antibodies level in most of the patients with SJIA in children population regardless of the disease stage and the history of GEBD administration.

Key words: pneumococcal vaccine, systemic juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biologic drugs, tocilizumab, canakinumab, immunological potency, anti-SPP IgG

For citation: Alexeeva Ekaterina I., Vankova Dariya D., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Ksenia B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Chomakhidze Aleksandra M., Radygina Tatyana V., Zubkova Irina V., Tkachenko Natalia E., Fetisova Anna N., Lomakina Olga L., Orlova Yanina O., Kurdup Mariya K., Gautier Marina S., Krekhova Elizaveta A., Shingarova Meyri S., Galkina Olga P. Efficacy of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (13-valent, Adsorbed) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Genetically Engineered Biologic Drugs (Tocilizumab or Canakinumab): Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 190–199. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2114

бря 2017 по декабрь 2019 г. в специализированное ревматологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей (Москва). Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей (Москва).

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали больных сЮИА в стадии ремиссии или активного заболевания в возрасте до 18 лет, вакцинированных ПКВ13.

Критерии невключения:

- непереносимость компонентов вакцины в анамнезе;
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- пневмококковая вакцинация в течение 3 лет до включения в исследование;
- признаки текущей острой инфекции ЛОР-органов и/или дыхательных путей.

Описание критериев соответствия

Диагноз сЮИА устанавливали по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [17], ремиссию сЮИА — в соответствии с критериями С. Wallace [18]: отсутствие у пациента суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, лимфоаденопатии, активности болезни по общей оценке врача с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), при утренней скованности ≤ 15 мин и нормальных значениях скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). На фоне лекарственной терапии ремиссию устанавливали, если больной соответствовал всем перечисленным выше критериям в течение 6 мес подряд. Стадию активного заболевания фиксировали при наличии суставного синдрома, утренней скованности длительностью > 15 мин, системных проявлений заболевания и лабораторных признаков активности болезни (повышение СОЭ, концентрации СРБ, ферритина сыворотки крови, увеличение числа лейкоцитов крови). Перед вакцинацией проводили клинический анализ крови. Все пациенты были консультированы иммунологом и оториноларингологом.

Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной (капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка — 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F) вакциной (Превенар 13, «Петровакс Фарм», Россия) проводилась однократно, в дозе 0,5 мл, подкожно, на фоне терапии основного заболевания, включавшей тоцилизумаб или канакинумаб, либо за 3 нед до назначения ГИБП впервые (у пациентов в стадии активного заболевания). Хранение вакцины осуществлялось в отделении вакцинопрофилактики НМИЦ здоровья детей (Москва) в соответствии с СП 3.3.2.3331-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов». Вакцинация проводилась на безвозмездной основе.

Исходы исследования

Основные показатели исследования

Вакцинацию считали эффективной при обнаружении в сыворотке крови пациентов с сЮИА (раздельно у пациентов в фазе ремиссии и активного заболевания) минимального защитного уровня или увеличения ≥ 2 раз

(от исходного) титра антител к капсульному полисахариду пневмококка (анти-SPP IgG) через 4 нед после вакцинации ПКВ13. Период отслеживания (4 нед) выбран в соответствии с рекомендациями [19].

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Взятие образцов крови у участников исследования проводили в день вакцинации и через 4 нед после нее. Кровь в объеме 5 мл брали из вены, помещали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин в вертикальном положении. Затем пробирки центрифугировали при 2000 об./мин на протяжении 10 мин. Образцы сывороток помещали в эппендорфы (Deltalab S. L., Испания) и замораживали при -80°C (ULT Freezer, Haier, Китай) для последующего хранения. Перед проведением иммуноферментного анализа образцы сывороток размораживали при комнатной температуре, перемешивали несколько секунд на вортексе (Vortex, вихревой смеситель) и центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин. Для теста использовали образцы сыворотки в разведении 1:101.

Уровень анти-SPP IgG детектировали при помощи набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics, Чехия). Нижний порог чувствительности набора (согласно инструкции производителя) составляет 2 Ед/мл (при результате ниже порога чувствительности указывали половину значения порога), коэффициенты вариации (согласно инструкции производителя) — 3,8% (intra-assay) и 8,1% (inter-assay). Фиксацию результатов ИФА (интенсивность окрашивания в реакционных ячейках) осуществляли с помощью планшетного ридера Infinite 200M (Tecan, Австрия) при 450 нм. Определяли суммарный уровень анти-SPP IgG к серотипам 1–5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19F, 19А, 20, 22F, 23F, 33F.

Минимальным защитным уровнем анти-SPP IgG у пациентов с сЮИА считали значения ≥ 7 Ед/мл (условно защитный уровень для здоровых лиц, согласно инструкции производителя теста, составляет 1 Ед/мл = 1 мг/л).

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно изучали изменение:

- а) частоты случаев острой респираторной инфекции (ОРИ);
- б) осложненных форм ОРИ;
- в) частоты и продолжительности антибактериальной терапии ОРИ;
- г) частоты отмены ГИБП.

Для всех показателей изменение оценивали как разницу значений показателя в период 6 мес до и после вакцинации. Указанные исходы регистрировали по результатам очного опроса родителей детей, больных сЮИА, в день вакцинации и через 6 мес после ее проведения. Сведения, полученные от родителей, дополняли данными из медицинской документации (амбулаторные карты). Эпизодами ОРИ считали случаи повышения температуры тела $> 37^{\circ}\text{C}$ в сочетании с признаками респираторной инфекции (насморк, кашель, боль в горле), осложнениями ОРИ — случаи инфекций ЛОР-органов (отиты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и/или нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии).

Безопасность вакцинации

Безопасность вакцинации оценивали по частоте развития побочных проявлений после иммунизации (ПППИ),

зарегистрированных в течение 30 мин (немедленные ПППИ), и затем — на протяжении 4 нед после иммунизации, включая присоединение интеркуррентных заболеваний. ПППИ классифицировали на легкие и серьезные. К легким ПППИ относили местные (гиперемия, отек в месте инъекции) и общие (подъем температуры тела) симптомы; к серьезным ПППИ — случаи смерти, развитие жизнеугрожающих событий, а также иных состояний, требующих продления госпитализации (включая обострение основного заболевания) или приведших к стойкой или значительной нетрудоспособности либо инвалидности. Обострением сЮИА считали возможное появление после вакцинации системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия), обострения суставного синдрома, повышение лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты крови, концентрация СРБ, ферритина сыворотки крови). Регистрацию и оценку ПППИ, возникших сразу после вакцинации, а также в течение 4 нед после ее проведения, выполнял лечащий врач.

Анализ в подгруппах

Исходы исследования у пациентов с сЮИА в стадии активного заболевания изучили в подгруппах, сформированных по признаку терапии ГИБП в прошлом (до вакцинации), соответственно, у больных, получавших ГИБП на момент вакцинации, и тех, кому ГИБП был назначен впервые после вакцинации («наивные»).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS, v. 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля) или, при описании концентрации анти-SPP IgG, с указанием среднего геометрического значения и стандартного отклонения. Разницу и отношение показателей связанных выборок описывали с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Изменение количественных показателей в клинических группах (больные сЮИА в фазе ремиссии или активного заболевания до-после вакцинации) ана-

лизировали с применением *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок (сравнивали распределение логарифмированных значений концентрации анти-SPP IgG), качественных показателей — с использованием критерия Мак-Нимара. Сравнение подгрупп (больные сЮИА в фазе активного заболевания, получавшие и не получавшие ГИБП) по количественным показателям выполнено при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Levene при неравенстве дисперсий, по качественным показателям — с использованием точного критерия Фишера. Все приводимые *p*-значения основаны на двусторонних тестах. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования (№ 15) одобрен Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва) в октябре 2017 г. Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте ≥ 15 лет подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включили 53 пациента в стадии лекарственной ремиссии сЮИА и 25 — в стадии активной болезни. Более половины пациентов в каждой группе были женского пола, в возрасте до 7 лет — 12 (23%) и 7 (28%), старше 14 лет — 21 (40%) и 8 (32%) больных соответственно. У 40% детей с сЮИА диагностировали хронические ЛОР-заболевания, у каждого пятого при микробиологическом исследовании носоглоточной слизи высевалась патогенная микрофлора. Анамнестическая характеристика больных, описание терапии и лабораторных показателей на момент вакцинации представлены в табл. 1. На момент вакцинации или через 3 нед после ее проведения большинство пациентов (в группе «наивных» больных сЮИА 6 из 8) получали тоцилизумаб.

В группе пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания системные проявления болезни на момент вакцинации отмечены у 14 (56%), сыпь — у 12 (48%), лихорадка — у 9 (36%), лимфоаденопатия — у 5 (20%), гепатомегалия — у 8 (32%), спленомегалия — у 4 (16%), пневмонит — у 1 (4%), синдром активации макрофагов — у 3 (12%), асептический некроз — у 1 (4%) (так-

Таблица 1. Характеристика пациентов с сЮИА, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients with SJIA included in the study

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)
Пол (женский), абс. (%)	27 (51)	16 (64)
Возраст, годы	13,3 (8,3; 15,0)	10,8 (6,3; 14,9)
Возраст дебюта сЮИА, годы	4,0 (1,9; 8,6)	5,3 (2,3; 8,9)
Длительность заболевания, мес	65 (27; 108)	23 (8; 64)
Длительность ремиссии, мес	27 (6; 53)	–
Хронические ЛОР-заболевания*, абс. (%)	22 (42)	10 (40)
Патогенная флора носоглотки**, абс. (%)	8 (15)	7 (28)
Терапия до вакцинации, абс. (%)		
• ГКС перорально	20 (38)	10 (40)
• ГКС внутривенно	36 (68)	15 (60)
• ГКС внутрисуставное введение	10 (19)	6 (24)
• метотрексат	34 (64)	15 (60)
• циклоспорин	25 (47)	8 (32)

Таблица 1. Продолжение

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)
Терапия на момент вакцинации***, абс. (%)		
• метотрексат	15 (28)	8 (32)
• циклоспорин	6 (11)	6 (24)
• ГКС перорально	7 (13)	8 (32)
• тоцилизумаб	43 (81)	18 (72)
• канакинумаб	10 (19)	7 (28)
Лабораторные показатели на момент вакцинации		
• СОЭ, мм/ч	2 (2; 4)	5 (2; 23)
• лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,8 (5,7; 8,2)	7,3 (6,2; 11,2)
• тромбоциты, $\times 10^9$ /л	285 (236; 323)	319 (265; 430)
• ферритин, нг/мл (n = 29/17)	18 (12; 27)	129 (62; 266)
• СРБ, мг/л (n = 9/16)****	3,2 (2,3; 6,6)	7,0 (1,9; 39,2)
• гемоглобин, г/л	133 (124; 146)	117 (110; 136)

Примечание. сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ГКС — глюкокортикостероиды, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. * Хронические аденоидит, отит, риносинусит и/или тонзиллит (по результатам опроса родителей и изучения медицинской документации). ** *Acinetobacter junii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.*), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida*. *** У больных сЮИА в фазе активного заболевания, впервые получивших ГИБП (n = 8), терапия тоцилизумабом или канакинумабом была начата через 3 нед после вакцинации. **** У 44 (83%) и 9 (36%) больных концентрация СРБ была равна 0,5 мг/л; при расчете значений количественного показателя эти данные не учитывались.

Note. сЮИА (SJIA) — systemic juvenile idiopathic arthritis, ГКС — glucocorticosteroids, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ (CRP) — C-reactive protein. * Chronic adenoiditis, otitis, rhinosinusitis and/or tonsillitis (according to the results of the parents survey and the study of medical documentation). ** *Acinetobacter junii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.*), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida*. *** In patients with active SJIA who received genetically engineered biologic drugs for the first time (n = 8), therapy with tocilizumab or canakinumab was started in 3 weeks after vaccination. **** The CRP level was 0.5 mg/l in 44 (83%) and 9 (36%) patients; these data were not taken into account when calculating quantity values.

же у одного больного сЮИА в фазе ремиссии), миалгия — у 4 (16%). Болезненность в суставах обнаружена у 3 (6%) и 16 (64%) пациентов с сЮИА в фазе ремиссии и активного заболевания, припухшие суставы — у 4 (8%) и 14 (56%), ограничение движений в суставах — у 7 (13%) и 17 (68%), активный артрит — у 1 (2%) и 13 (52%) соответственно. Ненулевые значения общей оценки состояния здоровья по шкале CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) были зафиксированы у 1 (2%) и 15 (60%), оценки активности болезни врачом

по 100-мм ВАШ — у 1 (2%) и 18 (72%), оценки активности болезни пациентом (родителем у детей в возрасте до 12 лет) по ВАШ — у 1 (2%) и 18 (72%) больных в двух группах соответственно.

Основные результаты исследования

Через 4 нед после вакцинации минимальный значимый титр анти-SPP IgG (≥ 7 Ед/мл) был зафиксирован у большинства пациентов с сЮИА (табл. 2). Однако с учетом того что исходно минимальный значимый уровень

Таблица 2. Динамика концентрации анти-SPP IgG у пациентов с сЮИА и достижение минимального защитного и двукратного повышения уровня анти-SPP IgG через 4 нед после вакцинации ПКВ13

Table 2. Dynamics of anti-SPP IgG level in patients with SJIA and at achievement of the minimum protective level and two-fold increase of anti-SPP IgG level 4 weeks after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)*
Анти-SPP IgG, Ед/л		
• исходно	13,7 (3,5)	11,2 (3,4)
• через 4 нед	45,9 (2,8)	48,9 (3,4)
• отношение (95% ДИ)	3,4 (2,6–4,3)	4,5 (2,9–7,2)
<i>p</i>	< 0,001	< 0,001
Основные показатели исследования		
Анти-SPP IgG ≥ 7 Ед/мл, абс. (%)		
• исходно	32 (60)	16 (64)
• через 4 нед	49 (92)	22 (88)
• разница (95% ДИ)	32,1 (19,5–44,6)	24,0 (7,3–40,7)
<i>p</i>	0,001	0,031
Анти-SPP IgG ≥ 2 раз (через 4 нед), абс. (%)		
• 95% ДИ	32 (60) 47–72	18 (72) 52–86

Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения и (для концентрации анти-SPP IgG) стандартного отклонения (указано в скобках). * В одном случае исходная концентрация анти-SPP IgG была ниже порога чувствительности набора для ИФА (при анализе указывали половину значения порога чувствительности).

Note. The quantitative indicators were described with mean geometric value and (for anti-SPP IgG concentration) standard deviation (in brackets). * In one case the initial anti-SPP IgG concentration was below the sensitivity threshold of the set for enzyme immunoassay (half of the sensitivity threshold value was indicated in the analysis).

анти-SPP IgG присутствовал у половины больных, новые случаи такого повышения были выявлены лишь у 24–32% вакцинированных. Двукратное увеличение содержания анти-SPP IgG зарегистрировано более чем у половины пациентов в каждой группе. По основным показателям исследования группы пациентов с разной активностью сЮИА не различались (во всех случаях $p > 0,25$).

Дополнительные результаты исследования Острые респираторные инфекции, осложнения и антибактериальная терапия

В течение 6 мес до вакцинации хотя бы один эпизод ОРИ был отмечен почти у всех участников исследования, осложнения ОРИ — у 28–47%, применяли антибактериальные препараты около 70% больных (табл. 3). В течение 6 мес после вакцинации доля детей, перенесших ОРИ и их осложнения, а также применявших антибакте-

риальные препараты для лечения ОРИ, заметно снизилась в обеих группах. Статистически значимых различий между группами пациентов с разной активностью сЮИА по частоте случаев ОРИ, осложнений ОРИ, частоте и продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес после вакцинации не установлено (во всех случаях $p > 0,10$).

Отмена ГИБП

В течение 6 мес после вакцинации в обеих группах пациентов с сЮИА ГИБП отменяли реже (в сравнении с показателем в течение 6 мес до вакцинации; статистически подтверждено для пациентов с сЮИА в фазе ремиссии) (см. табл. 3). При этом в течение 6 мес после вакцинации в группе пациентов, привитых в фазе ремиссии сЮИА, ГИБП 1 раз отменяли у 21 (54%) из 39, 2 раза — у 15 (38%), ≥ 3 раз (макс. — до 6 раз) — у 3 (8%)

Таблица 3. ОРИ, осложнения ОРИ, антибактериальная терапия и отмена ГИБП у пациентов с сЮИА в течение 6 мес до и после вакцинации ПКВ13

Table 3. ARI, complications of ARI, antibacterial therapy and cessation of GEBD in patients with SJA for 6 months before and after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53)	сЮИА, активный (n = 25)
Острые респираторные инфекции, абс. (%)		
6 мес до вакцинации	53 (100)	24 (96)
6 мес после вакцинации	38 (72)	14 (56)
Разница (95% ДИ)	28,3 (16,2–40,4)	40,0 (20,8–59,2)
p	–	0,002
Осложнения острых респираторных инфекций, абс. (%)		
6 мес до вакцинации	25 (47)	7 (28)
6 мес после вакцинации	10 (19)	2 (8)
Разница (95% ДИ)	28,3 (13,2–43,4)	20,0 (0,8–39,2)
p	0,001	0,125
Антибактериальная терапия, абс. (%)		
6 мес до вакцинации	37 (70)	17 (68)
6 мес после вакцинации	16 (30)	4 (16)
Разница (95% ДИ)	39,6 (24,5–54,7)	52,0 (26,9–77,1)
p	0,001	0,002
Продолжительность антибактериальной терапии, сут*		
6 мес до вакцинации	10 (7; 14)	7 (7; 14)
6 мес после вакцинации	0 (0; 7)	0 (0; 0)
Разница (95% ДИ)	7 (7–10)	7 (6–14)
p	0,001	0,004
Отмена ГИБП, абс. (%)**		
6 мес до вакцинации	50 (94)	13/17 (76)
6 мес после вакцинации	39 (74)	9/17 (53)
Разница (95% ДИ)	20,7 (7,6–33,9)	23,5 (-7,1...54,2)
p	0,007	0,289

Примечание. ГИБП — генно-инженерные биологические препараты. * Рассчитано для лиц, получавших антибактериальные препараты (хотя бы один эпизод) в течение 6 мес до вакцинации. ** В группе больных сЮИА показатель рассчитан для 17 больных, получавших ранее ГИБП. В группе «наивных» по ГИБП больных в течение 6 мес после вакцинации (препарат начали применять через 3 нед после вакцинации) об отмене ГИБП (хотя бы один эпизод) сообщили в 6 из 8 случаев.

Note. ГИБП (GEBD) — genetically engineered biologic drugs. * Calculated for persons who received antibacterial drugs (at least one episode) for 6 months before vaccination. ** In the group of patients with SJA the indicator was calculated for 17 patients who previously received GEBD. GEBD withdrawal (at least one episode) was reported in 6 out of 8 cases in the group of «naive» GEBD patients within 6 months after vaccination (the drug was administrated in 3 weeks after vaccination).

пациентов. В группе детей, иммунизированных в фазе активного заболевания, ГИБП 1 раз отменяли у 14 (88%) из 16, 2 раза — у 2 (12%) больных. Суммарно в группе пациентов, привитых в фазе ремиссии сЮИА, в течение 6 мес до вакцинации было отмечено 115 эпизодов отмены ГИБП, в течение 6 мес после вакцинации — 64; в группе пациентов, иммунизированных в фазе активного заболевания (без учета «наивных» больных сЮИА), — 37 и 18 эпизодов соответственно. Статистически значимых различий между группами больных с разной активностью сЮИА по частоте случаев отмены ГИБП в течение 6 мес после вакцинации не зафиксировано ($p > 0,25$).

Побочные проявления после иммунизации

Во время вакцинации и в течение 4 нед поствакцинального периода все участники исследования находились на стационарном лечении. Немедленные ПППИ развились у 22/53 (41%) больных сЮИА, привитых в период ремиссии, и у 7/25 (28%) — в период активного заболевания (табл. 4). Наиболее частыми реакциями на вакцинацию были отек и/или болезненность в месте инъекции — у 19/53 (35%) и 7/25 (28%) детей соответственно. Лихорадка (температура тела $\geq 37^\circ\text{C}$) в течение 3 сут после вакцинации зарегистрирована у 9/53 (16%) и 6/25 (24%) больных, $\geq 38^\circ\text{C}$ — у 2/53 (3%) и 3/25 (12%), гиперемия в области инъекции — у 6/53 (11%) и 4/25 (16%) соответственно. Все эпизоды лихорадки

купировались без лекарственной терапии в течение 3 сут после вакцинации.

На следующие сутки после вакцинации у 1 больного сЮИА в фазе ремиссии (терапия тоцилизумабом) было зарегистрировано серьезное ПППИ — обострение заболевания с гемофагоцитарным синдромом на фоне латентно протекающего пансинусита. Гемофагоцитарный синдром купировали введением дексаметазона (20 мг/м^2 в сут с постепенным снижением), пансинусит — на фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон $1,0 \times 2$ раза/сут).

Анализ в подгруппах

В начале исследования уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови был выше у пациентов с сЮИА в фазе активного заболевания, не получавших на момент вакцинации ГИБП (табл. 5). Через 4 нед после вакцинации (у пациентов, не получавших исходно ГИБП, через 1 нед после начала терапии) указанное различие сохранилось. Вместе с тем кратность повышения концентрации анти-SPP IgG в результате вакцинации в сравниваемых группах была сопоставимой. Минимальный защитный титр анти-SPP IgG (≥ 7 Ед/мл) был зафиксирован у всех детей, не получавших ГИБП и привитых в фазе активного заболевания, как исходно, так и через 4 нед после иммунизации ПКВ13. В группе пациентов с сЮИА, получавших ГИБП и вакцинированных в фазе активного заболевания, к концу 4-й нед после вакцинации доля лиц с мини-

Таблица 4. Частота развития побочных проявлений после иммунизации, зарегистрированных в течение 4 нед после введения ПКВ13
Table 4. Frequency of adverse effects registered within 4 weeks after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, ремиссия (n = 53), % (95% ДИ)	сЮИА, активный (n = 25), % (95% ДИ)
Легкие ПППИ	42 (29–55)	28 (14–35)
• отек/болезненность в месте инъекции	36 (24–49)	36 (20–55)
• гиперемия в месте инъекции	11 (5–23)	
• лихорадка (температура тела $\geq 37^\circ\text{C}$)	21 (12–33)	
Серьезные ПППИ	2 (0,3–10)	0

Примечание. ПППИ — побочные проявления после иммунизации (все медицинские события, местные (отек/болезненность, гиперемия в месте инъекции) и общие (лихорадка), возникшие в течение 4 нед после введения вакцины ПКВ13; подробнее см. раздел «Методы»). Во всех случаях приведено значение частоты событий и 95% ДИ, число событий приведено в тексте.
Note. ПППИ — adverse effects (all medical events, local (edema/soreness, injection site hyperaemia) and general (fever) occurring within 4 weeks after PCV-13 vaccination; see Methods for more information). In all cases the event rate value and 95% CI are given, the number of events is given in the text.

Таблица 5. Уровень анти-SPP IgG в сыворотке крови у больных сЮИА исходно и через 4 нед после вакцинации ПКВ13
Table 5. Anti-SPP IgG level in serum of patients with SJIA initially and in 4 weeks after PCV-13 vaccination

Показатели	сЮИА, активный		p
	Исходно на терапии ГИБП (n = 17)	Исходно без ГИБП (n = 8)	
Анти-SPP IgG, Ед/л			
• исходно	7,4 (3,1)	27,2 (2,5)	0,013
• через 4 нед	31,5 (3,3)	124,2 (1,7)	0,001
• отношение (95% ДИ)	4,5 (2,4–8,3)	4,6 (2,1–10,3)	0,967
Анти-SPP IgG ≥ 7 Ед/мл, абс. (%)			
• исходно	8 (47)	8 (100)	0,022
• через 4 нед	14 (82)	8 (100)	0,527
Анти-SPP IgG ≥ 2 раз (через 4 нед), абс. (%)	12 (71)	6 (75)	1,000

Примечание. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего геометрического значения и (для концентрации анти-SPP IgG) стандартного отклонения (указано в скобках).
Note. The quantitative indicators were described with mean geometric value and (for anti-SPP IgG concentration) standard deviation (in brackets).

мальным защитным титром антител увеличилась до 82%. Кратность повышения концентрации анти-SPP IgG, равно как и доля лиц с двукратным повышением анти-SPP IgG к концу 4-й нед после вакцинации, в сравниваемых группах статистически не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Вакцинация пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакциной пациентов с сЮИА, получавших ГИБП (тоцилизумаб/канакинумаб), сопровождалась достижением минимального защитного титра IgG к капсульному полисахариду пневмококка или двукратным повышением уровня антител более чем у 50% пациентов. В течение 6 мес после вакцинации отмечено снижение частоты развития ОРИ, в т.ч. осложненных форм, а также частоты назначения и длительности применения антибактериальных препаратов, отмены ГИБП (в группе больных, вакцинированных в фазе ремиссии сЮИА). ПППИ (местные и общие) отмечены у каждого третьего больного сЮИА, в большинстве своем — легкие. Только в одном случае зафиксировано серьезное жизнеугрожающее осложнение (обострение сЮИА), потребовавшее медицинского вмешательства.

Ограничения исследования

Однозначно оценить сопоставимость выборки настоящего исследования с общей популяцией больных сЮИА, получающих ГИБП, и, соответственно, генерализуемость полученных результатов вакцинации с применением ПКВ13 невозможно. И хотя в России ведется регистр пациентов с сЮИА [20], специальный анализ (описание) подгруппы пациентов, получающих ГИБП, ранее не проводился.

В исследовании в качестве параметров иммунной защиты учитывали два: минимальный защитный уровень анти-SPP IgG и двукратное его повышение через 4 нед после вакцинации. И тот и другой исходы могут быть использованы в качестве конечных точек исследований иммуногенности вакцин [21]. Вместе с тем неизвестно, обуславливают ли эти исходы снижение риска развития пневмококковой инфекции у больных сЮИА, хотя на примере пневмококковой вакцинации детей в общей популяции это не вызывает сомнений [22]. Здесь необходимо отметить, что в настоящем исследовании мы не изучали иммуногенность вакцины в отношении отдельных серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

Снижение частоты ОРИ после вакцинации (и, соответственно, частоты развития осложнений ОРИ и назначения антибактериальной терапии) может иметь следующие объяснения. Эффективность пневмококковой вакцинации оценивалась, в т.ч., по случаям ОРИ (включая осложнения), без дополнительного изучения случаев заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*. По этой причине невозможно однозначно связать факт вакцинации с уменьшением доли детей, перенесших ОРИ в течение 6 мес после иммунизации. Необходимо также учитывать, что у детей, вакцинированных в период с февраля по июнь, из предыдущих 6 мес два или три приходились на зимние месяцы, неблагоприятные в эпидемиологическом отношении. Соответственно, у таких детей заболеваемость в предыдущие 6 мес должна быть выше, а у вакцинированных в августе-декабре — ниже, чем в последующие 6 мес. В первом случае это может быть причиной переоценки влияния пневмококковой вакци-

нации на частоту ОРИ за счет естественной отрицательной динамики заболеваемости, во втором — недооценки. В настоящем исследовании в период с февраля по июнь был вакцинирован 51 (65%) из 78 больных сЮИА, т.е. у большинства больных, включенных в исследование, эффект вакцинации на частоту ОРИ и связанные события мог быть переоценен.

По данным проведенного нами исследования невозможно оценить частоту возникновения относительно редких (< 1/100) или очень редких ПППИ (< 1/1000). Это необходимо учитывать при экстраполяции представленных нами результатов по безопасности ПКВ13 на всю популяцию больных сЮИА.

Обсуждение основного результата исследования

Пневмококковая вакцинация существенно снижает частоту инвазивных пневмококковых болезней [23]. Обобщая результаты международных исследований и рекомендаций, можно с уверенностью сделать вывод о положительном эффекте вакцинации против пневмококка у больных сЮИА [23]. Однако сомнения врачей в безопасности вакцинации пациентов с аутоиммунными заболеваниями, равно как и других больных с иммунодефицитом или получающих иммунодепрессанты, а также отсутствие четкого алгоритма действия в подобных ситуациях приводят к тому, что медицинские работники часто отказываются от вакцинации «сложных» пациентов [24].

Результаты проведенного нами исследования согласуются с результатами исследования VISARA, в котором было показано, что ППВ23 индуцировала иммунный ответ у пациентов с ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб в комбинации с метотрексатом, в той же мере, что и у пациентов на монотерапии метотрексатом [25]. В нашем исследовании ПКВ13 у больных сЮИА в фазе активного заболевания в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору IL 6 (тоцилизумаб) и IL 1 β (канакинумаб) иммунологически была столь же эффективна, как и у «наивных» по ГИБП пациентов (38% из которых получали метотрексат). С другой стороны, это противоречит данным о негативном влиянии ГИБП на иммуногенность ПКВ7 и ППВ23 при их применении у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [26–28]. В связи с этим были высказаны предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний интервал [28]. Существуют также рекомендации CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) и ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Европа) для детей, пожилых и пациентов высокого риска развития пневмококковой инфекции, включающие поэтапную пневмококковую вакцинацию: усиление ПКВ13 с помощью ППВ23 при введении последней с интервалом не менее 8 нед между двумя вакцинациями. Исследования в общей популяции [29, 30] и с участием пациентов с вирусом иммунодефицита человека [31] показали, что комбинированная вакцинация усиливает иммунный ответ. Похожий результат был продемонстрирован в рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом [32]. Было установлено, что комбинированная вакцинация (первичная вакцинация ПКВ13 с введением через 16–24 нед ППВ23) позволяет добиться достаточного иммунного ответа через 4 нед почти у 90% пациентов, получающих синтетические и биологические болезньюмодифицирующие противоревмати-

ческие препараты. Вместе с тем отмечен недостаточный иммунный ответ у пациентов, получавших ритуксимаб [32]. Долгосрочные исследования персистенции гуморального ответа и иммунологической памяти у больных с ревматическими заболеваниями после пневмококковой вакцинации не проводились. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований влияния режимов биологической терапии и различных схем вакцинации (до/после назначения ГИБП) на иммуногенность ПКВ13 у детей с ревматоидным артритом.

В исследовании эффективности и безопасности ПКВ13 и ППВ23 у 68 пациентов с CAPS-синдромом (регистр CONFIDENT), получавших канакинумаб, у 2 пациентов после иммунизации манифестировали симптомы, соответствующие системному воспалению, в связи с реактивацией CAPS [33]. В своих выводах авторы исследования отметили, что ПКВ13 и ППВ23, в отличие от вакцин, применяемых для профилактики столбняка, дифтерии и гриппа, могут вызвать тяжелые местные и системные реакции у пациентов с CAPS, получающих канакинумаб. Вместе с тем авторы считают, что у пациентов с CAPS ПКВ13 может быть более безопасной по сравнению с ППВ23 (все ПППИ были зарегистрированы именно после применения последней) [33]. В нашем исследовании у одного пациента после вакцинации зафиксировано обострение заболевания с развитием гемофагоцитарного синдрома на фоне латентно протекающего пансинусита. В связи с этим для минимизации рисков обострения сЮИА может быть рекомендован поиск очагов хронической инфекции (осмотр оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа и легких) и их санация перед вакцинацией. Также следует учитывать, что пневмококковые антигены содержат лиганды TLR2 и TLR4, которые могут индуцировать обострение болезни у пациентов, генетически склонных к гиперактивации инфламасом [33]. Тем не менее в 2019 г. EULAR внесла обновления в рекомендации, состоящие в строгих показаниях необходимости вакцинации против пневмококка всех пациентов, получающих иммуноподавляющую терапию (степень доказательности Ib-III; сила рекомендации B-C) [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация детей с сЮИА ПКВ13 в условиях лечения моноклональными антителами к рецептору IL 6 (тоцилизумаб) и IL 1 β (канакинумаб) сопровождалась достижением минимального защитного и/или двукратного повышения титра антител у большинства пациентов. Иммунологическая эффективность ПКВ13 у больных сЮИА с активным заболеванием, иммунизированных

на фоне и до инициации терапии ГИБП, была сопоставимой. После пневмококковой вакцинации пациентов с сЮИА отмечено снижение частоты ОРИ, в т.ч. осложненных форм, а также частоты назначения и длительности применения антибактериальных препаратов, отмены ГИБП. ПППИ (в большинстве случаев — легкие и местные) после вакцинации возникают у каждого третьего больного сЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Вакцина ПКВ13 была приобретена за счет средств региональной общественной организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка» (Москва). Организация не участвовала в планировании и проведении настоящего исследования, а также в подготовке и публикации статьи.

FINANCING SOURCE

PCV-13 was purchased out of the funds of regional public organization «The League of Clinical Research» (Moscow). The organization was not involved in the planning and conducting of the present study, nor in the preparation and publication of the article.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Pfizer.

Rina V. Denisova — receiving research grants from pharmaceutical companies Roche, Centocor, Novartis.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. И. Алексеева

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.]
2. *Юношеский артрит с системным началом*. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.)] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/58>. Ссылка активна на 12.02.2019.
3. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493–500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479.
4. Roszkiewicz J, Orczyk K, Smolewska E. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis — singlecentre experience. *Reumatologia*. 2018;56(5):279–284. doi: 10.5114/reum.2018.79497.
5. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;8:125–135. doi: 10.2147/AHMT.S109495.

6. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
7. Davies HD; Committee on infectious diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161209. doi: 10.1542/peds.2016-1209.
8. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
9. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.
10. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
11. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
12. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine*. 2015;33(5):604–609. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.030.
13. Rakoczi E, Perge B, Vegh E, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 2016;83:675–679. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.1.
14. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В. и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 493–501. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Denisova RV, et al. Immunization with a pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a prospective study. *Current Pediatrics*. 2017;16(6):493–501. [In Russ.]] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
15. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017;26(10):1072–1081. doi: 10.1177/0961203317695465.
16. Nived P, Nagel J, Saxne T, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine*. 2017;35(29):3639–3646. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044.
17. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
18. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s yuvenil'nyim artritom [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2013. (In Russ.)] Доступно по: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_ua.pdf. Ссылка активна на 04.07.2020.
19. *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines-proposed replacement of TRS 927, Annex 2, ECBS, 19 to 23 October 2009*. Available online: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/en>. Accessed on June 01, 2020.
20. Алексеева Е.И., Ломкина О.Л., Валиева С.И. и др. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 59–67. [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Features of the drug therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis: analysis results of the All-Russian register of the Union of pediatricians of Russia. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):59-67. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i1.1500.
21. *Guideline on clinical evaluation of vaccines*. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf. Accessed on June 30, 2020.
22. Voysey M, Sadarangani M, Pollard AJ, Fanshawe TR. Computing threshold antibody levels of protection in vaccine clinical trials: An assessment of methodological bias. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202517. doi: 10.1371/journal.pone.0202517.
23. Harris JG, Maletta KI, Ren B, Olson JC. Improving Pneumococcal Vaccination Rate in the Pediatric Rheumatology Clinic. *Pediatrics*. 2015;136(3):e681–686. doi: 10.1542/peds.2014-2512.
24. Никитюк Н.Ф., Глушенко В.А., Панин И.В. Организация иммунопрофилактики лиц с нарушениями в состоянии здоровья // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. — 2016. — Т. 16. — № 1. — С. 35–42. [Nikityuk NF, Glushchenko VA, Panin IV. Scientific and methodical approaches to organizing and conducting immunization in patients with health disorders. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(1):35–42. (In Russ.)] doi: 10.30895/2221-996X-2016-16-1-35-42.
25. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2014;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
26. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016–1026. doi: 10.1002/acr.22246.
27. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(34):1102–1106.
29. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–2374. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.
30. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31(35):3594–3602. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084.
31. Lesprit P, Pedrono G, Molina J-M. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*. 2007;21(18):2425–2434. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282887e91.
32. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1794–803. doi: 10.3899/jrheum.161407
33. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1484–1491. doi: 10.1093/rheumatology/kex185.
34. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

О.В. Жогова^{1, 2}, С.В. Ивановский^{1, 2}, Н.В. Лагунова¹, А.В. Тумакова³, М.М. Костик³¹ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация² Республиканская детская клиническая больница, Симферополь, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Течение и исходы семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности: предварительные результаты исследования серии случаев

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: 16.05.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание, наиболее часто встречающееся среди турок, евреев, армян, арабов и народностей, постоянно проживающих в бассейне Средиземного моря. До 2016 г. крымских татар не рассматривали как популяцию, в которой встречается ССЛ. **Цель исследования** — описать течение и исходы ССЛ у детей крымско-татарской национальности. **Методы.** Изучали данные историй болезни детей в возрасте до 18 лет с диагнозом ССЛ, верифицированным в соответствии с критериями Eurofever/PRINTO 2019 г. У всех пациентов оценивали характеристики дебюта болезни на момент последнего визита в клинику, а также особенности терапии. **Результаты.** Медиана возраста постановки диагноза ССЛ составила 9,5 (4; 14) лет, времени от первых клинических проявлений до постановки диагноза — 5,5 (2; 9) лет. Основными клиническими проявлениями ССЛ были: лихорадка и артрит ($n = 16$), рожеподобные высыпания ($n = 9/16$), перитонит ($n = 8/16$), плеврит ($n = 1/16$). У всех больных был артрит коленного, у 4/16 — тазобедренного сустава. У 12 детей в дебюте ССЛ диагностировали острую респираторную инфекцию, у 2 — прорезывание зубов, двое больных наблюдались с диагнозом «Ювенильный артрит». У 14/16 пациентов обнаружен вариант M694V гена MEFV (в гомозиготном состоянии — у 3), по одному случаю — варианты M680I и V726A. Родители 8/16 пациентов состояли в близком родстве (двоюродные и троюродные родственники). Непереносимость колхицина была обнаружена у 2/16, резистентность — у 4/16. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) получали 6 пациентов (канакинумаб — 4, тоцилизумаб — 2). Терапия колхицином и/или ГИБП была признана эффективной (уменьшение частоты, продолжительности и степени выраженности приступов, нормализация лабораторных признаков активности болезни) у всех больных. **Заключение.** Среди больных ССЛ крымско-татарской национальности преобладают гетерозиготные носители патологического варианта M694V гена (81%), в клинической картине доминируют лихорадка и артрит. ГИБП получал каждый третий больной. Терапия ГИБП во всех случаях была эффективной.

Ключевые слова: дети, семейная средиземноморская лихорадка, крымские татары, периодическая лихорадка, аутовоспалительные заболевания

Для цитирования: Жогова О. В., Ивановский С. В., Лагунова Н. В., Тумакова А. В., Костик М. М. Течение и исходы семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности: предварительные результаты исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 200–206. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2115

ОБОСНОВАНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание [1]. Оно характеризуется эпизодами спонтанной лихорадки продолжительностью 24–72 ч, которая сопровождается явлениями серозита (перитонит, плеврит), артрита, рожеподобными высыпаниями и высокой лабораторной активностью — лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) [2, 3]. ССЛ обусловлена патологическими вариантами гена MEFV, связанными с изменениями нуклеотидной последова-

тельности в экзонах 2 (вариант E148Q) и 10 (варианты M694V, M694I, V680I, V726A) [4–6]. Эти изменения приводят к нарушению структуры и функции пирина — белка, участвующего в процессах активации биосинтеза интерлейкина (IL) 1 [7, 8]. Для данного патологического состояния является характерным аутосомно-рецессивный тип наследования с мутацией в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, однако описано достаточно большое число примеров, когда ССЛ развивается у пациентов, имеющих мутацию в гетерозиготном состоянии [9–11]. Важным фактором высокой распространенности мутаций в популяции являются мононациональные

и близкородственные браки, что приводит к накоплению большего числа носителей гомозиготных вариантов [12].

ССЛ является заболеванием с четко выраженной этнической предрасположенностью: заболевание наиболее распространено среди турок, евреев, армян, арабов и народностей, постоянно проживающих в бассейне Средиземного моря (испанцы, итальянцы, французы, португальцы, жители Северной Африки) [13]. По этой причине ССЛ часто не принимают во внимание при ведении пациентов, не относящихся к целевым национальностям. Популяция крымских татар до 2016 г., когда был диагностирован первый случай ССЛ, не рассматривалась как целевая для поиска мутаций в гене *MEFV* [14]. Исторические аспекты появления патологических изменений в гене *MEFV* в крымско-татарской популяции были описаны ранее [14]. ССЛ встречается и в других популяциях, не имеющих отношения к известным целевым популяциям. Так, она была описана в Японии [15], Корее [16], Китае [17], однако эти случаи носят казуистический характер.

Учитывая ежегодную диагностику новых случаев ССЛ в популяции крымских татар, **целью нашего исследования** было представить описание течения и исходов заболевания у детей этой национальности.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии случаев.

Критерии соответствия

На этапе скрининга изучали истории болезни детей крымско-татарской национальности в возрасте до 18 лет с окончательным диагнозом ССЛ, госпитализированных

в ревматологическое отделение Республиканской детской клинической больницы (г. Симферополь) в период с 2016 по 2020 г.

В исследование включали больных, у которых диагноз ССЛ удовлетворял диагностическим критериям Eurofever/PRINTO 2019 г. (табл. 1), и в т.ч. имелось наличие результатов секвенирования экзона 10 гена *MEFV* [18]. Верификация диагноза выполнена одним исследователем.

В исследование не включали пациентов с инфекционными заболеваниями (вирусные, бактериальные, глистные инвазии, туберкулез), гемобластозами, системными болезнями соединительной ткани.

Критерии этнической принадлежности

Крымско-татарскую национальность устанавливали исходя из самоопределения обоих родителей. В исследование не включали пациентов, у которых хотя бы один из родителей указывал национальность, отличную от крымско-татарской.

Целевые показатели исследования

Анализировали клинические характеристики ССЛ в дебюте заболевания и их изменение на фоне терапии к моменту последнего визита в клинику, в т.ч. наличие и продолжительность эпизода лихорадки, абдоминального синдрома, боли в грудной клетке, артралгии, артрита, а также параметры лабораторной активности (концентрацию гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень СОЭ, СРБ). Результаты лабораторных тестов оценивали для периода типичного приступа при постановке диагноза и последнего доступного анализу визита в клинику в связи с приступом ССЛ. Также анализировали терапию

Olga V. Zhogova^{1, 2}, Sergey V. Ivanovskiy^{1, 2}, Natalya V. Lagunova¹, Anastasia V. Tumakova³, Mikhail M. Kostik³

¹ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

² Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

The Clinical Course and Outcomes of Familial Mediterranean Fever in Crimean Tatar Patients: Preliminary Results of Case Series

Background. Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common monogenic autoinflammatory disease. It is more typical among Turks, Jews, Armenians, Arabs and nationalities of Mediterranean origin. Crimean Tatars were not considered as the population where FMF may occur until 2016. **Objective.** The aim of the study was to describe the clinical course and outcomes of Familial Mediterranean Fever in Crimean Tatar children. **Methods.** We have studied data from medical records of children under the age of 18 with the diagnosis of FMF verified according to the Eurofever/PRINTO 2019 criteria. The disease onset characteristics were estimated on the last admission to the hospital, as well as aspects of management. **Results.** The median age of FMF diagnosis was 9.5 (4; 14) years, time from the first clinical manifestations to diagnosis establishment was 5.5 (2; 9) years. The primary clinical manifestations of FMF were fever and arthritis (n = 16), erysepidoid rash (n = 9/16), peritonitis (n = 8/16), pleurisy (n = 1/16). All patients had knee arthritis, and 4/16 had hip arthritis. 12 children with FMF at debut were diagnosed as acute respiratory infection, 2 — as teething, 2 — as juvenile arthritis. The M694V variant of *MEFV* gene were revealed in 14/16 patients (3 in homozygous state), M680I and V726A variants were revealed once each. Parents of 8/16 patients were close relatives (cousins and second cousins). Colchicine intolerance was diagnosed in 2/16 patients, resistance — in 4/16 patients. Genetically biologic drugs were prescribed for 6 patients (canakinumab in 4 cases, tocilizumab in 2 cases). Colchicine and/or biologic therapy was effective in all patients (lesser frequency, duration and severity of episodes; improvement of laboratory signs of disease activity). **Conclusion.** Heterozygous pathological variant M694V of *MEFV* gene is the most common among Crimean Tatar patients with FMF, when the most frequent clinical signs are fever and arthritis. Every third patient has received biologic therapy. This therapy was effective in all cases.

Key words: children, Familial Mediterranean Fever, Crimean Tatar, periodic fever, autoinflammatory diseases

For citation: Zhogova Olga V., Ivanovskiy Sergey V., Lagunova Natalya V., Tumakova Anastasia V., Kostik Mikhail M. The Clinical Course and Outcomes of Familial Mediterranean Fever in Crimean Tatar Patients: Preliminary Results of Case Series. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 200–206. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2115

Таблица 1. Критерии Eurofever/PRINTO для диагностики ССЛ (адапт. из [18])

Table 1. Eurofever/PRINTO criteria for Familial Mediterranean Fever diagnostics (adapted from [18])

Новые классификационные критерии
Наличие подтверждающего генотипа гена <i>MEFV</i> * и как минимум одного из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • продолжительность эпизода 1–3 сут; • артрит; • боль в грудной клетке; • боль в животе
Или
Наличие неподтверждающего генотипа гена <i>MEFV</i> ** и как минимум двух из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • продолжительность эпизода 1–3 сут; • артрит; • боль в грудной клетке; • боль в животе
Клинические классификационные критерии
Как минимум 6 из нижеперечисленных 9 критериев Наличие: <ul style="list-style-type: none"> • восточно-средиземноморская этническая группа***; • продолжительность эпизода 1–3 сут; • артрит; • боль в грудной клетке; • боль в животе. Отсутствие: <ul style="list-style-type: none"> • афтозный стоматит; • уртикарные высыпания; • пятнисто-папулезные высыпания; • болезненные лимфатические узлы

Примечание. * — патогенный или вероятно-патогенный вариант (гомозиготный или биаллельный компаунд-гетерозиготный);

** — вариант гена *MEFV* в биаллельном компаунд-гетерозиготном состоянии (один аллельный вариант гена патогенный, а второй — неопределенной значимости, или оба биаллельных варианта неопределенной значимости, или один патогенный аллельный вариант в гетерозиготном состоянии).

*** — турки, армяне, неашкеназские евреи, арабы.

Более подробная информация по используемым терминам представлена в табл. 7 приложения к статье [18].

Диагностические характеристики новых критериев: чувствительность — 0,94, специфичность — 0,95, точность — 0,98; клинических критериев: чувствительность — 0,91, специфичность — 0,92 и точность — 0,97 соответственно.

Note. * — Pathogenic or likely pathogenic variants (heterozygous in AD diseases, homozygous or in trans (or biallelic) compound heterozygous in AR diseases); ** — In trans compound heterozygous for one pathogenic *MEFV* variants and one VUS, or biallelic VUS, or heterozygous for one pathogenic *MEFV* variant. *** — Turks, Armenians, non-Ashkenazi Jews, Arabs.

More information on used terms can be found in Supplementary Table 7 [18].

Diagnostic pattern of new criteria: sensitivity — 0,94, specificity — 0,95, accuracy — 0,98; clinical criteria: sensitivity — 0,91, specificity — 0,92 and accuracy — 0,97 respectively.

(доза, резистентность и переносимость базовой терапии колхицином, наличие побочных эффектов), проводимую от момента постановки диагноза до последнего визита в клинику. Под непереносимостью понимали совокупность нежелательных явлений, не позволявших пациенту принимать колхицин. Нежелательными явлениями считали жалобы пациента или его законного представителя, зафиксированные в истории болезни. Резистентностью к колхицину считали наличие повторяющихся атак ССЛ ≥ 1 раза

в месяц на протяжении ≥ 6 мес, несмотря на максимальную переносимую дозу колхицина [19].

Анализ в подгруппах

Особенности течения и терапии ССЛ изучали в подгруппе пациентов с непереносимостью колхицина (информация была получена из историй болезни пациентов).

Этическая экспертиза

Соответствие исследования нормам, изложенным в Хельсинкской декларации, подтверждено положительным решением этического комитета Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (протокол № 7 от 06.05.2020 г.). Пациенты и их законные представители при госпитализации подписывали информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью (информация получена из историй болезни). Все данные о пациентах, использованные в настоящем исследовании, были анонимизированы.

Статистический анализ

Анализ полученных данных осуществлен с применением пакетов статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с использованием критерия Манна–Уитни, качественных показателей — критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была < 5 . Для сравнения количественных переменных двух зависимых (до-после) выборок использовали тест Вилкоксона, для категориальных переменных — тест Мак-Нимара (для расчетов использовали онлайн-калькулятор <https://medstatistic.ru>).

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 16 больных ССЛ. У 12 детей первым диагнозом была ОРВИ, у 2 — прорезывание зубов, еще 2 больных наблюдались с диагнозом «Ювенильный артрит». Половина детей с ССЛ были рождены в близкородственном браке (табл. 2). Обращает на себя внимание большой временной промежуток от появления симптомов болезни до постановки диагноза. Случаев системного амилоидоза выявлено не было. Все пациенты получали терапию колхицином в возрастных дозировках, у 2 больных отмечены признаки непереносимости колхицина (тошнота, боль в животе, диарейный синдром) с последующим снижением дозы препарата и пропусками терапии, у каждого четвертого — резистентность к колхицину. Треть больных получали ГИБП (см. табл. 2).

Основные результаты исследования

На фоне проводимой монотерапии колхицином ($n = 10$), комбинированной терапии колхицином с ГИБП ($n = 4$) и монотерапии ГИБП (тоцилизумаб, $n = 2$) отмечено уменьшение частоты, продолжительности и степени выраженности приступов. У 9 (56%) больных зафиксирована

нормализация концентрации СРБ (< 5 г/л), у 8 (50%) — концентрации гемоглобина (120–140 г/л) и лейкоцитов ($4-9 \times 10^9$ /л), у 13 (81%) — числа тромбоцитов ($180-350 \times 10^9$ /л), у 15 (94%) — СОЭ (< 20 мм/ч) (табл. 3). Медиана периода отслеживания результатов терапии (время с момента постановки диагноза до последнего визита в клинику) составила 2,6 (0,8; 2,8) года.

Факторы, ассоциированные с непереносимостью колхицина

Пациенты, получавшие ГИБП из-за непереносимости или резистентности к колхицину ($n = 6$), в период последнего визита в клинику имели более высокую концентрацию СРБ и большую продолжительность приступов по сравнению с пациентами, у которых заболевание контролировалось монотерапией колхицином (табл. 4). Различий по другим изученным в исследовании параметрам между группами выявлено не было. У 2 пациентов, получавших колхицин, в качестве побочного эффекта терапии был зарегистрирован диарейный синдром с последующей отменой препарата и назначением ГИБП, еще у 2 — транзиторное увеличение активности печеночных ферментов, потребовавшее временного прекращения терапии.

Важно отметить, что непереносимость/резистентность к колхицину имела место у всех гомозиготных носителей аллеля *M694V* ($n = 3$), переведенных в конечном итоге на терапию ГИБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

К особенностям течения ССЛ у пациентов крымско-татарской национальности можно отнести высокую долю гетерозиготных носителей варианта *M694V* гена *MEFV*,

Таблица 2. Характеристика больных ССЛ, включенных в исследование ($n = 16$)

Table 2. Characteristics of enrolled patients with Familial Mediterranean Fever ($n = 16$)

Признак	Значения
Пол (мужской), абс. (%)	6 (38)
Возраст (при включении в исследование), годы	11,3 (6,8; 14,9)
Возраст дебюта ССЛ, годы	2,0 (0,3; 4,9)
Возраст постановки диагноза ССЛ, годы	9,5 (4,0; 14,2)
Время до постановки диагноза ССЛ, годы	5,5 (2,0; 9,3)
Дети от близкородственного брака, абс. (%)	8 (50)
Масса тела, кг	41 (31; 48)
Варианты гена <i>MEFV</i> (экзон 10), абс. (%)	
• <i>M694V</i>	14 (88)
• <i>M680I</i>	1 (6)
• <i>V726A</i>	1 (6)
• гомозиготы <i>M694M</i>	3 (19)
• гетерозиготы	13 (81)
Колхицин, абс. (%)	16 (100)
• средняя доза, мг	1,5 (1,0; 1,5)
• средняя доза, мг/кг	0,03 (0,02; 0,05)
Резистентность к колхицину, абс. (%)	4 (25)
Непереносимость колхицина, абс. (%)	2 (13)
Генно-инженерные биологические препараты, абс. (%)	
• канакинумаб	4 (25)
• тоцилизумаб	2 (13)

Примечание (здесь и в табл. 3, 4). ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка.

Note (here and in Tables 3, 4). ССЛ — Familial Mediterranean Fever.

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных характеристик ССЛ у больных крымско-татарской национальности

Table 3. Dynamics of clinical and laboratory characteristics of Crimean Tatar patients with Familial Mediterranean Fever

Характеристики ССЛ	В дебюте	Последний визит	<i>p</i>
Клинические признаки ССЛ			
Продолжительность приступа, ч	90 (84; 144)	0 (0; 2)	< 0,001
Лихорадка, абс. (%)	16 (100)	5 (31)	< 0,001
Артрит, абс. (%)	16 (100)	5 (31)	< 0,001
Артралгии, абс. (%)	16 (100)	6 (38)	0,002
Моноартрит, абс. (%)	14 (87)	5 (31)	0,013
Олигоартрит, абс. (%)	2 (13)	0 (0)	0,716
Пораженные суставы, абс. (%)			
• коленный сустав	16 (100)	5 (31)	< 0,001
• тазобедренный сустав	4 (25)	0 (0)	0,450
Боль в грудной клетке, абс. (%)	1 (7)	0 (0)	0,858
Боль в животе, абс. (%)	8 (50)	2 (13)	0,201
• > 3 ч	8 (50)	1 (6)	0,145
Рожеподобные высыпания, абс. (%)	9 (57)	0 (0)	0,061
Лабораторные признаки ССЛ			
Гемоглобин, г/л	104 (98; 111)	121 (111; 131)	0,003
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	20,0 (14,0; 29,0)	9,7 (8,3; 12,0)	0,002
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	400 (340; 468)	289 (224; 329)	0,005
СОЭ, мм/ч	51 (25; 95)	8 (5; 12)	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л	52,5 (31,0; 98,0)	5,5 (1,2; 12,0)	< 0,001

Таблица 4. Особенности течения ССЛ у пациентов с переносимостью и непереносимостью колхицина
Table 4. Clinical course of Familial Mediterranean Fever in patients with tolerance and intolerance to colchicine

Характеристики ССЛ	Переносимость колхицина (n = 10)	Непереносимость/резистентность к колхицину (n = 6)	p
Время до постановки диагноза ССЛ, годы	8,5 (7,0; 12,0)	2,3 (2,0; 4,0)	0,026
Продолжительность приступа (последний визит), ч	0 (0; 0)	2 (0; 4)	0,04
С-реактивный белок, мг/л (последний визит)	2,5 (0,3; 8,0)	4,5 (5,0; 17,0)	0,026

преобладание в клинической картине болезни артрита и лихорадки над серозитами. У большинства пациентов крымско-татарской национальности с ССЛ заболевание удавалось контролировать монотерапией колхицином. Однако в каждом третьем случае потребовалось проведение комбинированной терапии с добавлением ГИБП. У половины пациентов с непереносимостью или резистентностью к колхицину обнаружен гомозиготный аллель M694V гена *MEFV*. Эта группа больных отличалась также более высокой активностью ССЛ.

Ограничения исследования

Ограничения связаны с маленькой выборкой и сравнительно коротким периодом наблюдения (медиана составила 2,6 года) за пациентами. Недостаточная осведомленность врачей о наличии ССЛ в популяции крымских татар предположительно приводит к диагностике в первую очередь пациентов с более выраженной клинической картиной, что может завышать показатели степени тяжести и активности болезни у больных, данные которых были проанализированы в настоящем исследовании. Ориентировочная частота ССЛ составляет 5,7 случая на 100 тыс. населения или 22 на 100 тыс. детского населения (для пациентов, проживающих на территории Крымского полуострова). В связи с тем что большая часть крымских татар проживает вне территории Крымского полуострова, можно предположить, что общее число пациентов многократно превышает выявленное нами.

Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании дано описание педиатрических случаев ССЛ в Республике Крым среди пациентов крымско-татарской национальности. Диагностика ССЛ является преимущественно клинической. К настоящему времени разработаны 6 наборов диагностических критериев [18, 20–22], из которых только последние критерии Eurofever/PRINTO содержат пункт о диагностической роли патологических вариантов гена *MEFV* [18]. До выхода критериев Eurofever/PRINTO в 2019 г. наиболее распространенными в клинической практике были критерии Tel-Hashomer, в которых в качестве одного из диагностических критериев учитывалась этническая группа пациентов (евреи-сефарды, арабы, армяне и турки) [20]. В последних клинических критериях Eurofever/PRINTO также в качестве одного из них указывается восточно-средиземноморское происхождение пациента (турки, армяне, евреи-неаашкенази, арабы) [18].

Крымско-татарский этнос происходит от тюркоязычных племен — печенегов, половцев, пришедших на территорию Крымского полуострова в X–XI вв., впоследствии слившихся с пришлыми татаро-монголами (XIII в.), крымскими греками и половцами (кипчаками),

а затем и с турками-османами после захвата последними Крымского полуострова в 1475 г. [14]. По нашему мнению, это обстоятельство можно рассматривать как один из ключевых вопросов гиподиагностики ССЛ в группе крымских татар. Кроме того, в настоящее время высокий уровень миграции населения и межнациональные браки зачастую затрудняют самоидентификацию индивидуумов. В странах, где ССЛ широко распространена (таких как Турция, Израиль, арабские страны), она входит в круг дифференциальной диагностики лихорадки ребенка любого возраста. При этом в других странах/этнических группах, где данная болезнь не так «популярна», либо отсутствуют данные о ее распространении (диагностика ССЛ всегда запаздывает во времени), либо много вариантов, как в случае с крымскими татарами, многие случаи остаются недиагностированными. Так, медиана времени от появления симптомов до постановки диагноза ССЛ в целевой популяции турок и армян, проживающих в Германии, составляет 8 лет, тогда как в Турции — 2,5 года [23, 24]. В изученной нами выборке диагноз ССЛ устанавливали достаточно поздно, в среднем (медиана) через 5,5 лет, что соответствует показателю в странах, где ССЛ является редким заболеванием [23]. Среди особенностей клинической картины следует отметить большую долю детей с дебютом ССЛ в возрасте до 2 или до 5 лет (44 и 75% соответственно). Так, в основных популяциях, где распространена ССЛ, дебют в возрасте до 2 лет встречается у 15% детей, в возрасте младше 5 лет — у 58–65% [24]. В качестве второй особенности следует отметить меньшую частоту встречаемости детей с перитонитом: 50% (по данным других исследований — 82–96%) [25]. Боль в грудной клетке, связанная с плевритом, имела у 7% пациентов, что в целом соответствует ранее опубликованным данным (< 18%) и объясняется увеличением доли пациентов с плевритом пропорционально возрасту [12, 26].

Артрит был отмечен у всех больных ССЛ в нашей выборке. Для сравнения: частота артрита при ССЛ в арабских странах составляет до 37% [27], в Турции — до 47% [28], среди евреев-сефардов — 77% [3]. Известно, что рецидивирующий артрит является независимым предиктором развития АА-амилоидоза — это указывает на факт клинической и прогностической значимости артрита у пациентов с ССЛ [29]. Относительно высокой была и частота случаев рожеподобных высыпаний (57% в сравнении с 3–46% в других исследованиях [9, 26]). Напротив, интенсивная боль в нижних конечностях, отмечаемая 50–66% больных ССЛ [26, 30], у наших пациентов не подтверждена. По нашему мнению, в большинстве случаев частота артрита и рожеподобных высыпаний коррелирует с частотой носительства высокопенетрантного аллеля

M694V гена *MEFV*. В нашем исследовании этот вариант гена был обнаружен у 88% больных. В турецкой популяции частота встречаемости аллеля в общей группе пациентов с ССЛ составляет 54% (в группе пациентов с острым артритом — 63%) [26], в Армении и Сирии — 36% [31], у евреев — 65% [6]. В группе пациентов с рожеподобными высыпаниями частота аллеля *M694V*, по некоторым данным, была в 2 раза выше, чем в общей группе пациентов [9, 26]. В группе пациентов крымско-татарской национальности с рожеподобными высыпаниями все пациенты имели патологический вариант *M694V* гена *MEFV* (7 — в гетерозиготном, 2 — в гомозиготном состоянии).

Терапия ССЛ

Всем пациентам, включенным в наше исследование, была назначена терапия колхицином, которая была эффективна у 63% больных, что соответствует ранее опубликованным данным (51–68%) [19, 28]. Резистентность к колхицину отмечена у 2,7–10% больных [12, 19, 32], а по нашим данным — у 25%, что было основанием для добавления к терапии ГИБП канакинумаба. У 2 пациентов имела место непереносимость колхицина в виде диарейного синдрома, что не позволило назначить препарат в более высокой дозе и надежно контролировать болезнь. Это также потребовало назначения биологической терапии (инициирована терапия тоцилизумабом). Тоцилизумаб может рассматриваться как препарат для лечения пациентов с ССЛ, однако его эффективность продемонстрирована в небольших исследованиях серий случаев. Рандомизированных клинических исследований не проводилось, официальных показаний тоцилизумаба для терапии ССЛ не имеет [33, 34]. Резистентность к колхицину, равно как и непереносимость, являются признаками высокой активности заболевания, неблагоприятного прогноза, риска развития амилоидоза и часто ассоциированы с носительством варианта *M694V* гена *MEFV*, преимущественно в гомозиготном состоянии [9, 28]. Таким пациентам для контроля над болезнью зачастую требуется биологическая терапия [35]. В нашей когорте 50% пациентов с резистентностью и непереносимостью колхицина были носителями гомозиготного генотипа *M694V*, что коррелирует с результатами ранее проведенных исследований [36]. Пациенты из нашей выборки с признаками непереносимости или резистентности к колхицину имели более тяжелое течение заболевания (сохраняющиеся приступы продолжительностью 2 ч, относительно высокий уровень СРБ на фоне терапии ГИБП), что также связано с носительством генотипа *M694V*. Назначенная терапия ГИБП была эффективна у всех пациентов, исходы оказались сопоставимы с таковыми в группе пациентов, получавших колхицин, за исключением двух вышеперечисленных параметров. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в лечении колхицинрезистентной формы ССЛ показан только канакинумаб. Его эффективность была подтверждена результатами рандомизированного клинического исследования CLUSTER у детей и взрослых, а также серий наблюдений в реальной клинической практике у взрослых пациентов [37, 38].

Случаев амилоидоза у больных ССЛ крымско-татарской национальности зафиксировано не было. Это может быть обусловлено относительно маленькой выборкой, детским возрастом пациентов (небольшая продолжительность заболевания), сравнительно невысокой долей пациентов, гомозиготных по высокопенетрантной мутации *M694V* гена *MEFV*, которая рассматривается как фактор риска развития амилоидоза [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено первое систематизированное описание случаев ССЛ у детей крымско-татарской национальности. Отмечена высокая частота гетерозиготных носителей варианта *M694V* гена *MEFV*, что указывает на необходимость молекулярно-генетического типирования детей крымско-татарской национальности с периодическими лихорадками аналогично рекомендациям в странах, где распространена ССЛ. Показано также, что в клинической картине доминируют лихорадка и артрит. У каждого третьего больного была отмечена резистентность или непереносимость колхицина, потребовавшие перевода на терапию ГИБП. Необходимы дальнейшие исследования для изучения особенностей ССЛ в популяции крымских татар.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Новартис».

Сотрудники компании не участвовали в планировании, проведении и обсуждении результатов настоящего исследования.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Novartis.

Company employees did not participate in planning, conducting and discussing of the results of this study.

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

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

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О. В. Жогова

<https://orcid.org/0000-0002-2336-6246>

С. В. Ивановский

<https://orcid.org/0000-0001-8814-1948>

Н. В. Лагунова

<https://orcid.org/0000-0001-5296-2752>

А. В. Тумакова

<https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):469–478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
2. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227–253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2.
4. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):553–555. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674.
5. Toutou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49(11):1781–1782. doi:10.1373/clinchem.2003.025791.
6. Toutou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473–483. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.
7. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5.
8. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
9. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185–190.
10. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862–1866. doi: 10.1002/art.24570.
11. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851–1861. doi: 10.1002/art.24569.
12. Ece A, Cakmak E, Uluca U, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207–212. doi: 10.1007/s00296-013-2858-1.
13. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 1411–1461.
14. Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В. и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. *Научно-практическая ревматология*. — 2019. — Т. 57. — № 3. — С. 339–344. [Zhogova OV, Lagunova NV, Ivanovsky SV et al. Family Mediterranean fever in the Republic of Crimea: description of a series of cases with analysis of historical and ethnographic aspects of the disease. *Scientific and practical rheumatology*. 2019;57(3): 339–344. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-339-344.
15. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1671–1676. doi: 10.3899/jrheum.081278.
16. Lim AL, Jang HJ, Han JW, et al. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11): 1424–1427. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1424.
17. Li J, Zhang Y, Wang W, et al. Three cases with familial Mediterranean fever misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017;55(5):383–387. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.015.
18. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8): 1025–1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
19. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
20. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10): 1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
21. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2): 92–97. doi: 10.1080/030097498440949.
22. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67–72. doi: 10.1093/rheumatology/39.1.67.
23. Ozen S, Demirkaya E, Amarian G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):662–667. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202708.
24. Ozen S, Aktay N, Lainka E, et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *J Clin Rheumatol*. 2013 Aug;19(5):246–51. doi: 10.1097/RHU.0b013e31829ce005.
25. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(5): 316–321. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.11.002.
26. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
27. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):540–544. doi: 10.1007/bf01957901.
28. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
29. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257–1261. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x.
30. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3221–3226. doi: 10.1002/art.38797.
31. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015; 35(4):629–634. doi: 10.1007/s00296-014-3116-x.
32. Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, et al. Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13 Suppl 1:51–53.
33. Colak S, Tekgoz E, Cinar M, Yilmaz S. The assessment of tocilizumab therapy on recurrent attacks of patients with familial Mediterranean fever: A retrospective study of 15 patients. *Mod Rheumatol*. 2020;1–3. doi: 10.1080/14397595.2019.1709258.
34. Ugurlu S, Hacioglu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0.
35. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, et al. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in Familial Mediterranean Fever patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(7):1090–1094. doi: 10.1002/acr.23446.
36. Gul A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr;30(2):296–303. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.001.
37. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
38. Laskari K, Boura P, Dalekos GN. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017;44(1):102–109. doi: 10.3899/jrheum.160518.

Н.Е. Гималдинова, Е.Н. Игнатъева, О.В. Воробьева, Л.А. Любовцева

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

Врожденная аномалия центральной нервной системы, ассоциированная с внутриутробным коинфицированием цитомегаловирусом и токсоплазмой: клинический случай

Контактная информация:

Гималдинова Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428000, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, тел.: +7 (8352) 45-39-19, e-mail: ruf06@rambler.ru

Статья поступила: 27.02.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Формирование пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) может происходить на фоне внутриутробной инфекции. Соответствующие патоморфологические изменения в структурах ЦНС требуют дополнительного изучения. **Описание клинического случая.** Проведено морфологическое исследование головного мозга трупа ребенка, рожденного после внутриутробного инфицирования токсоплазмой и цитомегаловирусом и погибшего в возрасте 2 лет. Установлены утолщение мягкой мозговой оболочки за счет отека и очагового склероза с мутной поверхностью, распространенный тромбоз продольных, поперечных и верхнего сагиттального венозного синусов, отсутствие мозолистого тела, основной комиссуральной спайки, зияющий третий желудочек мозга и агенезия червя мозжечка, а также смешанная окклюзионная гидроцефалия. При гистологическом исследовании белого вещества головного мозга обнаружен диффузный глиоз с глиальными кистами в перивентрикулярных зонах. В стенке кист идентифицированы псевдоцисты, заполненные токсоплазмами. Отмечены признаки продуктивного васкулита. Для подтверждения связи внутриутробной инфекции с формированием аномалии головного мозга проведено сопоставление патоморфологических изменений головного мозга и внутренних органов с анамнестическими данными ребенка (перенесенная матерью в первой половине беременности токсоплазменная и цитомегаловирусная инфекция, обнаружение аномалии головного мозга у плода при проведении второго ультразвукового скрининга на сроке 21–22 нед гестации) и результатами гистологического исследования плаценты. В плаценте обнаружены патогномичные признаки цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмоза: цитомегалические клетки, тромбоз сосудов, ишемические инфаркты, фибриноидный некроз базальной пластинки, гипоплазия плаценты. В строме ворсин хориона, париетальном трофобласте, амнионе, децидуальной ткани выявлены токсоплазменные цисты. **Заключение.** Внутриутробная вирусно-паразитарная инфекция может быть причиной формирования аномалий головного мозга у внутриутробного ребенка. Вместе с тем специфических признаков (цитомегалических клеток типа «совиный глаз») цитомегаловирусной инфекции у ребенка не обнаружено, даже при наличии характерных для этой инфекции патоморфологических изменений в плаценте. Можно предположить, что развитие аномалии головного мозга у ребенка раннего возраста было связано с токсоплазменной инфекцией.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, врожденная пневмония, задержка внутриутробного развития, врожденные пороки развития, центральная нервная система, токсоплазмоз, агенезия, глиальные кисты, псевдоцисты

Для цитирования: Гималдинова Н.Е., Игнатъева Е.Н., Воробьева О.В., Любовцева Л.А. Врожденная аномалия центральной нервной системы, ассоциированная с внутриутробным коинфицированием цитомегаловирусом и токсоплазмой: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (3): 207–213. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2116

ОБОСНОВАНИЕ

Внутриутробная инфекция (ВУИ) остается одной из ведущих причин гибели внутриутробного ребенка, а также заболеваний, ассоциированных с пороками развития и смерти новорожденных [1]. В структуре причин смерти в антенатальном периоде вследствие ВУИ 27% приходится на вирусную инфекцию, 18% — на бактериальную, 26% — на инфекцию смешанной этиологии [1]. В перинатальном периоде ВУИ является причиной более 30% случаев смерти [2]. Помимо этого, наблюдения за развитием детей с врожденными пороками развития показали, что ВУИ ассоциирована с нарушением физического и умственного развития ребенка, а также с высоким риском инфекционных заболеваний уже в течение первых лет жизни [3–5].

Связь ВУИ с формированием пороков развития у внутриутробного ребенка неоднократно описана в литературе [6–8]. Механизм проникновения токсоплазм и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в плаценту сходен, но риск инфицирования и патоморфологические изменения в центральной нервной системе (ЦНС) при этом имеют существенные отличия. Известно, например, что частота инфицирования внутриутробного ребенка при остром токсоплазмозе во время беременности составляет 40% [9, 10], тогда как ЦМВИ трансплацентарно инфицирует от 0,2 до 14% новорожденных [11].

Механизмы повреждающего действия токсоплазм обусловлены экспрессируемым на их поверхности белком PEF (penetration enhancing factor), который способствует адгезии и проникновению паразита в клетку [12].

Фосфолипаза A_2 паразита влияет на фосфолипиды клеточных мембран, приводя к образованию микропор и изменению проницаемости мембран клеток [13]. В эксперименте *in vitro* было показано, что добавление в культуральную среду моноклональных антител к фосфолипазе A_2 ингибирует проникновение токсоплазмы в клетки [14]. При внутриутробном инфицировании токсоплазмой в первую очередь поражаются структуры головного мозга [5, 6], что проявляется развитием микро- или гидроцефалии [5, 6]. В тканях мозга токсоплазмы могут находиться как внутри-, так и внеклеточно [9, 10]. При этом характерна макрофагальная реакция: макрофаги фагоцитируют возбудителей и продукты распада тканей мозга, подвергшихся некротическим изменениям [9, 10]. В сосудах происходит утолщение эндотелия и адвентиции, стаз и тромбоз [10]. В результате тромбоваскулита, преимущественно в коре мозга и в субэпендимальной зоне боковых желудочков, образуются очаги некроза, которые в последующем рассасываются с образованием кист. По периферии некротических очагов происходит разрастание глии с уплотнением ткани мозгового вещества. Сосудистые сплетения и мягкие оболочки головного мозга чаще всего склерозируются. Вместе с этим происходит кальциноз некротических очагов. В эпендиме, мягких мозговых оболочках, прилежащих к очагам обызвествления, развивается реактивный воспалительный процесс, преимущественно продуктивного характера [10].

При ЦМВИ нарушается гестационная трансформация трофобласта и ворсин хориона [11]. Такие деструктивные процессы развиваются вследствие активации медиаторов воспаления (интерлейкинов 6, 8). Кроме того, отмечается снижение концентрации плацентарного лактогена, эстрадиола, эстриола, прогестерона, что коррелирует со снижением содержания их предшественника — холестерина [11, 15, 16], необходимого для построения мембран, синтеза гормонов и нормального развития плода.

Поражение нервной системы наиболее характерно при раннем инфицировании цитомегаловирусом [7, 11] с развитием деструктивных процессов в астроцитарной глии [11, 17, 18]. Этот вирус обладает полигистиотропностью. По данным патоморфологических исследований, у детей с врожденной цитомегалией преобладают эмбриопатии, развиваются пороки внутренних органов, в т.ч. пороки сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей [3, 5].

Из приведенных данных следует, что врожденные ЦМВИ и токсоплазменная инфекция остаются актуальной проблемой педиатрии ввиду тератогенного потенциала возбудителей и высокого риска возникновения врожденных пороков развития. Ранее, насколько нам известно, подробное морфологическое описание результатов влияния указанных внутриутробных инфекций на ЦНС у детей раннего возраста не проводилось.

В связи с этим **целью** представленного ниже секционного случая стало патоморфологическое описание врожденной аномалии ЦНС, развившейся у ребенка в результате его внутриутробного коинфицирования токсоплазмой и ЦМВИ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Труп ребенка мужского пола, биологический (календарный) возраст 2 года 24 сут с рождения, направлен на патологоанатомическое вскрытие с заключительным клиническим диагнозом (согласно истории болезни).

- **Основное заболевание.** Другие уточненные поражения центральной нервной системы. Последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза (гипоксически-инфекционного). Детский церебральный паралич. Спастическая тетраплегия. Спастический тетрапарез 2-й ст., псевдобульбарный синдром. Врожденный порок развития головного мозга (агенезия мозолистого тела, червя мозжечка), лик-

Natalia E. Gimaldinova, Yevgenia N. Ignatieva, Olga V. Vorobyova, Lyubov A. Lyubovtseva

Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

Congenital Anomaly of Central Nervous System Associated with Antenatal Coinfection with Cytomegalovirus and Toxoplasma: Clinical Case

Background. The development of central nervous system (CNS) malformations may occur due to antenatal infection. Specific pathomorphological changes in CNS structures require further study. **Clinical Case Description.** The autopsy morphological study of the brain of a child who had antenatal toxoplasma and cytomegalovirus infections and who died at the age of 2 years was performed. Thickening of the pia mater with cloudy surface due to edema and focal sclerosis, generalized thrombosis of superior sagittal sinus, sinus rectus and sinus transverses, absence of corpus callosum, major commissural fibers, opened third ventricle and vermis of cerebellum agenesis, as well as mixed forms of obstructive hydrocephalus were revealed. Diffuse gliosis with glial cysts in the periventricular zones were revealed at histological examination of the alba. Pseudocysts filled with toxoplasms were identified in the cysts' wall. Signs of productive vasculitis were noted. Comparison of pathomorphological changes in the brain and internal organs with anamnestic data of the patient (toxoplasma and cytomegalovirus infection during recent pregnancy, brain abnormality of the fetus on the second ultrasound screening at 21–22 weeks of gestation) and the results of histological examination of placenta was carried out to prove the correlation of antenatal infection with the development of brain anomalies. Pathognomonic signs of cytomegalovirus infection and toxoplasmosis were revealed in the placenta: cytomegalic cells, vascular thrombosis, white infarcts, fibrinoid necrosis of basal lamina, placental hypoplasia. Toxoplasmic cysts were detected in chorionic villae stroma, parietal trophoblast, amnion, decidua tissue. **Conclusion.** Antenatal viral-parasitic infection may be the cause of brain anomalies of the fetus. However, the child had no specific signs of cytomegalovirus infection (such as cytomegalic cells — owl eye cells), even when the placenta had pathomorphological changes typical for this infection. It can be assumed that the development of brain anomaly in this child could be associated with toxoplasma infection.

Key words: antenatal infection, congenital pneumonia, intrauterine growth retardation, congenital anomalies, central nervous system, toxoplasmosis, agenesis, glial cysts, pseudocysts

For citation: Gimaldinova Natalia E., Ignatieva Yevgenia N., Vorobyova Olga V., Lyubovtseva Lyubov A. Congenital Anomaly of Central Nervous System Associated with Antenatal Coinfection with Cytomegalovirus and Toxoplasma: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 207–213. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2116

ворная киста медиальных отделов средней черепной ямки, ретроцеребеллярная киста. OS — врожденный микрофтальм. OD — субатрофия зрительного нерва. Задержка нервно-психического развития.

- **Конкурирующее заболевание.** Двусторонняя верхнедолевая бронхопневмония, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 3-й ст.
- **Осложнения основного заболевания.** Легочный сепсис (энцефалит, миокардит, гепатопатия, нефрит), полиорганная недостаточность (церебральная недостаточность, кардиоваскулярная недостаточность, дыхательная недостаточность 3-й ст., острая почечная недостаточность, парез кишечника, печеночная недостаточность). Отек и дислокация головного мозга.
- **Сопутствующие заболевания.** Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Дисплазия соединительной ткани. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка. Пупочная грыжа. Вторичное иммунодефицитное состояние.

Из медицинской документации (амбулаторной карты ребенка и истории болезни) известно, что ребенок от 2-й беременности у матери 27 лет с отягощенным соматическим анамнезом (хронический гастрит, тонзиллит). В первой половине беременности (на 9–10-й нед) при постановке на учет в женской консультации у матери был получен положительный анализ крови на токсоплазму (IgM, отношение S/CO, 4,3 (норма 0–0,80), IgG — 23 МЕ/мл, норма 0–1,0) и цитомегаловирус (IgM, отношение S/CO, 2,78 (норма 0–0,70), IgG — 122 Ед/мл, норма 0–0,50). Было выяснено, что возможным источником инфекции могла стать проживающая в семье кошка. Несмотря на предупреждение женщины о возможных последствиях для ребенка, от проведения специфической терапии она отказалась.

При ультразвуковом скрининге в 11–12 нед диагностировано многоводие, которое сохранялось на протяжении всей беременности. Во 2-ю половину беременности при проведении антенатального ультразвукового скрининга у внутриутробного ребенка (21–22 нед) был выявлен порок развития головного мозга. Родителям было предложено прерывание беременности, от которого они отказались.

Ребенок родился доношенным (на 40-й нед беременности): по шкале APGAR (на 1-й и 5-й мин) — 5/6 баллов,

с антропометрическими признаками задержки внутриутробного развития II ст. по гипопластическому типу (масса при рождении 2485 г, длина — 48 см). При гистологическом исследовании плаценты выявлено (рис. 1): цитомегалические клетки, тромбоз сосудов, ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки, гипоплазия плаценты, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит; множественные токсоплазменные цисты в строме ворсин хориона, париетальном трофобласте, амнионе, децидуальной ткани.

Заключение: высокий риск по антенатальному инфицированию, нарушению созревания внутренних органов, врожденным порокам развития, гипоксического поражения ЦНС.

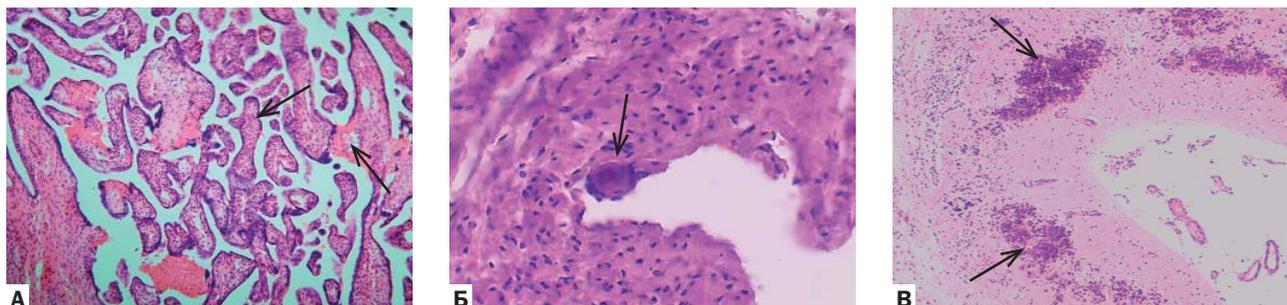
С рождения состояние ребенка расценено как тяжелое, обусловленное врожденной аномалией ЦНС (череп деформирован, неправильной формы, захождение теменных костей на лобную; глазные щели $D > S$, слева — рудимент глазного яблока; глотательный рефлекс отсутствовал). С рождения находился на искусственной вентиляции легких, попытки перевода на NCPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure — неинвазивная система вентиляции) были неэффективны, самостоятельное дыхание отсутствовало. В возрасте 1 года 10 мес у ребенка появился судорожный синдром (стойкие тонико-клонические судороги с цианозом и падением сатурации кислорода до 60–70%, купируемые введением реланиума и натрия оксипутирата), дыхательная недостаточность 3-й ст., генерализованный врожденный инфекционный процесс (ВУИ), задержка внутриутробного развития.

Лабораторные исследования

Кислотно-основное состояние (возраст 1 год 10 мес): pCO_2 — 53,8 мм рт. ст. (при норме 32–45), pO_2 — 74 мм рт. ст. (при норме 83–108), Hct — 41% (при норме 37–40), Ca^{++} — 1,43 ммоль/л (при норме 1,15–1,33), $ctCO_2$ (B) — 20,4 ммоль/л (при норме 22–28), sO_2 — 93,3% (при норме 94–98), ctO_2 — 17,2 ммоль/л (при норме 8,4–9,9). Уровни pH, Na^+ , Ka^+ , cCl: ctHb, $cHCO_3$ (P), $cHCO_3$ (P, st), cBase (B), cBase (Ecf), cBase (B, ox), cBase (Ecf, ox) и $ctCO_2$ (B) находились в пределах референсных значений.

Клинический анализ мочи (возраст 2 года 20 сут): эритроциты — 7–8 в п/зр (при норме до 5), уробилино-

Рис. 1. Гистологические препараты плаценты
Fig. 1. Tissue specimens of placenta



Примечание. А — хроническая плацентарная недостаточность, редукция сосудов терминальных ворсин, очаговый гнойно-некротический виллузит (отмечено стрелками). Б — эндотелиальная клетка (отмечена стрелкой) пупочной вены с цитомегаловирусной трансформацией (клетка типа «совиный глаз»). В — постинфекционные субэпидимальные кисты с дистрофическим обызвествлением в их стенках (отмечены стрелками). Во всех случаях окрашено гематоксилином-эозином. Ув.: об. 10 (А, В), 40 (Б); ок. 10. Источник: Гималдинова Н.Е. и соавт., 2020.

Note. А — chronic placental insufficiency, vessels reduction in acroteric villus, focal purulent-necrotic villitis (arrows). Б — endothelial cell (arrow) of umbilical vein with cytomegalovirus changes (owl eye cell). В — post-infectious subepidymal cysts with petrification in the walls (arrows). Hematoxylin-eosin staining. PHF: 10 (A, B), 40 (C); 10. Source: Gimaldinova N.E. et al., 2020.

ген положит. (в норме отр.), лейкоциты — 15–18 в п/зр (при норме до 10), аскорбиновая кислота — 25 мг/дл (при норме 1,93–21).

Клинический анализ крови (возраст 2 года 20 сут): лейкоциты — 26×10^9 /л (при норме 5–12), гемоглобин — 95 г/л (при норме 110–140), средний объем эритроцитов (MCV) — 73,8 фл (при норме 77–79), гематокрит (Ht) — 25% (при норме 37–44), тромбоциты — 529×10^9 /л (при норме 160–390), СОЭ — 27 мм/ч (при норме 4–12). Число эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, а также число базофилов, эозинофилов, уровень п/я и с/я нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов находились в пределах референсных значений.

Коагулограмма (возраст 2 года 20 сут): протромбиновое время — 12 с (при норме 14–17). Значения протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени находились в пределах референсных значений.

Инструментальные исследования

Нейросонография (возраст 1 год 10 мес): агенезия мозолистого тела и червя мозжечка, ликворная киста медиальных отделов средней черепной ямки, ретроцеребеллярная киста.

Рентгенологическое исследование легких (возраст 2 года 20 сут): острая пневмония с локализацией в нижней доле левого легкого.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (возраст 2 года 20 сут): эхопризнаки гепатомегалии, асимметрии размеров почек, пиелозктазии, диффузных изменений паренхимы с обеднением кровотока при цветном доплеровском картировании обеих почек, конкрементов левой почки, множественных мелких гиперэхогенных включений в паренхиме правой почки.

Электрокардиограмма (возраст 2 года 20 сут): ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 125–136 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Электрокардиологические признаки нагрузки на правое предсердие. Сглаженные зубцы Т в V_{3-5} , низкоамплитудные в первом стандартном отведении и V_6 . Не исключается гипертрофия правого желудочка (по S-типу).

Консультации (заключения) специалистов (источник — история болезни)

Генетик (возраст ребенка 10 мес): кариотип в норме. Выставлен диагноз «Врожденный порок развития ЦНС — агенезия мозолистого тела и червя мозжечка».

Офтальмолог (возраст ребенка 2 года 22 сут): ОУ-атрофия зрительного нерва, лагофтальм, сухой кератоконъюнктивит (H47.2 Атрофия зрительного нерва).

Кардиолог (возраст ребенка 2 года 22 сут). Вторичная артериальная гипертензия 1-й ст. Малые аномалии развития сердца (МАРС): дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ). Недостаточность кровообращения 2а (I15 Вторичная гипертензия).

В раннем неонатальном периоде поставлен клинический диагноз «Врожденный порок развития ЦНС. Агенезия мозолистого тела, червя мозжечка. Церебральная ишемия 3-й ст., судорожный синдром. ВУИ, врожденная пневмония, дыхательная недостаточность 1–2-й ст. Персистирующие фетальные коммуникации: открытое овальное окно. Задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу», с которым ребенок проходил постоянное стационарное лечение до 1-го года жизни. Диагнозы ЦМВИ и токсоплазменной инфекции ребенку

выставлены не были, этиотропная терапия инфекций не проводилась. В возрасте 1 года пациенту поставлен диагноз «Детский церебральный паралич. Спастическая тетраплегия. Аспирационный синдром». Необходимо отметить, что больного с рождения выхаживали в условиях стационара, он 4 раза перенес нозокомиальный сепсис, на высоте тонико-клонических судорог появлялись неоднократные апноэ. Во время последней госпитализации развился легочный сепсис с летальным исходом.

Патологоанатомическое исследование

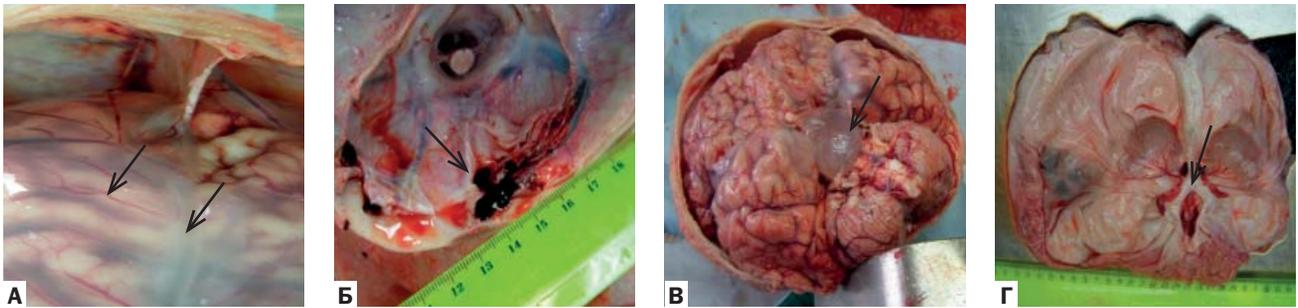
При проведении исследования применена стандартная методика вскрытия полости черепа детей раннего возраста, предназначенная для сохранения неповрежденными синусов твердой мозговой оболочки. Разрез мягких тканей осуществляли по методике С.А. Громова [19], распил костей черепа — по методу И.В. Буяльского [19]. Извлечение головного мозга производили путем заведения указательного и среднего пальцев левой руки под лобные доли больших полушарий, при этом приподнимали доли полушарий над основанием черепа, а затем пересекали с помощью скальпеля обонятельные тракты и зрительные нервы. Полушария мозга при этом придерживаются при помощи левой руки [19].

При проведении измерений трупа ребенка установлено следующее: фактическая длина тела — 84 см, масса тела — 9 кг; выраженный дефицит массы тела — ИМТ $12,7 \text{ кг/м}^2$ (дефицит массы тела 23%). При внешнем осмотре трупа ребенка обращает на себя внимание неравномерное распределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (преимущественно на лице, шее, груди, животе), со стороны костной системы — левосторонний грудопоясничный S-образный кифосколиоз, аномалия (отсутствие) малых и больших коренных зубов на верхней и нижней челюсти, вестибулярное отклонение нижнего правого клыка, множественные тремы между зубами, аномалия формы верхних резцов. Со стороны глазных щелей — дефект роговицы левого глаза по типу складки, образованной с внутренней стороны глаза.

Стигмы дизэмбриогенеза: монолатеральный орбитальный гипертелоризм, визуальная асимметрия расстояния между глазными щелями, длина правой глазной щели 2,5 см, левой — 1,9 см, асимметрия черепа, гипертелоризм и монголоидная форма глазных щелей, короткая шея с широким основанием, выступающий лоб справа, короткая уздечка, готическое небо, брахидактилия 3-го пальца рук и 1-го пальца стоп.

При исследовании трупа также обнаружено: мягкая мозговая оболочка утолщена за счет отека и очагового склероза, с мутной поверхностью объемом 8 мл (рис. 2, А). Выявлен тромбоз продольных, поперечных, верхнего сагиттального венозного синусов (рис. 2, Б). В их просветах сгустки крови темно-красного цвета, выдавливаются при надавливании в виде «червячков». Средние и задние черепные ямки неправильной формы, левая черепная ямка более углублена по сравнению с правой. В проекции средней черепной ямки на базальной поверхности головного мозга определяется полостное тонкостенное образование с полупрозрачным содержимым размерами $3,5 \times 3,0 \times 0,5$ см (врожденная арахноидальная киста) (рис. 2, В). Мозолистое тело визуально не определяется, наблюдается отсутствие основной комиссуральной спайки, в результате чего третий желудочек мозга был открыт с размерами $0,7 \times 0,5$ см. Обнаружена агенезия червя мозжечка, смешанная окклюзионная гидроцефалия (размеры правого бокового желудочка $9,5 \times 4,0 \times 1,6$, левого — $9,5 \times 5,0 \times 0,6$ см, диаметр сильвиева водопро-

Рис. 2. Макроскопическое описание препарата головного мозга
Fig. 2. Macroscopic description of brain specimen



Примечание. А — отек и очаговый склероз мягкой мозговой оболочки с мутной поверхностью. Б — тромбоз продольных, поперечных, верхнего сагиттального венозного синусов. В — врожденная арахноидальная киста в проекции средней черепной ямки на базальной поверхности головного мозга. Г — открытый третий желудочек мозга и агенезия червя мозжечка.

Источник: Гималдинова Н.Е. и соавт., 2020.

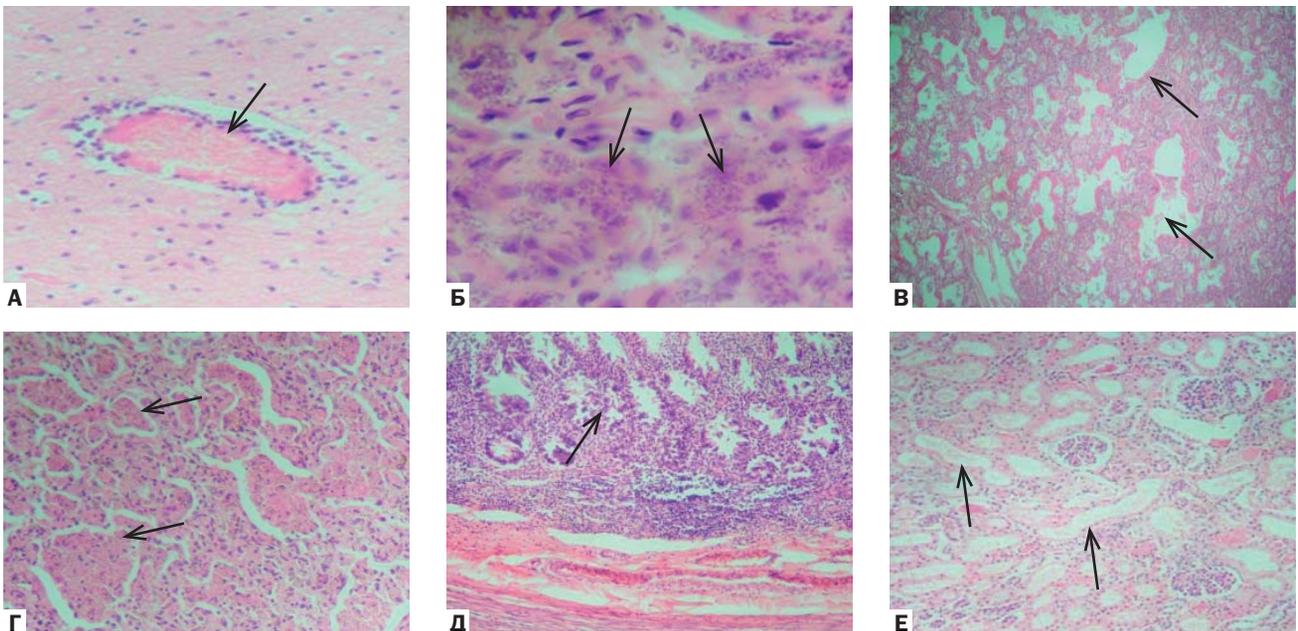
Note. А — edema and focal sclerosis of pia mater with cloudy surface. Б — thrombosis of superior sagittal sinus, sinus rectus and sinus transversus. В — congenital arachnoid cyst in the projection of middle cranial fossa on the basal surface of the brain. Г — opened third ventricle and vermiform agenesis. Source: Gimaldinova N.E. et al., 2020.

вода — 2 мм) (рис. 2, Г). Со стороны сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание открытое овальное окно (0,2 см), концентрическая гипертрофия правого желудочка (масса сердца — 62,3 г, желудочковый индекс — 1,25 при норме 0,52); периметры правого атрио-вентрикулярного отверстия — 6,5 см (при норме 5,4), левого атрио-вентрикулярного отверстия — 5,5 см (при норме 5,5), аорты — 2,5 см (при норме 3,3), легочного ствола — 4,5 см (при норме 3,2). Во внутренних органах имеется венозный застой, двусторонний гидроторакс (по 30 мл), «мускатная» печень.

При исследовании *органов дыхания*: в просвете трахеи пристеночно располагаются густые вязкие слизистые массы светло-желтого цвета, спускающиеся в просвет главных и долевых бронхов, закупоривающие их просветы. Масса правого и левого легкого — 146 и 115 г соответственно (при норме правого 124, левого — 101 г), плавательная проба — отрицательная. Легкие плотной консистенции.

При *гистологическом исследовании* аутопсийного материала белого вещества головного мозга обнаружен продуктивный васкулит, в просветах сосудов — нити

Рис. 3. Гистологическое исследование аутопсийного материала
Fig. 3. Histopathological examination autopsy material



Примечание. А — диффузный глиоз мозгового вещества; в просвете сосуда (отмечено стрелкой) нити гриба рода *Candida*.

Б — псевдоцисты в стенке глиальных кист, заполненные токсоплазмами. В — гиалиновые мембраны 2–3-суточной давности, ателектазы и дистелектазы легких. Г — фибринозно-гнойный экссудат в альвеолах с явлениями организации. Д — гистологическая картина продуктивного энтероколита с десквамацией слизистой оболочки. Е — гистологическая картина тубулоинтерстициального нефрита.

Окрашивание гематоксилином-эозином. Ув. об. 20–40; ок. 10. Источник: Гималдинова Н.Е. и соавт., 2020.

Note. А — diffuse gliosis of brain matter; in the lumen of vessels (arrow) fibers of *Candida*. Б — pseudocysts filled with toxoplasms in the cysts' wall. В — hyaline membranes over 2–3 days, atelectasises and dypelectasises of lungs. Г — fibro-purulent exudate in alveoli with signs of organisation. Д — microscopic state of productive enterocolitis with mucous membrane desquamation. Е — microscopic state of tubulo-interstitial nephritis. Hematoxylin-eosin staining. PHF 20–40; 10. Source: Gimaldinova N.E. et al., 2020.

гриба *Candida*, в веществе мозга — диффузный глиоз (рис. 3, А), в перивентрикулярных зонах просматриваются глиальные кисты, в стенке которых выявляются псевдоцисты, заполненные токсоплазмами (рис. 3, Б).

Микроскопически (в отдельных сегментах легочной паренхимы) — гиалиновые мембраны 2–3-суточной давности, ателектазы и дистелектазы (рис. 3, В); большая часть альвеол содержит фибринозно-гнойный экссудат с явлениями организации (рис. 3, Г). При бактериальном исследовании легких бактериальная микрофлора не выявлена.

Со стороны *пищеварительного тракта* гистологическая картина соответствовала продуктивному энтероколиту с десквамацией слизистой оболочки на фоне острых дисциркуляторных нарушений (рис. 3, Д). Микроскопически в почках были обнаружены признаки тубулоинтерстициального нефрита (рис. 3, Е).

По результатам патологоанатомического исследования был выставлен патологоанатомический диагноз (код по МКБ-10 Q07.9) (публикуется с сокращениями).

- **Основное заболевание.** Врожденный порок центральной нервной системы: агенезия мозолистого тела и червя мозжечка, врожденная арахноидальная киста на базальной поверхности головного мозга в проекции средней черепной ямки.
- **Фоновое заболевание.** Хроническая форма токсоплазмоза: псевдоцисты в веществе головного мозга; глиальные микрокисты в субэпендимальных зонах больших полушарий мозга; распространенный глиоз; смешанная окклюзионная гидроцефалия, стадия компенсации, стеноз силвиева водопровода; субатрофия глазного яблока и зрительного нерва слева; тубулоинтерстициальный нефрит.
- **Осложнения основного заболевания.** Легочная гипертензия. Вторичное иммунодефицитное состояние (акцидентальная трансформация тимуса 5-й ст. (масса — 16,7 г), гипоплазия фолликулов селезенки и регионарных лимфатических узлов, гипоплазия мозгового вещества надпочечников). Кандидозная септикопиемия. ДВС-синдром (гиалиновые и фибриновые тромбозы в сосудах паренхиматозных органов). Тромбоз продольного, поперечного, верхнего сагиттального венозных синусов. Отек и набухание головного мозга с вклиниванием ствола и миндалин мозжечка в затылочное отверстие.

При сопоставлении основного посмертного клинического и патологоанатомического диагнозов выявлено их расхождение 2-й категории (неправильное оформление заключительного клинического диагноза).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, развивающийся мозг эмбриона и внутриутробного ребенка имеет свои критические периоды развития, или периоды повышенной ранимости [20, 21]. Стадия внутриутробного развития, в период которой произошло инфицирование, определяет характер и степень тяжести инфекционного процесса у внутриутробного ребенка [6]. Золотым стандартом диагностики ВУИ, в частности ЦМВИ и токсоплазмоза, является гистологическое исследование последа [15, 20]. В нашем исследовании в плаценте были выявлены специфические маркеры существующих инфекций (ЦМВИ и токсоплазмоза): цитомегалические клетки, тромбоз сосудов, ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки, гипоплазия плаценты, продуктивно-пролиферативный вил-

лузит и очаговый базальный децидуит. Кроме того, обнаружены токсоплазменные цисты в строме ворсин хориона, париетальном трофобласте, амнионе, децидуальной ткани. Эти признаки являются достоверным свидетельством наличия ЦМВИ и токсоплазменного инфицирования плаценты. Выраженные патологические изменения в плаценте возникают, как правило, после разрыва и диссеминации токсоплазменных псевдоцист, последующего развития локальных сосудисто-клеточных реакций и внутриутробного инфицирования с формированием пороков ЦНС, поскольку токсоплазмы тропны к клеткам ЦНС [22]. Образование цитомегалических клеток сопровождается интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, развитием узелковых инфильтратов, фиброза и аномалий развития структур ЦНС [7, 16], что мы и наблюдали в нашем клиническом случае. Поскольку структурная целостность сосудистой сети головного мозга слабая, это приводит к появлению арахноидальных кист с последующим заполнением их спинномозговой жидкостью. По некоторым данным, при токсоплазменной инфекции происходят развитие перивентрикулярной лейкомаляции, миграционные нарушения (лиссэнцефалия и полимикрогирия) и гипоплазия мозжечка [10]. При проникновении возбудителя в ткани эмбриона или внутриутробного ребенка тератогенный эффект развивается при непосредственном влиянии на клетки (цитоллиз), что нарушает дифференцировку тканей или вызывает воспалительную реакцию. Как известно, информативным и достоверным методом определения ВУИ является окраска гематоксилином и эозином. По результатам проведенного нами гистологического исследования аутопсийного материала специфических признаков ЦМВИ у ребенка обнаружено не было, несмотря на наличие характерных для этой инфекции патоморфологических изменений плаценты и данных о заболевании и отсутствии этиотропного лечения женщины во время беременности. В связи с этим можно предположить, что инфицирование токсоплазмой более опасно, нежели перинатальная ЦМВИ, поскольку ее патоморфологические признаки были выявлены не только в плаценте, но и в структурах головного мозга ребенка раннего возраста. Таким образом, учитывая более высокий риск проникновения через плаценту токсоплазмы по сравнению с ЦМВИ, можно предположить ее доминирующее значение в формировании пороков развития ЦНС. Это предположение согласуется с данными, согласно которым у выживших детей с врожденным токсоплазмозом формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, полной или частичной слепоты, церебральных расстройств [2, 3, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для предупреждения развития неблагоприятных перинатальных исходов у новорожденных и детей раннего возраста, а также снижения рисков ВУИ следует отметить необходимость строгого соблюдения стандарта обследования всех женщин на TORCH-инфекции не только во время беременности, но и на этапе ее планирования. В случае развития заболеваний данного спектра у беременных следует ориентировать их на обязательное проведение этиотропного лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. Е. Гималдинова

<https://orcid.org/0000-0003-2475-3392>

Е. Н. Игнатъева

<https://orcid.org/0000-0003-1021-5593>

О. В. Воробьева

<https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Л. А. Любовцева

<https://orcid.org/0000-0002-2818-568X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Ходжаева Ф.Г., Кузиева Г.А., Мамаджанова Ш.К. Анализ перинатальных исходов у женщин с внутриутробным риском инфицирования плода // *Молодой ученый*. — 2015. — № 23 (103). — С. 389–392. [Khodzhaeva FG, Kuzieva GA, Mamadzhanova ShK. Analiz perinatal'nykh iskhodov u zhenshchin s vnutriutrobnym riskom infitsirovaniya ploda. *Molodoi uchenyi*. 2015;23(103):389–392. (In Russ).] Доступно по <https://moluch.ru/archive/103/23538/>. Дата обращения: 25.06.2020.
2. Batra P, Batra M, Singh S. Epidemiology of TORCH Infections and Understanding the Serology in Their Diagnosis. *J Fetal Med*. 2020;7:25–29. doi: 10.1007/s40556-019-00232-8.
3. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, et al. A prognostic neonatal neuroimaging scale for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Neonatology*. 2016;110(4): 277–285. doi: 10.1159/000446690.
4. Газазян М.Г., Стребкова Е.Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного // *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2016. — Т. 18. — № 12. — С. 83–86. [Gazazyan MG, Strebkova ED. Clinical and morphological parallels in cases of intrauterine infection. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18(12):83–86. (In Russ).]
5. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А., Косторная И.В. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — Т. 60. — № 3. — С. 50–57. [Barycheva LYu, Golubeva MV, Kabulova MA, Kostornaya IV. Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(–3):50–57. (In Russ).]
6. Chaurasia B, Chaudhury D, Raut VK, et al. Congenital TORCH Infections in Pediatric Patients and their Proximity to Anterior Circulation Territories of Brain: An Observational Study with Case Illustrations. *EC Neurology*. 2019;11(2):143–154.
7. Sanchez TR, Datlow MD, Nidecker AE. Diffuse periventricular calcification and brain atrophy: A case of neonatal central nervous system cytomegalovirus infection. *Neuroradiol J*. 2016;29(5):3146. Doi:10.1177/1971400916665372.
8. Frenkel LD, Gomez F, Sabahi F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(2):209–226. doi: 10.1007/s10096-017-3111-8.
9. Пронько Н.В. Врожденный токсоплазмоз в работе практического врача // *Журнал ГрГМУ*. — 2017. — Т. 15. — № 5. — С. 586–588. [Pron'ko NV. Congenital toxoplasmosis in clinician's practice. *Zhurnal GrGMU*. 2017;15(5):586–588. (In Russ).] doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-586-588.
10. Зверева И.С., Климентьев В.В., Товажнянская В.Д., Сакал А.А. Случай врожденного токсоплазмоза из практики детского патологоанатома // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 319–322. [Zvereva IS, Kliment'ev VV, Tovazhnyanskaya VD, Sakal AA. Case of congenital toxoplasmosis in practice of paediatric pathologist. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny: Vestnik Ukrainkoi meditsinskoi stomatologicheskoi akademii*. 2017; 17(3):319–322 (In Russ).]
11. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с цитомегаловирусной инфекцией (обзор литературы) // *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2018. — Т. 20. — № 5. — С. 20–24. [Petrov YuA, Blesmanovich AE, Alekhina AG. Pregnancy, childbirth, a fetus and newborn from mothers with cytomegalovirus infectio (review). *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018;20(5):20–24. (In Russ).] doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-20-24.
12. Norrby R. Immunological Study on the Host Cell Penetration Factor of *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun*. 1971;3(2):278–286.
13. Юсупова М.Т. Современные представления об этиопатогенезе и эпидемиологии токсоплазмозной инвазии // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2014. — Т. 9. — № 6. — С. 124–128. [Yusupova MT. Modern concept of ethiopathogenesis and epidemiology of toxoplasmosis. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2014;9(6):124–128. (In Russ).]
14. Романова Ю.М., Грачева Л.И., Бенедиктов И.И. и др. Выявление возбудителя токсоплазмоза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при моделировании острой инвазии на лабораторных животных // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. — 2001. — № 4. — С. 51–54. [Romanova YuM, Gracheva LI, Benediktov II i dr. Vyyavlenie vzbudatelya toksoplazmoza metodom polimeraznoj cepnoj reakcii (PCR) pri modelirovani ostroj invazii na laboratornykh zhivotnykh. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2001;4:51–54. (In Russ).]
15. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Ишутина Ю.Л., Шалатонин М.П. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденного токсоплазмоза // *Детские инфекции*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 45–49. [Savenkova MS, Balakireva GM, Ishutina YuL, Shalatonin MP. Modern Aspects of Diagnostics, Treatment and Prevention of Congenital Toxoplasmosis. *Detskie infekcii*. 2017;16(2):45–49. (In Russ).] doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-45-49.
16. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // *Детские инфекции*. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 44–47. [Kisteneva LB. The Role of CMV Infection in Formation of Perinatal Pathology. *Detskie infekcii*. 2013;12(3):44–47. (In Russ).]
17. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev*. 2016;38(2):209–216. doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.003.
18. Elders PND, Veld J, Termote J, et al. Congenital cytomegalovirus infection and the occurrence of cystic periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*. 2018;79:59-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.016.
19. Клевно В.А., Кислов М.А., Эрлих Э. *Секционная техника и технологии исследования трупов*. — М.: Ассоциация судебно-медицинских экспертов; 2019. — 232 с. [Klevno VA, Kislov MA, Erlich E. *Sektsionnaya tekhnika i tekhnologii issledovaniya trupov*. Moscow: Assotsiatsiya sudebno-meditsinskikh ekspertov; 2019. — 232 p. (In Russ).]
20. Послова Л.Ю., Ковалишена О.В. Проблема диагностики внутриутробных инфекций // *Медицинский альманах*. — 2016. — № 3 (43). — С. 57–61. [Poslova LYu, Kovalishena OV. The issue of diagnostics of intrauterine infections. *Medicinskij al'manah*. 2016;3(43):57–61. (In Russ).]
21. Gunjan S, Deborah L. Prenatal-postnatal correlations of brain abnormalities: how lesions and diagnoses change over time. *J Pediatr Neuroradiol*. 2012;1(3):171–184. doi: 10.3233/PNR-2012-027.
22. Cabral CM, Tuladhar T, Dietrich HK, et al. Neurons are the Primary Target Cell for the Brain-Tropic Intracellular Parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*. 2016;12(2):e1005447. doi: 10.1371/journal.ppat.1005447.

Т.П. Макарова¹, Х.М. Вахитов¹, Д.Р. Сабирова¹, Д.И. Садыкова¹, Л.Р. Хуснутдинова¹,
Н.Н. Фирсова², А.А. Кучерявая²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Эволюция смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка 7 лет: клинический случай

Контактная информация:

Сабирова Дина Рашидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии КГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49, e-mail: dinasabirova@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) — редкая хроническая аутоиммунная патология, при которой сочетаются отдельные признаки системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, дерматомиозита и высокий титр антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину. С течением времени возможна эволюция смешанного заболевания соединительной ткани в другие системные болезни. Описания случаев смешанного заболевания соединительной ткани и его трансформации у российских пациентов ранее не публиковались. **Описание клинического случая.** Приведены результаты наблюдений за ребенком с клиническими и иммунологическими признаками смешанного заболевания соединительной ткани с последующим прогрессированием симптомов системной склеродермии и развитием синдрома Шегрена за короткий период времени. На фоне терапии (базисно метотрексат 10 мг/нед с последующим добавлением преднизолона 0,75 мг/кг в сут) отмечена положительная динамика с уменьшением болезненности и увеличением объема движений пораженных суставов, снижением продолжительности проявлений синдрома Рейно. **Заключение.** Своевременное распознавание клинических признаков дебюта системных заболеваний является необходимым условием правильной маршрутизации пациента и достижения положительной динамики болезни.

Ключевые слова: дети, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шарпа, перекрестный синдром, синдром Рейно, артрит

Для цитирования: Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Сабирова Д.Р., Садыкова Д.И., Хуснутдинова Л.Р., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А. Эволюция смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка 7 лет: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (3): 214–219. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2117

ОБОСНОВАНИЕ

Системные болезни соединительной ткани представляют собой разнородную группу патологий, которым свойственно полиорганное поражение в присутствии

аутоантител. Однако бывают случаи, когда у пациента не наблюдаются достаточный набор критериев, необходимых для определения диагноза, или имеются признаки двух и более системных заболеваний соедини-

Tamara P. Makarova¹, Khakim M. Vakhitov¹, Dina R. Sabirova¹, Dinara I. Sadykova¹, Liliya R. Khusnutdinova¹,
Natalya N. Firsova², Anna A. Kucheryavaya²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Evolution of Mixed Connective Tissue Disease in 7 Years Old Child: Clinical Case

Background. Mixed connective tissue disease (Sharp syndrome) is the rare chronic autoimmune pathology combining various features of systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, dermatomyositis and high antibody titer to nuclear ribonucleoprotein. The mixed connective tissue disease may evolve into other systemic diseases over time. Description of any cases of mixed connective tissue disease and its evolution in Russian patients has not been published previously. **Clinical Case Description.** The results of observations of the child with clinical and immunological signs of the mixed connective tissue disease followed by the progression of systemic scleroderma symptoms and development of Sjogren's syndrome in the short period of time are presented in the article. Improvement (such as pain attenuation, increase in volume of movements in affected joints, decrease of Raynaud syndrome manifestations duration) was observed on treatment (methotrexate 10 mg/week with subsequent addition of prednisolone 0.75 mg/kg/day). **Conclusion.** Timely diagnostics of clinical signs of the systemic diseases debut is crucial for correct patient routing and for achieving of disease improvement.

Key words: children, mixed connective tissue disease, Sharp syndrome, overlap syndrome, Raynaud syndrome, arthritis

For citation: Makarova Tamara P., Vakhitov Khakim M., Sabirova Dina R., Sadykova Dinara I., Khusnutdinova Liliya R., Firsova Natalya N., Kucheryavaya Anna A. Evolution of Mixed Connective Tissue Disease in 7 Years Old Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics.* 2020; 19 (3): 214–219. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2117

тельной ткани. В таких случаях формулируют диагноз «Недифференцированное заболевание соединительной ткани», «Смешанное заболевание соединительной ткани» или «Перекрестный синдром» [1].

В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. впервые описали смешанное заболевание соединительной ткани как самостоятельную болезнь, имеющую черты ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии и дерматомиозита в сочетании с высоким титром антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину [2].

Смешанное заболевание соединительной ткани относят к редкой патологии у детей: его популяционная частота, по разным данным, варьирует в пределах от 0,1 до 0,5% [3]. При этом патология в 6 раз чаще встречается у девочек, преимущественно в возрасте 4–16 лет (средний возраст начала заболевания составляет 11 лет) [4]. Согласно результатам ретроспективного анализа S. Carrelli и соавт., за 8 лет смешанное заболевание соединительной ткани эволюционировало в системную склеродермию у 17% больных, при этом одним из предикторов трансформации была склеродактилия [5]. В отечественной научной литературе описания клинических случаев подобных трансформаций у детей отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, 7 лет, планово поступила в кардиоревматологическое отделение детской республиканской больницы г. Казани с жалобами на онемение и побледнение пальцев рук в течение 10–15 мин в холодную погоду, боль в суставах верхних и нижних конечностей, боль в животе, не связанную с приемом пищи. Вышеперечисленные симптомы появились за 2 мес до госпитализации, предположительно — после интенсивной инсоляции (отдых в Турции). К врачам по поводу указанных симптомов родители не обращались. Из медицинской документации известно, что при плановом медицинском осмотре невролог в связи с описанной симптоматикой рекомендовал консультацию ревматолога. Через 1 мес после начала заболевания был поставлен диагноз «Ювенильный артрит. Синдром Рейно» и рекомендована госпитализация для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Из анамнеза известно, что девочка росла и развивалась соответственно возрасту, без особенностей. За 3 мес до возникновения основных симптомов, со слов матери, имел место эпизод острой крапивницы неизвестной этиологии. Наследственность отягощена по патологии гепатобилиарной системы (желчнокаменная болезнь у бабушки со стороны отца), суставов (артроз у матери), аллергических поражений кожи (атопический дерматит у отца).

Физикальная диагностика

При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести за счет кожного, суставного, болевого синдрома. При осмотре отмечена бледность кончиков пальцев рук и ногтевых лож (рис. 1). Видимые слизистые оболочки чистые. Пальпируются увеличенные переднешейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы. Единичные из них болезненные, подвижные, овальной формы, диаметром до 15 мм.

Status localis. Кисти рук — с истончением ногтевых фаланг, кожа в области пальцев рук уплотнена (рис. 2). Обнаружена припухлость межфаланговых суставов пальцев рук, лучезапястных, коленных суставов. Движения

Рис. 1. Синдром Рейно у девочки 7 лет
Fig. 1. Raynaud syndrome in 7 years old girl



Рис. 2. Истончение кончиков пальцев рук, припухлость межфаланговых суставов у девочки 7 лет

Fig. 2. Fingertips thinning, swelling of digital joints in 7 years old girl



шейного отдела позвоночника, локтевых, лучезапястных, межфаланговых, коленных, голеностопных суставов болезненны, с умеренным ограничением.

Результаты лабораторных исследований (проведены в первую неделю госпитализации)

В клиническом анализе крови при поступлении без патологии: лейкоциты — $6,99 \times 10^9$ /л (норма — 4–9), эритроциты — $5,23 \times 10^{12}$ /л (норма — 3,9–5,2), гемоглобин — 138 г/л (норма — 120–150), тромбоциты — 271×10^9 /л (норма — 180–400).

В биохимическом анализе крови: повышение активности аспартатаминотрансферазы до 44 Ед/л (норма — до 33), титра антистрептолизина О — до 472 Ед/мл (норма — до 150); уровень ревматоидного фактора и С-реактивного белка — в пределах референсных значений.

Методом иммуноблота в сыворотке крови обнаружены повышенные титры антинуклеарного фактора (АНФ, 1:10240) с крупногранулярным типом свечения, антитела к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП, обнаружены 4+). Антитела к двуспиральной ДНК и циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови не обнаружены.

Результаты серологического обследования: антитела к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, антитела к гельминтам *Opisthorchis*, *Toxocara*, *Trichinella*,

Echinococcus, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides* не обнаружены.

Протеинограмма: повышение фракции гамма-глобулинов — 18,8% (норма — 9,8–16,9).

Результаты инструментальных исследований (приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Рентгенологическое исследование кистей: обнаружен остеопороз, больше в костях запястья, замыкательные пластины суставных поверхностей с четкими ровными контурами с субхондральным уплотнением, костный возраст — 7 лет 10 мес.

Данные электрокардиографии соответствуют возрасту ребенка. **Эхокардиографическое исследование** патологии не выявило.

Капилляроскопия ногтевого ложа: плотность капилляров снижена (единичные выпадения), форма и размеры большинства капилляров изменены, дилатация 10% капиллярных петель, объем увеличен до 1,5–2 норм, у единичных петель — до 2–3 норм. Также имеется повышенная извитость хода ряда капиллярных петель, геморрагии отсутствуют, кустовидные капилляры отсутствуют. Описанные выше изменения характерны для вторичного синдрома Рейно (паттерны системной склеродермии, активная фаза [6, 7]), в связи с чем рекомендовано сопоставить данные капилляроскопии с результатами других клинико-лабораторных и инструментальных исследований для исключения системной склеродермии.

По данным фиброзофагогастроудоденоскопии — рефлюкс-эзофагит 0–А степени, гастрит незначительно выраженный.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатолиенальной системы: в печени обнаружены участки периваскулярных уплотнений по ходу печеночных вен.

По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов грудной клетки — признаки небольшого субплеврального очага уплотнения легочной паренхимы до 3,5 мм в 5-м сегменте, в передних отделах правого легкого (фибротического, воспалительного характера (?)), небольшой конгломерат лимфатических узлов до 8×12 мм, вероятнее всего, с фиброзным компонентом в бронхопальмональной группе справа, а также плевропальмональные спайки в базальных отделах правого легкого.

На РКТ органов брюшной полости — признаки лимфаденопатии лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациента были проведены консультации офтальмолога, оториноларинголога, пульмонолога, фтизиатра. В процессе диагностического поиска исключены инфекционные болезни, туберкулез, реактивный артрит, другие системные заболевания, неопластический синдром.

Клинический диагноз

На основании клинической картины (синдром Рейно, склеродактилия, полиартрит, лимфаденопатия), а также результатов иммунологических тестов (наличие анти-U1-РНП и АНФ в высоком титре) установлен диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани». Диагноз поставлен по критериям R. Kasukawa и соавт. (табл.) [8].

Динамика и исходы

В отделении пациентка находилась в течение 3 нед. В период госпитализации получала препарат амокси-

циллин + клавулановая кислота в дозе 60 мг/кг в сут в течение 7 сут, нимесулид по 25 мг 3 раза/сут, нифедипин — 2,5 мг. По причине отсутствия согласованных рекомендаций по лечению больных со смешанным заболеванием соединительной ткани базовая патогенетическая терапия таких пациентов определяется исходя из ведущего синдрома, фазы и скорости прогрессирования заболевания [5, 9]. Именно поэтому была начата базисная иммуносупрессивная терапия метотрексатом по 10 мг/нед (13 мг/м² в нед) с удовлетворительной переносимостью. В амбулаторных условиях лечение продолжено с положительным эффектом в виде увеличения объема движений в суставах. Рекомендовано наблюдение ревматолога и консультация в Федеральном центре.

Спустя 1 мес после выписки пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение Университетской детской клинической больницы (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва). К этому времени у девочки сохранялись признаки синдрома Рейно, полиартрита, склеродактилии. Было отмечено появление истончения носа, увеличение и уплотнение подчелюстных слюнных желез. На 2-е сут госпитализации проведено **УЗИ подчелюстных и околоушных слюнных желез:** контуры ровные, паренхима средней эхогенности. В подчелюстных слюнных железах обнаружена умеренная неоднородность по всей паренхиме за счет линейных гиперэхогенных сигналов (элемент «тяжистости»). Справа — множественные подчелюстные лимфатические узлы, максимальный размер 15,4×6,3 мм, пониженной эхогенности, с гиперэхогенным центром, усиленным кровотоком. Слева — множественные лимфатические узлы более мелкого размера. В околоушной слюнной железе справа визуализируется участок пониженной эхогенности размером 5,5×3,2 мм без признаков кровотока.

Далее пациентка была проконсультирована **стоматологом:** отмечено малое количество слюны, проведена сиалометрия (получено 2,5 мл вязкой слюны, содержащей эпителий и воспалительный осадок), а также сиалометрия (выявлена начальная стадия паренхиматозного паротита с элементами склероза железы).

Девочка находилась в отделении в течение 2 нед, и по результатам обследований диагностированы: «Системная склеродермия, синдром Шегрена».

Учитывая быстрое прогрессирование заболевания, дополнительно к базисной терапии метотрексатом был назначен преднизолон в дозе 0,75 мг/кг в сут (с последующим снижением дозы). В результате терапии достигнуто снижение титра АНФ с 1:10240 до 1:2560, увеличение объема движений в пораженных суставах (подробные данные в выписке не указаны). Рекомендовано продолжить лечение под контролем клинических анализов крови, следующая госпитализация запланирована через 6 мес.

На фоне терапии через 3 мес после последней госпитализации отмечена положительная динамика с уменьшением степени болезненности и восстановлением полного объема движений в пораженных суставах, а также снижением продолжительности проявлений синдрома Рейно до 1 мин.

В последующем в связи с эпидемиологической ситуацией по COVID-19 плановые госпитализации не проводились. Родители пациентки на связь не выходили.

Прогноз

У детей при смешанном заболевании соединительной ткани благоприятный исход отмечается в 82% случаев, но полная ремиссия является относительно редким собы-

Таблица. Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани
Table. Diagnostic criteria of mixed connective tissue disease

Авторы	Критерии	Диагноз
Sharp G.C. и соавт., 1972 [2]	<p>Большие критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженный миозит 2. Поражение легких (ДСЛ < 70) 3. Синдром Рейно или гипотония пищевода 4. Отечность пальцев или склеродактилия 5. Анти-РНК > 1:10 000 [(анти-РНК (+), анти-Sm (-))] <p>Малые критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Алопеция 2. Лейкопения < 4×10⁹/л 3. Анемия 4. Плеврит 5. Перикардит 6. Артрит 7. Тригеминальная невралгия 8. Скуловая сыпь 9. Тромбоцитопения 10. Невыраженный миозит 11. Отечность кистей в анамнезе 	<p>Достоверный диагноз 4 больших критерия + наличие анти-U1-РНП > 1:4000, отсутствие анти-Sm</p> <p>Вероятный диагноз 3 больших критерия и отсутствие анти-Sm или 2 больших критерия + 1 малый критерий + наличие анти-U1-РНП > 1:1000</p>
Alarcon-Segovia D. и Villareal M., 1987 [12]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Серологический критерий (анти-РНП > 1:1600) 2. Клинические критерии <ol style="list-style-type: none"> а) отечность кистей б) синовит в) миозит г) синдром Рейно д) акросклероз с/без проксимальной склеродермии 	<p>Достоверный диагноз Серологический критерий + 3 клинических критерия. Если имеются критерии а), г) и д), требуется наличие критериев б) и в)</p>
Kasukawa R. и соавт., 1987 [8]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общие симптомы <ol style="list-style-type: none"> а) синдром Рейно б) отечность пальцев 2. Анти-РНП (+) 3. Симптомы <p><i>Системная красная волчанка</i></p> <ol style="list-style-type: none"> а) полиартрит б) аденопатия в) скуловая сыпь <p><i>Системная склеродермия</i></p> <ol style="list-style-type: none"> а) склеродактилия б) фиброз легких или рестриктивные изменения легких в) гипомобильность или дилатация пищевода <p><i>Полимиозит</i></p> <ol style="list-style-type: none"> а) мышечная слабость б) повышение активности ферментов в) миогенные изменения при электромиографии 	<p>Достоверный диагноз ≥ 1 общего симптома + анти-РНП + ≥ 1 признака из ≥ 2 заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит)</p>
Kahn M.F. и соавт., 1989 [13]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Серологический критерий (анти-РНП, соответствующий крапчатому АНФ, в титре > 1:2000) 2. Клинические критерии <ol style="list-style-type: none"> а) синдром Рейно б) синовиты в) миозит г) отечность пальцев 	<p>Достоверный диагноз Анти-РНП + синдром Рейно + ≥ 2 из остальных 3 критериев</p>

Примечание. АНФ — антиядерный фактор, ДСЛ — диффузионная способность легких, РНП — рибонуклеопротеин; (-) — антитела не выявляются; (+) — антитела выявляются.

Note. АНФ — antinuclear antibody, ДСЛ — diffusing lung capacity, РНП — ribonucleoprotein; (-) — antibodies are not revealed; (+) — antibodies are revealed.

тием. По данным литературы, наиболее частые причины смерти у пациентов с данной патологией связаны с развитием легочной гипертензии и интерстициальных заболеваний легких. Однако у детей, по сравнению с взрослыми, данные состояния развиваются реже, при этом чаще встречаются поражение почек, гематологические нарушения [3, 10].

Прогноз при системной склеродермии у детей более благоприятный, чем у заболевших после 16 лет. Он зависит от степени поражения системы органов. При этом развитие острой нефропатии является самым прогностически неблагоприятным. В отличие от смешанно-

го заболевания соединительной ткани, при системной склеродермии поражение легких протекает относительно доброкачественно [11]. Учитывая полиорганное поражение, у всех пациентов необходимо контролировать артериальное давление, состояние кожи, степень поражения желудочно-кишечного тракта, функцию легких, почек, сердца. Учитывая небольшую продолжительность заболевания (менее 1 года), говорить о прогнозе для нашей пациентки затруднительно. Тем не менее, учитывая возраст дебюта и динамику заболевания, с большой долей вероятности можно сделать вывод о благоприятном прогнозе течения болезни.

Временная шкала Timeline



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии смешанного заболевания соединительной ткани. В различных исследованиях использовали критерии, предложенные G. C. Sharp и соавт. [2], D. Alarcon-Segovia и M. Villareal [12], R. Kasukawa и соавт. [8] и M. F. Kahn и соавт. [13] (табл.), при этом наибольшая чувствительность показана для критериев R. Kasukawa и соавт.: 75% [5] и 77,5% [14]. Характерной особенностью этого заболевания является наличие антител — анти-U1-РНП. Необходимо отметить, что анти-U1-РНП обнаруживаются в 95–100% случаев при смешанном заболевании соединительной ткани, в 13–44% — при системной красной волчанке, в 5–30% — при системной склеродермии и в 10% — при ревматоидном артрите [1, 15]. У описываемой нами пациентки был диагностирован высокий титр данных антител.

Перекрестный синдром, как правило, определяется при комбинации клинических и серологических признаков различных заболеваний соединительной ткани, которые достоверно соответствуют диагностическим критериям двух и более системных заболеваний. Таким образом, перекрестный синдром отличается от смешанной болезни соединительной ткани сочетанием отдельных диагнозов, а не только различных признаков поражения соединительной ткани.

При наличии клинических симптомов и лабораторных признаков, характерных для системных заболеваний соединительной ткани, но при отсутствии достаточного набора критериев для определения конкретной нозологии, устанавливают диагноз «Недифференцированное заболевание соединительной ткани». Имеются классификационные критерии для постановки недифференцированного заболевания соединительной ткани, которые были дополнены критериями исключения, однако единого мнения на этот счет не достигнуто. Согласно имеющимся критериям, наличие анти-U1-РНП является причиной исключения диагноза недифференцированной болезни соединительной ткани в описываемом случае [1, 16].

В начале болезни у описанной нами пациентки мы видели соответствие клинико-лабораторной картины смешанному заболеванию соединительной ткани. Однако поскольку со временем присоединились новые симптомы, были диагностированы системная склеродермия и синдром Шегрена. Необходимо отметить, что при системной склеродермии капилляроскопическая картина имеет характерный вид: появляются расширенные капилляры и уменьшается их число [17]. Возможно, «склеродермический» профиль капилляроскопии у нашей паци-

ентки имел прогностическое значение в плане эволюции в системную склеродермию. Важно обратить внимание на тот факт, что синдром Шегрена редко встречается в педиатрической практике. Вероятно, это связано с трудностями, возникающими при проведении инструментальных обследований, включенных в критерии диагноза. В связи с этим ряд авторов предлагают разработать дополнительные диагностические критерии синдрома Шегрена исключительно для детей [18, 19].

При лечении прогрессирующего диффузного поражения кожи при системной склеродермии, а также при наличии других клинических признаков воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит) показаны глюкокортикостероиды из расчета не более 15 мг/сут, поскольку прием больших доз увеличивает риск развития склеродермического почечного криза [11]. У нашей пациентки за короткий период времени заболевание прогрессировало, на фоне лечения метотрексатом появились новые симптомы, поэтому, как мы считаем, дополнительное назначение преднизолона целесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные формы патологий соединительной ткани, особенно на ранних стадиях, трудно дифференцировать. Может потребоваться несколько месяцев или лет для того, чтобы установить окончательный диагноз. В приведенном клиническом случае первоначальный диагноз смешанной болезни соединительной ткани был установлен у ребенка школьного возраста с синдромом Рейно, который и стал дебютом заболевания. При этом описанный выше случай в дальнейшем трансформировался в системную склеродермию и синдром Шегрена. В связи с этим не вызывает сомнения необходимость длительного катamnестического наблюдения за пациентом с участием ревматологов и других узких специалистов (кардиолога, пульмонолога, нефролога, невролога) в сочетании с лабораторными и инструментальными методами обследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласие родителей пациента на публикацию клинического случая не получали. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

Consent of patient's parents on publication of clinical data was not received. The information provided in this

article was impersonal, any identifying information was deleted.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — № 5. — С. 435–444. [Alekerov RT. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):435–444. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-022.
2. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med*. 1972;52(2):148–159. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2.
3. Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. *Mixed Connective Tissue Disease*. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Elsevier; 2015. pp. 418–426.
4. Swart JF, Wulffraat NM. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10:650–652.
5. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. “To Be or Not To Be,” Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):589–598. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
6. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155–160.
7. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesinska M. Capillaroscopy — a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67–72. doi:10.5114/reum.2016.60215.
8. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G, eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. pp. 41–47.
9. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1134–1142. doi: 10.3899/jrheum.121272.
10. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31(3):483–496. doi:10.1016/j.rdc.2005.04.002.
11. *Клинические рекомендации «Системный склероз»*. М.: Союз педиатров России; 2017. [Klinicheskie rekomendatsii «Sistemnyi skleroz». Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://kiberis.ru/?p=50526>. Ссылка активна на 22.06.2020.
12. Alarcon-Segovia D, Villareal M. *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease*. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. pp. 33–40.
13. Kahn MF, Bourgeois P, Aeschlimann A, de Truchis P. Mixed connective tissue disease after exposure to polyvinyl chloride. *J Rheumatol*. 1989;16(4):533–535.
14. John KJ, Sadiq M, George T, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *Int J Rheumatol*. 2020;2020:9692030. doi:10.1155/2020/9692030.
15. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1035.
16. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol*. 2005;32(2):213–215.
17. Kubo S, Smith V, Cutolo M, Tanaka Y. The role of nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic sclerosis. *Immunol Med*. 2018;41(3):113–119. doi: 10.1080/25785826.2018.1531189.
18. Каледа М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н. Синдром Шегрена с дебютом в детском возрасте // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — № 5. — С. 54–60. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Sjogren's syndrome with juvenile onset. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(5):54–60. (In Russ).] doi: 10.26442/00403660.2019.05.000189.
19. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjogren's syndrome in comparison to adult Sjogren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):343–351.

ORCID

Т. П. Макарова

<https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>

Х. М. Вахитов

<https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>

Д. Р. Сабирова

<https://orcid.org/0000-0003-0501-405X>

Д. И. Садыкова

<https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

Л. Р. Хуснутдинова

<https://orcid.org/0000-0003-3676-2130>

Н. Н. Фирсова

<https://orcid.org/0000-0001-9979-9964>

А. А. Кучерявая

<https://orcid.org/0000-0003-4288-3297>

И.А. Беляева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}, Т.В. Турти^{1, 3}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация³ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Введение прикорма как мера профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей с позиций концепции «первых 1000 дней»

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор РАН, руководитель неонатальной службы Морозовской ДГКБ

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 259-01-08, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 07.06.2020, принята к печати: 19.06.2020

Статья содержит анализ оптимальных схем введения прикорма младенцам с позиции концепции «первых 1000 дней» и возможности профилактики отсроченных нарушений жирового обмена. Отмечена связь раннего введения прикорма (в возрасте до 4 мес) с риском развития ожирения преимущественно в социально неблагополучных семьях при преждевременном прекращении грудного вскармливания. При введении прикорма в возрасте 5–6 мес и сохранении грудного вскармливания риск развития метаболических расстройств минимален. Обсуждаются темпы и порядок введения прикорма по формуле «питание под управлением ребенка». Особое внимание уделено избыточному содержанию сахара в дополнительном питании младенца как фактору, связанному с развитием ожирения у детей и подростков.

Ключевые слова: младенцы, дополнительное питание, прикорм, грудное вскармливание, программирование, сахар, ожирение

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В. Введение прикорма как мера профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей с позиций концепции «первых 1000 дней». *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 220–227. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2118

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ — ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

Высокая частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения в человеческой популяции со второй половины XX в. является глобальной проблемой обще-

ственного здравоохранения, прежде всего, в экономически развитых странах. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ожирение «эпидемией XXI в.», поскольку оно сопряжено с высоким риском развития хронических неинфекционных заболеваний

Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}, Tatiana V. Turti^{1, 3}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Supplemental Feeding as Preventive Measure for Overweight and Obesity in Children with Regard to the Concept of First 1000 Days

The article contains the analysis of optimal patterns of supplemental feeding in infants from the point of view of the concept of the First 1000 days and the possibility of fat metabolism disorders prevention. The correlation between the early supplemental feeding (before 4 months of age) with the risk of obesity is noted mainly in socially deprived families with premature termination of breastfeeding. If supplemental feeding was sustained until 5–6 months of age as well as breastfeeding, the risk of metabolic disorder development was minimal. The time and procedure for implementation of supplemental feeding according to the formula «nutrition under the control of the child» is discussed. Specific attention was paid to the excess sugar content in nutritional support for infants as the factor associated with the development of obesity in children and adolescents.

Key words: infants, nutritional support, supplemental feeding, breastfeeding, programming, sugar, obesity

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Turti Tatiana V. Supplemental Feeding as Preventive Measure for Overweight and Obesity in Children with Regard to the Concept of First 1000 Days. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 220–227. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2118

(артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет), сокращением продолжительности жизни [1, 2], а также значительным увеличением финансовых затрат на лечение таких пациентов [3]. В последние годы было установлено, что метаболические сдвиги, запускающие формирование ожирения в детском возрасте, начинаются на ранних этапах онтогенеза — внутриутробно и в первые месяцы жизни [4]. Как правило, ожирение, развившееся в первые годы жизни, сопровождается человека и в последующем [5].

Патогенез обменных нарушений обусловлен влиянием как генетических факторов, так и факторов среды, воздействующих на индивидуума в периоды наибольшей онтогенетической пластичности (т.н. «критические окна» онтогенеза и возможности «метаболического импринтинга» — «запечатления» в генах направленности метаболических сдвигов). Именно с учетом этого была сформулирована концепция «первых 1000 дней»: период от зачатия до достижения двухлетнего возраста — этапа онтогенеза, вмешательства в который за счет коррекции эпигенетических влияний способны существенно снизить риск импринтинга генетических и средовых факторов [6, 7]. Условно период первых 1000 дней жизни можно разделить на 3 этапа:

- 1) пренатальный (0–270 сут);
- 2) грудное/искусственное вскармливание (270 сут – 9 мес);
- 3) введение дополнительного питания и особенности питания в раннем детстве (9 мес – 2 года).

Особенности поступления пищевых ингредиентов на этих этапах (начиная с внутриутробного периода) могут сформировать направленность пластических процессов — как способствующую накоплению жировой ткани в организме, так и препятствующую этому [8–10]. Известно, что продолжительное грудное вскармливание обеспечивает оптимальное развитие ребенка, препятствуя развитию нарушений жирового обмена [11]. Напротив, искусственное вскармливание, даже при использовании современных и приближенных по составу к грудному молоку молочных смесей, — это фактор риска развития разнообразной отсроченной патологии (включая ожирение) [12]. Особенно велики риски формирования избыточной массы тела (преобладания жировой ткани над безжировой) у недоношенных и младенцев с внутриутробной гипотрофией, т.к. для обеспечения догоняющего роста им необходимы дополнительные дотации белка. Схемы безопасной (в отношении профилактики ожирения) индивидуализированной коррекции нутритивного статуса этих младенцев еще только разрабатываются [13, 14]. Концепция раннего программирования (с коррекцией питания беременных, особенно страдающих нарушениями жирового обмена) включена в рекомендации по профилактике детского ожирения [15, 16]. В этих документах затронут широкий спектр вопросов, в т.ч. о содержании белка в молочных смесях, просветительской работе среди беременных и матерей, формировании правильного отношения к пищевым добавкам и режимам вскармливания. Одним из дискутируемых вопросов остается порядок введения дополнительного питания (прикорма) у младенцев.

РАННЕЕ ПИЩЕВОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ВВЕДЕНИЯ БЛЮД ПРИКОРМА

Блюда прикорма, которые ребенок получает на первом году жизни, являются источником необходимых для полноценного развития макро- и микронутриентов, а также клетчатки. Прикорм служит важным условием подготовки желудочно-кишечного тракта младенца к разнообразному питанию в последующие годы жизни. Однако неадекватное по составу или срокам введения дополнительное питание может стать одним из факторов нарушения жирового обмена, формирования атипического статуса и функциональных расстройств пищеварения [17].

Российские и зарубежные диетологи и педиатры указывают на то, что введение прикорма — важный этап в жизни ребенка, обеспечивающий постепенный переход от лактотрофной диеты к семейному питанию [17, 18]. В связи с распространением ожирения принципиальное значение приобретает приучение младенца к дополнительному овощному питанию [19]. Проведены рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивают формирование пищевой толерантности у младенцев при введении только овощей или овощей и фруктов. В последнем случае не удавалось обеспечить достаточный прием овощного прикорма [20, 21]. Интересно, что дети охотнее ели овощной прикорм, состоящий из различных овощей [22], причем на втором году жизни младенцы, получавшие овощи в качестве первого прикорма, легче переходили на новые для них блюда с общего семейного стола, т.е. легче преодолевали «пищевую неохобию» (боязнь новых продуктов), чем дети, получавшие овощной прикорм в более поздние сроки [23].

В других исследованиях было показано, что раннее приучение младенцев к овощам и фруктам предупреждает развитие отсроченной сердечно-сосудистой патологии [24]. Предполагается, что профилактические свойства этих продуктов связаны с более низкой по сравнению с зерновыми прикормами гликемической нагрузкой, антиоксидантными свойствами и наличием клетчатки. Вместе с тем другие исследователи считают, что значимость различий в сроках введения густой пищи и ее качестве (специфика продукта) преувеличена: связь характеристик прикорма и отдаленных последствий для здоровья младенцев не подтверждена [25]. В связи с этим рекомендовано предлагать младенцам продукты с различными вкусами и текстурой, включая горьковатые зеленые овощи [17], поскольку разнообразные растительные продукты помогут обеспечить ребенка необходимыми микроэлементами и витаминами, прежде всего железом, цинком, фолатами, витамином B₁₂ [26].

В настоящее время изучают отсроченные риски употребления при прикорме младенцев продуктов, не предназначенных для них, в т.ч. сладких напитков и снеков [27]. Результаты систематических обзоров показывают, что употребление подслащенных напитков при введении прикорма повышает риск развития ожирения. В то же время статистически значимой связи состава тела с преобладанием в прикорме злаков

не установлено [28]. Использование подслащенных детских консервов для младенцев вызывает беспокойство европейских педиатров [29].

В последние десятилетия и в нашей стране, и за рубежом при введении прикорма и здоровым, и больным младенцам предпочтение отдают продуктам промышленного производства (готовые каши, овощные и фруктовые консервы), поскольку эти специальные детские продукты изготавливают из стандартизированного и экологически чистого сырья и обогащают микроэлементами и витаминами [18]. Однако в настоящее время результаты отдельных исследований указывают на некоторые негативные качества готовых прикормов — излишнюю обработку продуктов (ультрапроцессинг), добавку модифицированных крахмалов, гидрогенизированных жиров, а также, в некоторых случаях, на недостаточно надежный контроль их состава [30].

СРОКИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА И ИХ СВЯЗЬ С РИСКОМ ОТСРОЧЕННОЙ ПАТОЛОГИИ — ОЖИРЕНИЯ, АЛЛЕРГИИ, ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Один из важнейших параметров при оценке рисков, связанных с дополнительным питанием младенцев, — это время (сроки) введения прикормов. Как известно, приоритетной рекомендацией ВОЗ и отечественных специалистов при достаточном количестве грудного молока для здорового доношенного ребенка является исключительно грудное вскармливание до достижения возраста 6 мес [31]. Однако российские специалисты отмечают, что даже среди детей, родившихся доношенными, детей I группы здоровья — меньшинство. В первые месяцы жизни и на фоне адекватного грудного вскармливания у младенцев нередко развиваются такие состояния, как анемия и рахит, поэтому вопрос о сроках введения прикорма может решаться индивидуально [18]. Прикорм предназначен для дотации незаменимых микроэлементов, минералов и витаминов, при этом желудочно-кишечный тракт младенца должен достичь соответствующей степени зрелости для адекватного усвоения этих веществ [17, 18].

ВОЗ рекомендует введение прикорма начиная с 6-месячного возраста при продолжении грудного вскармливания [31], Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) — в сроки от 4 до 6 мес, но не позднее [17, 32].

Многими исследователями установлено, что введение прикорма ранее 4-месячного возраста сопряжено с повышенным риском отсроченных метаболических нарушений, в т. ч. ожирения [33, 34]. Исследователи подчеркивают связь введения прикорма в возрасте до 4 мес с последующим развитием ожирения у детей, находящихся на искусственном вскармливании, но при этом отмечают необходимость дифференцированной оценки продуктов прикорма [34]. В частности, указывают на возможную негативную роль содержащихся в промышленных прикормах насыщенных жиров, избытка сахаров и натрия [35]; причем доля младенцев, получающих эти продукты в возрасте до 4 мес в некоторых регионах, превышает 20% [27]. Метаанализ результатов 81 исследова-

ния показал, что у здоровых доношенных детей риск формирования избыточной массы тела или преобладания жировой массы в составе тела не различался в когортах, получивших прикорм в возрасте 4–5 или в 6 мес жизни, хотя в отдельных работах связь введения прикорма в возрасте до 4 мес с более высокой частотой ожирения была подтверждена [28].

Представляет большой интерес ретроспективное исследование, в котором анализировали частоту развития ожирения у детей и подростков (в возрасте 7–13 лет; учитывался объем жировой массы и распределение подкожного жира) в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни и сроков введения прикорма [36]. Частота нарушений жирового обмена оказалась выше у детей, находившихся на искусственном вскармливании, причем и в тех случаях, когда прикорм вводили относительно поздно — после 6 мес жизни. Эти данные согласуются с мнением большого числа исследователей, считающих, что главный фактор, способствующий нарушениям жирового обмена при несвоевременном введении прикорма, — это преждевременное прекращение грудного вскармливания [37, 38]. Раннее (до 4-месячного возраста) введение блюд прикорма, по мнению этих авторов [38], оказалось причиной уменьшения интенсивности лактации и быстрого прекращения грудного вскармливания, преимущественно в семьях с низким социальным статусом. У младенцев, получивших прикорм в возрасте 6 мес и продолжавших получать грудное молоко, риск избыточной массы тела был заметно ниже [38].

Многомерный анализ связей между введением прикорма в возрасте до 4 мес и избыточной массой тела в возрасте 1–17 лет у доношенных детей продемонстрировал связь избыточной массы тела с ранним введением прикорма, если ребенок находился на искусственном вскармливании или если грудное вскармливание после введения прикорма прекращалось [37]. В связи с этим важно отметить, что дети, находившиеся на искусственном вскармливании, получали прикорм в среднем на 2 нед раньше детей на грудном вскармливании [34]. Предполагалось, что неблагоприятное влияние раннего введения прикорма на метаболизм реализуется через нарушения формирования микробиоты на фоне незрелости желудочно-кишечного тракта. Однако в некоторых исследованиях было показано, что взаимосвязь состава кишечной микробиоты и индекса массы тела у детей определяется прежде всего продолжительностью грудного вскармливания [39]. Установленные особенности состава микробиоты при раннем введении прикорма сочетались с более высокой концентрацией в кале короткоцепочечных жирных кислот [40]. В целом тонкие механизмы программирующего влияния сроков введения прикорма не вполне ясны: влияния на отдаленный метаболизм могут быть обусловлены разнообразием экспрессии генов на фоне действия многочисленных факторов среды [41].

Сроки введения прикорма, как правило, рассматривают в связи с отдаленными метаболическими нарушениями у доношенных младенцев. Однако, как известно, фактором риска развития эндокринных заболеваний

является недоношенность, поэтому для детей, родившихся преждевременно, особенно важен выбор оптимального времени введения дополнительного питания с учетом индивидуальной зрелости. В исследовании, проведенном в Индии, сравнивали два срока введения прикорма у детей, рожденных ранее 34-й нед беременности (рандомизированные когорты), — соответственно в 4 и 6 мес скорректированного возраста [42]. Авторы не установили различий в z-оценках массы тела детей по достижении ими скорректированного возраста 12 мес, однако в группе более раннего введения прикорма младенцы нуждались в более частых госпитализациях, что свидетельствует о срывах адаптации при чрезмерно ранней новой пищевой нагрузке и о необходимости особенно осторожного подхода к прикорму у незрелых младенцев.

В связи с нередким «пересечением» факторов риска метаболических нарушений и аллергических болезней сроки введения и качество прикормов изучают и в рамках стратегий профилактики формирования атопии [43]. Такие стратегии учитывают задачи формирования пищевой толерантности у детей группы риска по аллергии [44–46]. Если раньше предусматривалось исключение из блюд прикорма предполагаемых аллергенов, сейчас предлагается контролируемое (как бы «тренирующее») воздействие. Предлагают оптимальные «окна» такого введения прикорма, но, как правило, все же после 4-месячного возраста [17], поскольку до этого возраста проницаемость стенки кишечника повышена. Сообщается, что значительная задержка введения некоторых продуктов в рацион ребенка (например, яиц после 12 мес) ассоциирована с высоким риском развития аллергии на них [47, 48]. Такая же закономерность — повышение риска развития аллергических реакций — отмечена при запоздалом (позже 7-месячного возраста) введении прикормов, содержащих глютен. Эти прикормы целесообразно вводить, пока ребенок еще получает грудное молоко (такой алгоритм введения позволяет снизить риск развития целиакии, сахарного диабета 1-го типа и аллергических реакций) [49].

РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ОРГАНИЗАЦИИ ПРИКОРМА

Неоправданно раннее введение прикорма с одновременным сокращением или прекращением грудного вскармливания может быть связано с социокультурным статусом и составом семьи, а также образовательным уровнем родителей, прежде всего матери. В большом когортном исследовании (более 10 тыс. младенцев), проведенном во Франции, на основе анкетирования родителей были изучены особенности введения прикорма в зависимости от социальных и культурных факторов, от степени информированности родителей, во взаимосвязи с основными индивидуальными характеристиками детей — полом, гестационным возрастом, массой тела при рождении, наличием аллергии [50]. Авторами установлено, что около 30% детей, независимо от социокультурного уровня семьи, получали дополнительно к блюдам прикорма сахар и соль, а также жиры, что не рекомендовалось врачами. Нарушения рекомендованных сроков введения прикорма чаще наблюдали в отношении вто-

рых или последующих детей в семье. В семьях различного социального уровня не было отмечено предпочтения промышленных либо приготовленных дома продуктов прикорма. Матери с более высоким уровнем образования чаще применяли прикорм без дополнительного добавления сахара (отдаленные наблюдения за детьми не проводили, связь с риском развития ожирения не рассматривали) [50].

В норвежском рандомизированном контролируемом исследовании [51] установлено, что сроки прикорма чаще нарушают (вводят его или слишком рано, или слишком поздно) юные матери (как правило, не состоящие в браке и имеющие вредные привычки), а также в семьях, недостаточно обеспеченных материально.

подавляющее большинство (2/3 педиатров), по данным итальянского исследования [52], рекомендуют родителям начинать введение прикорма в возрасте ребенка от 5 до 6 мес; при этом врачи руководствуются критериями индивидуальной готовности ребенка к введению прикорма и учитывают особенности семьи.

СПОСОБЫ И ТЕМПЫ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА: СОВРЕМЕННАЯ ДИСКУССИЯ

В последние годы была разработана диетологическая концепция, предусматривающая индивидуализацию вскармливания младенца после 6 мес жизни на основе его предпочтений — отлучение от груди под «управлением» ребенка (англ. «baby-led weaning») [53, 54]. Установлено, что при внедрении этого подхода продолжительность исключительно грудного вскармливания увеличивалась [55–57]. Это стало действенной мерой профилактики отсроченных метаболических расстройств. Вместе с тем детей из семей, практиковавших такой способ вскармливания, раньше приобщали к общему семейному столу, что имеет несомненное психолого-педагогическое значение [58]. Однако наряду с допустимыми для младенца продуктами (фрукты, овощи, позднее — мясо) в таких случаях ребенок может получать слишком большое количество углеводов, жиров и даже выпечку, что может оказаться причиной избыточной массы тела [59]. Тем не менее, некоторые исследователи, напротив, считают такой подход своего рода профилактикой избыточного потребления пищи и даже игнорируют опасность для ребенка недостаточного измельченной пищи [58]. С нашей точки зрения, такой подход даже для практически здоровых детей не может быть признан допустимым. Только врач способен определить и индивидуальные сроки введения прикорма, и темпы введения нового продукта, и его разновидности — с учетом всех особенностей младенца и его семьи, графика вакцинации, наследственно-го анамнеза.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТЫХ УГЛЕВОДОВ (САХАРА) В БЛЮДАХ ПРИКОРМА И ЕГО СВЯЗЬ С РИСКОМ ОЖИРЕНИЯ

Избыточное потребление сахара, особенно сахаросодержащих напитков, детьми и подростками вызывает серьезное беспокойство педиатров, диетологов, гастроэнтерологов и аллергологов [60], поскольку этот фактор связан с риском развития ожирения, кариеса, сахарного

диабета и другой хронической патологии. Вместе с тем необходимо различать сахара природного происхождения и, наиболее опасные при избытке, так называемые свободные сахара [61]. Классификация источников сахаров представлена в табл. 1 [60]. Многие детские продукты содержат в своем составе как природные, так и свободные сахара (табл. 2) [60].

Определение сахаров в разных странах неодинаково. Например, диетологи в США используют термин «добавленные сахара» для обозначения простых углеводов, которые вводят в детские продукты [62]; все данные о количестве добавленного сахара указывают на этикетке продукта [63]. В европейских странах на этикетках указано только общее содержание сахаров [64]. Законодательством многих стран разрешается добавлять свободные сахара в зерновые продукты и детские консервы для младенцев в количестве, не превышающем 7,5 г на 100 ккал [65], хотя на этикетках может быть написано об отсутствии добавления сахара.

Дети охотно воспринимают подслащенную пищу, поскольку врожденное пристрастие к сладкому уси-

ливается в процессе постнатального вскармливания и формирования условно-рефлекторных связей между сладковатым вкусом материнского молока, теплом и лаской матери [66]. В неонатологии используют обезбаливающий эффект приема ребенком раствора сахарозы [67]. Раннее использование подслащенного питья способно вызвать привыкание к нему и отказ ребенка от неподслащенной воды и пищи, что в будущем может затруднить введение несладкого прикорма [68]. Именно поэтому в процессе пищевого программирования очень важно воспитание здоровых пищевых привычек и мотиваций, препятствующих формированию потребности в сладком [69]. В последнее десятилетие существенно сократилось использование фруктового сока в качестве первого прикорма, поскольку это может затруднить введение полезных несладких прикормов [70]. В связи с этим единственным допустимым напитком для младенцев после введения прикорма является неподслащенная кипяченая вода [71].

Обзорные исследования Американской академии педиатрии показали, что почти 60% младенцев при вве-

Таблица 1. Химическая классификация и пищевые источники сахаров [60]

Table 1. Chemical classification and nutritional sources of sugars [60]

Сахар	Компоненты	Пищевой источник
Моносахариды	Глюкоза	Фрукты, растительные соки, мед, рисовый напиток
	Галактоза	Молоко и молочные продукты (встречается в молоке, связывается с глюкозой с образованием лактозы)
	Фруктоза	Зрелые плоды (ягоды), мед (в свободном состоянии наряду с глюкозой); часто связывается с глюкозой с образованием сахарозы
Дисахариды	Сахароза (глюкоза + фруктоза)	Столовый/тростниковый/свекловичный сахар, мед, кукурузный сироп, соевое молоко
	Лактоза (глюкоза + галактоза)	Молоко и молочные продукты, грудное молоко и молочные смеси
	Мальтоза (глюкоза + глюкоза)	Мальтобиоза, или солодовый сахар, полученная в результате гидролиза крахмала (кукурузы, пшеницы, тапиоки, картофеля, кукурузного/глюкозного сиропа) или с помощью карамелизации глюкозы; содержится в прорастающих семенах (ячмень), солоде и рисовом напитке

Таблица 2. Современные определения сахаров в диетических рекомендациях [60]

Table 2. Up-to-date definitions of sugar in dietary advices [60]

Диетическая рекомендация	Общие сахара	
	Свободные или добавленные	Природные
ВОЗ, Комитет Великобритании по вопросам питания	Свободные (внешние) сахара (не содержащиеся в клеточной структуре): а) сахара (моносахариды и дисахариды), добавляемые в пищевые продукты и напитки изготовителем, поваром или потребителем; б) сахара, естественно присутствующие в меде, сиропах, фруктовых соках и концентратах фруктовых соков	Природные (внутренние) сахара (естественно включенные в интактные клеточные стенки растений), например, в клеточную структуру пищевых продуктов; сахара в интактных фруктах или овощах; лактоза и галактоза в молоке
Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA)	Добавленные сахара: сахароза, фруктоза, глюкоза, гидролизаты крахмала (глюкозный сироп, сироп с высоким содержанием фруктозы, изоглюкоза) и другие изолированные сахарные препараты, используемые как таковые или добавленные во время приготовления и производства пищи	Индигенные сахара: сахара, естественным образом присутствующие в таких продуктах, как фрукты, овощи, злаки, лактоза в молочных продуктах
США	Добавленные сахара: сахар и сиропы, которые добавляются в пищевые продукты во время обработки и приготовления	Природные сахара: лактоза в молоке, фруктоза во фруктах

Примечание. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, США — Соединенные Штаты Америки.

Note. ВОЗ — World Health Organization, США — United States of America.

дении прикорма получают продукты и напитки, содержащие добавленные сахара [66]. В американском исследовании NHANES уровень потребления свободного сахара превышал рекомендуемый на 10% от общего потребления даже в течение первого года жизни. Причем потребление быстро нарастало с младенчества до 2 лет жизни [72]. Во французском когортном исследовании ELFE время введения прикорма ранее 4 мес соответствовало более высокому уровню добавленного сахара и соли. С начала введения прикорма и до 10 мес жизни 35% детей получали добавки сахара и 30% детей — добавки соли [50].

ВОЗ рекомендует запретить добавление сахаров и других подсластителей во все продукты промышленного производства для детского питания [73]. С этим согласно Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, которое призывает не добавлять сахар или соль в продукты прикорма и фруктовые соки, избегать использования подслащенных сахаром напитков [60]. Аналогичная позиция представлена в Национальной программе вскармливания детей в Российской Федерации [18]. При этом основные требования к продуктам прикорма для профилактики формирования хронических болезней предусматривают:

- соответствие консистенции, гомогенности возрастным физиологическим особенностям ребенка;
- производство из натурального, экологически чистого сырья;
- отсутствие ГМО, красителей, ароматизаторов, консервантов, загустителей и сахара.

Перечисленным требованиям соответствуют продукты первого прикорма «Первый выбор» линейки «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС», Россия). Данные гипоаллергенные продукты включают в себя однокомпонентные овощные пюре (брокколи, цветная капуста, кабачки), фруктовое пюре (яблочное и грушевое), мясное пюре (индейка и кролик), сухие безмолочные каши (рисовая и гречневая), сок (яблочный и грушевый) и детскую воду. Изготовленное по новой рецептуре фруктовое пюре для детей более старшего возраста не содержит добавленных сахаров. Кроме того, компания выпускает фруктовое пюре ORGANIC, для изготовления которого применяют сырье, выращенное на почве, не обрабатываемой химикатами ни до, ни во время посадки, при использовании только натуральных удобрений и открытого грунта, ручного сбора и сортировки спелых плодов. Сертификаты на органическую продукцию делают возможным ее применение в детской популяции. Все продукты торговой марки отвечают единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к продукции, подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору, а также техническому регламенту Таможенного союза. Безопасность и переносимость продуктов прикорма указанной линейки оценивали в ряде исследований с участием детей первого года жизни [74–76], в т. ч. детей с легкими начальными кожными проявлениями аллергии, у которых отсутствовали противопоказания к введению изучаемых продуктов [75, 76]. Установлено, что продукты прикорма обеспечивают адекватное физическое развитие (нормальная при-

бавка массы и длины тела) при хорошей переносимости и усвояемости, а также низкой иммуногенности (отсутствие специфических IgE в сыворотке крови) [75, 76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиций концепции «первых 1000 дней» одним из важных факторов стратегии управления метаболизмом (пищевого программирования) и профилактикой отсроченных нарушений обмена является своевременное введение адекватного прикорма. Как слишком раннее, так и запоздалое введение дополнительного питания может оказаться фактором, способствующим реализации генетической предрасположенности к нарушениям жирового обмена. Аналогичным неблагоприятным фактором может стать также прикорм с избыточным количеством сахара. Как время и темпы введения, так и стартовые продукты для прикорма должны быть подобраны индивидуально, с учетом степени зрелости и состояния здоровья ребенка, наследственных факторов риска (в т. ч. по аллергологическому анамнезу и состоянию желудочно-кишечного тракта), характера основного вскармливания, условий жизни и комплаентности семьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «ПРОГРЕСС».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by «PROGRESS».

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 «Санofi-авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Т. В. Турти — получение исследовательского гранта от АО «ПРОГРЕСС».

И. А. Беляева подтвердила 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», «FORT», Shire Biothech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

Tatiana V. Turti — receiving research grants from «PROGRESS».

Irina A. Belyaeva confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И. А. Беляева

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Л. С. Намазова-Баранова

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

Т. В. Турти

<http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. World Health Organization *Facts and Figures on Childhood Obesity*. Available online: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en>. Accessed on June 21, 2019.
2. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, et al. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017;108:212–228. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05022-4.
3. Effertz T, Engel S, Verheyen F, Linder R. The costs and consequences of obesity in Germany: A new approach from a prevalence and life-cycle perspective. *Eur J Health Econ.* 2016;17:1141–1158. doi: 10.1007/s10198-015-0751-4.
4. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li LJ, et al. Association of Weight for Length vs Body Mass Index During the First 2 Years of Life With Cardiometabolic Risk in Early Adolescence. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e182460. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2460.
5. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19:1–336. doi: 10.3310/hta19430.
6. Taveras EM. Childhood Obesity Risk and Prevention: Shining a Lens on the First 1000 Days. *Child Obes.* 2016;12:159–161. doi: 10.1089/chi.2016.0088.
7. Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, et al. Interventions for Childhood Obesity in the First 1000 Days A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2016;50:780–789. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.010.
8. Gademan MGJ, Vermeulen M, Oostvogels AJJM, et al. Maternal Prepregnancy BMI and Lipid Profile during Early Pregnancy Are Independently Associated with Offspring's Body Composition at Age 5–6 Years: The ABCD Study. *PLoS ONE.* 2014;9:e94594. doi: 10.1371/journal.pone.0094594.
9. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010;140:387–398. doi: 10.1530/REP-10-0077.
10. Gaillard R., Welten M., Oddy W.H., et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: A prospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015;123:207–216. doi: 10.1111/1471-0528.13700.
11. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative — COSI 2015/2017. *Obes Facts.* 2019;12:226–243. doi: 10.1159/000500425.
12. Savino F, Fissore MF, Ligori SA, et al. Can Hormones Contained in Mothers' Milk Account for the Beneficial Effect of Breast-Feeding on Obesity in Children? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(6):757–765. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03585.x.
13. Gianni ML, Roggero P, Taroni F, et al. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(5):F368–372. doi: 10.1136/adc.2008.153163.
14. Hwang IT. Long-term Care, From Neonatal Period to Adulthood, of Children Born Small for Gestational Age. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(4):97–103. doi: 10.1297/cpe.28.97.
15. World Health Organization. *Commission on Ending Childhood Obesity (ECHO)*. Available online: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/en/WHO>. Accessed on June 19, 2019.
16. Chen J, Fewtrell M, Kennedy G, et al. Nutrition challenges ahead. *EFSA J.* 2016;14:s0504. doi: 10.2903/j.efsa.2016.s0504.
17. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:119–132. doi: 10.1097/MPG.0000000000001454.
18. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.; 2019. [The national program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. 4th rev. and enl. ed. Moscow; 2019 (In Russ).]
19. Veek SMC, Graaf C, Vries JHM, et al. Baby's first bites: a randomized controlled trial to assess the effects of vegetable- exposure and sensitive feeding on vegetable acceptance, eating behavior and weight gain in infants and toddlers. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):266. doi: 10.1186/s12887-019-1627-z.
20. Chambers L. Complementary feeding: vegetables first, frequently and in variety. *Nutr Bull.* 2016;41:142–146. doi: 10.1111/nbu.12202.
21. Barends C, De Vries JHM, Mojet J, et al. Effects of repeated exposure to either vegetables or fruits on infant's vegetable and fruit acceptance at the beginning of weaning. *Food Qual Prefer.* 2013;29:157–165. doi: 10.1016/j.appet.2011.05.057.
22. Fildes A, Lopes C, Moreira P, et al. An exploratory trial of parental advice for increasing vegetable acceptance in infancy. *Br J Nutr.* 2015;114:328–336. doi: 10.1017/S0007114515001695.
23. Mura Paroche M, Caton SJ, Vereijken CMJL, et al. How infants and young children learn about food: a systematic review. *Front Psychol.* 2017;25(8):1046. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01046.
24. Iguacel I, Monje L, Cabero MJ, et al. Feeding patterns and growth trajectories in breast-fed and formula-fed infants during the introduction of complementary food. *Nutr Hosp.* 2019;36(4):777–785. doi: 10.20960/nh.02352.
25. Agostoni C, Guz-Mark A, Marderfeld L, et al. The Long-Term Effects of Dietary Nutrient Intakes during the First 2 Years of Life in Healthy Infants from Developed Countries: An Umbrella Review. *Adv Nutr.* 2019;10(3):489–501. doi: 10.1093/advances/nmy106.
26. Obbagy JE, English LK, Psota TL, et al. Complementary feeding and micronutrient status: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(Suppl_7):852S–871S. doi: 10.1093/ajcn/nqy266.
27. Wang L, Grieken A, Velde LA, et al. Factors Associated With Early Introduction of Complementary Feeding and Consumption of Non-Recommended Foods Among Dutch Infants: The BeeBOFT Study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):388. doi: 10.1186/s12889-019-6722-4.
28. English LK, Obbagy JE, Wong YP, et al. Types and Amounts of Complementary Foods and Beverages Consumed and Growth, Size, and Body Composition: A Systematic Review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(Suppl_7):956S–977S. doi: 10.1093/ajcn/nqy281.
29. Theurich MA, Zaragoza-Jordana M, Luque V, et al. Commercial Complementary Food Use Amongst European Infants and Children: Results From the EU Childhood Obesity Project. *Eur J Nutr.* 2020;59(4):1679–1692. doi: 10.1007/s00394-019-02023-3.
30. Araujo C, Ribeiro KD, Padrao P, Moreira P. Industrialized Foods in Early Infancy: A Growing Need of Nutritional Research. *Porto Biomed J.* 2019;4(4):e47. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000047.
31. World Health Organization. *Complementary Feeding: Report of the Global Consultation, and Summary of Guiding Principles for Complementary Feeding of the Breastfed Child*. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42739>.
32. European Food Safety Authority (EFSA). EFSA Panel on Dietetic Products, N. and A. (NDA) Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J.* 2009;7:1423. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1423.
33. Wang J, Wu Y, Xiong G, et al. Introduction of complementary feeding before 4 months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res.* 2016;36:759–770. doi: 10.1016/j.nutres.2016.03.003.
34. Grote V, Theurich M, Luque V, et al. Complementary Feeding, Infant Growth, and Obesity Risk: Timing, Composition, and Mode of Feeding. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2018;89:93–103. doi: 10.1159/000486495.
35. Maalouf J, Cogswell ME, Bates M, et al. Sodium, Sugar, and Fat Content of Complementary Infant and Toddler Foods Sold in the United States, 2015. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1443–1452. doi: 10.3945/ajcn.116.142653.
36. Gingras V, Aris IM, Rifas-Shiman SL, et al. Timing of Complementary Feeding Introduction and Adiposity Throughout Childhood. *Pediatrics.* 2019;144(6):e20191320. doi: 10.1542/peds.2019-1320.
37. Pluymen LPM, Wijga AH, Gehring U, et al. Early Introduction of Complementary Foods and Childhood Overweight in Breastfed and Formula-Fed Infants in the Netherlands: The PIAMA Birth Cohort Study. *Eur J Nutr.* 2018;57(5):1985–1993. doi: 10.1007/s00394-018-1639-8.
38. Papoutsou S, Savva SC, Hunsberger M, et al. Timing of Solid Food Introduction and Association With Later Childhood Overweight and Obesity: The IDEFICS Study. *Matern Child Nutr.* 2018;14(1):e12471. doi: 10.1111/mcn.12471.
39. Differding MK, Doyon M, Bouchard L, et al. Potential Interaction Between Timing of Infant Complementary Feeding and Breastfeeding Duration in Determination of Early Childhood Gut Microbiota Composition and BMI. *Pediatr Obes.* 2020;29:e12642. doi: 10.1111/ijpo.12642.

40. Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, et al. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol.* 2020;20:56. doi: 10.1186/s12866-020-01723-9.
41. Langley-Evans SC. Nutrition in Early Life and the Programming of Adult Disease: A Review. *J Hum Nutr Diet.* 2015;28(Suppl.1):1–14. doi: 10.1111/jhn.12212.
42. Gupta S, Agarwal R, Aggarwal KC, et al. Complementary Feeding at 4 Versus 6 Months of Age for Preterm Infants Born at Less Than 34 Weeks of Gestation: A Randomised, Open-Label, Multicentre Trial. *Lancet Glob Health.* 2017;5(5):e501–e511. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30074-8.
43. West CE. Introduction of Complementary Foods to Infants. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):47–54. doi: 10.1159/000457928.
44. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:805–812. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.
45. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:492–499. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1041.
46. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1257–1266.e1–e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.002.
47. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:807–813. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.028.
48. Burgess JA, Dharmage SC, Allen K, et al. Age at Introduction to Complementary Solid Food and Food Allergy and Sensitization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(6):754–769. doi: 10.1111/cea.13383.
49. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99–110. doi: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd.
50. Bournez M, Ksiazek E, Charles M-A, et al. Frequency of Use of Added Sugar, Salt, and Fat in Infant Foods up to 10 Months in the Nationwide ELFE Cohort Study: Associated Infant Feeding and Caregiving Practices. *Nutrients.* 2019;11:733. doi: 10.3390/nu11040733.
51. Helle C, Hillesund ER, Overby NC. Timing of Complementary Feeding and Associations With Maternal and Infant Characteristics: A Norwegian Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199455. doi: 10.1371/journal.pone.0199455.
52. Brambilla P, Giussani M, Picca M, et al. Do the Opinions of Pediatricians Influence Their Recommendations on Complementary Feeding? Preliminary Results. *Eur J Pediatr.* 2020;179(4):627–634. doi: 10.1007/s00431-019-03548-9.
53. Rapley G, Murkett T. *Baby-led weaning: helping your baby to love good food.* London: Vermilion; 2008.
54. Rapley G, Forste R, Cameron S, et al. Baby-led weaning a new frontier? *ICAN.* 2015;7:77–85. doi: 10.1177/1941406415575931.
55. Rowan H, Harris C. Baby-led weaning and the family diet. A pilot study. *Appetite.* 2012;58:1046–1049. doi: 10.1016/j.appet.2012.01.033.
56. Brown A, Lee M. An exploration of experiences of mothers following a baby-led weaning style: developmental readiness for complementary foods. *Matern Child Nutr.* 2013;9:233–243. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00360.x.
57. Cameron SL, Taylor RW, Heath AL. Parent-led or baby-led? Associations between complementary feeding practices and health-related behaviours in a survey of New Zealand families. *BMJ Open.* 2013;3:e003946. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003946.
58. D'Andrea E, Jenkins K, Mathews M, et al. Baby-led weaning: a preliminary investigation. *Can J Diet Pract Res.* 2016;77:72–77. doi: 10.3148/cjdp-2015-045.
59. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet.* 2015;385:2510–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
60. Fidler N, Braegger C, Bronsky J, et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:681–696. doi: 10.1097/MPG.0000000000001733.
61. Bernstein JT, Schermer A, Mills CM, Abbe MR. Total and free sugar content of Canadian prepackaged foods and beverages. *Nutrients.* 2016;8(9):582. doi: 10.3390/nu8090582.
62. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.* Washington, DC: National Academies Press; 2005.
63. U.S. Food and Drug Administration. *Changes to the Nutrition Facts Label.* Silver Spring; 2016. Available online: <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm385663.htm>. Accessed on September 21, 2017.
64. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) No. 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No. 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No.608/2004. *Off J Eur Union.* 2011;54(L 304):18–63.
65. The Commission of the European Communities. Commission directive 2006/125/EC of 5 Dec. 2006 on processed cereal-based foods and baby foods for infants and young children. *Off J Eur Union.* 2006;16:16–35.
66. Murray RD. Savoring Sweet: Sugars in Infant and Toddler Feeding. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):38–46. doi: 10.1159/000479246.
67. Nyaradi A, Li J, Foster JK, et al. Good-quality diet in the early years may have a positive effect on academic achievement. *Acta Paediatr.* 2016;105:e209–e218. doi: 10.1111/apa.13324.
68. Daniels LA. Complementary feeding in an obesogenic environment: behavioral and dietary quality outcomes and interventions. In: Black RE, Makrides M, Ong KK (eds). *Complementary Feeding: Building the Foundations for a Healthy Life. Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;87:167–181. doi: 10.1159/000449213.
69. Morison BJ, Taylor RW, Haszard JJ, et al. How different are baby-led weaning and conventional complementary feeding? A cross-sectional study of infants aged 6–8 months. *BMJ Open.* 2016;6:e010665. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010665.
70. Miles G, Siega-Riz AM. Trends in food and beverage consumption among infants and toddlers: 2005–2012. *Pediatrics.* 2017;139:e20163290. doi: 10.1542/peds.2016-3290.
71. *Infant Feeding Joint Working Group and Health Canada: Nutrition for healthy term infants: recommendations from six to 24 months.* 2013. Available online: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/infant-nourisson/recom/recom-6-24-months-6-24-mois-eng.php>.
72. Wang Y, Guglielmo D, Welsh JA, et al. Consumption of sugars, saturated fat, and sodium among US children from infancy through preschool age, NHANES 2009–2014. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(4):868–877. doi: 10.1093/ajcn/nqy168.
73. *World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
74. Турти Т.В., Макарова С.Г., Зимина Е.П. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма // *Вопросы современной педиатрии.* — 2014. — Т. 13. — № 6. — С. 52–56. [Turti TV, Makarova SG, Zimina YeP. Allergy Prevention in Children during the Introduction of Complementary Feeding Products. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2014;13(6):52–56. (In Russ).]
75. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А. и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 154–160. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Snovskaya MA, et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(2):154–160. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1533.
76. Турти Т.В., Беляева И.А., Сновская М.А. и др. Место современных продуктов прикорма в критическом периоде формирования здоровья ребенка // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 3. — С. 270–275. [Turti TV, Belyaeva IA, Snovskaya MA, et al. Implication of Modern Complementary Foods in Critical Period for Child Health Programming. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2018;15(3):270–275. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i3.1909.

Р.К. Раупов, М.М. Костик

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

Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения

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: 04.05.2020, принята к печати: 19.06.2020

Ювенильная локализованная склеродермия (ЮЛС) это группа заболеваний детского возраста, основное проявление которых — поражение кожи и подкожных структур, как правило, без органного вовлечения. В развитии ЮЛС выделяют активную (воспалительную) и фибротическую фазы. Терапия ЮЛС в активную фазу, когда проявления со стороны кожи носят обратимый характер, намного эффективнее. Тактика лечения определяется площадью и глубиной очагов кожного поражения, появлением и распространением новых очагов, наличием внекожных признаков болезни. Основой терапии ЮЛС служат топические и системные иммуносупрессанты. Антибиотикотерапия не показана. Для оценки эффективности терапии рекомендовано использовать клинические шкалы (LoSCAT), ультразвуковое исследование, инфракрасную термографию и магнитно-резонансную томографию.

Ключевые слова: ювенильная локализованная склеродермия, морфея, линейная склеродермия, топические глюкокортикостероиды, такролимус, метотрексат, микофенолата мофетил, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Раупов Р.К., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (3): 228–234. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2119

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость локализованной склеродермией в Российской Федерации, по последним данным, составляет 3,3–3,7 на 100 тыс. населения, у детей в возрасте 15–17 лет — 4,3–5,9 на 100 тыс. населения [1]. Детскими ревматологами принято использовать классификацию ювенильной локализованной склеродермии (ЮЛС) от 2006 г. [2, 3], в соответствии с которой выделяют очаговую, линейную, генерализованную, пансклеротическую и смешанную склеродермию. Отличительной особенностью ЮЛС является высокая частота внекожных проявлений (изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, глаз, нервной системы) — у 15–20% больных [4], что требует междисциплинарного подхода к их ведению [5].

Патогенез заболевания связан с иммунными нарушениями, приводящими к активации профибротических медиаторов и чрезмерной выработке коллагена [6, 7]. Учитывая значимую роль иммунной системы в развитии заболевания, большинство препаратов нацелено на подавление иммунной активности [3]. При этом основной целью лечения является достижение статуса неактивной болезни (табл.), а в последующем — клинической ремиссии (12 мес неактивной болезни) [8].

Выбор тактики лечения зависит от формы локализованной склеродермии и степени активности заболевания. Общеизвестно, что широко распространенные, прогрессирующие, глубокие очаги, очаги, пересекающие суставы, находящиеся на косметически чувствительных зонах, должны лечиться системными иммуносу-

Rinat K. Raupov, Mikhail M. Kostik

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

Juvenile Localized Scleroderma. Questions of Treatment

Juvenile localized scleroderma (JLS) is a group of childhood diseases with the main symptom — skin and subcutaneous structures lesions, without any organ involvement. There is active (inflammatory) and fibrotic phase in development of JLS. The JLS treatment during active phase (when skin lesions are reversible) is the most effective. The management is determined by the area and depth of skin lesions, appearance and spread of new lesions, presence of extracutaneous signs of the disease. Topical and systemic immunosuppressants are the basic therapy for JLS. The use of antibiotics is not suggested. Clinical scores (LoSCAT), ultrasound, thermography and magnetic resonance imaging are recommended to estimate the treatment efficacy.

Key words: juvenile localized scleroderma, morphea, linear morphea, topical glucocorticosteroids, tacrolimus, methotrexat, mycophenolate mofetil, genetically engineered biologic drugs

For citation: Raupov Rinat K., Kostik Mikhail M. Juvenile Localized Scleroderma. Questions of Treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (3): 228–234. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2119

прессивными препаратами [8, 9]. Для лечения очаговой склеродермии (бляшечная, каплевидная морфея) на ранних этапах болезни можно применять (монотерапия, комбинации) топические препараты [6], в числе которых находятся кальципотриол, местные глюкокортикостероиды, имиквимод и ингибиторы кальциневрина [6].

Ранее считалось, что этиологическим фактором ЮЛС может выступать *Borrelia burgdorferi*, что привело к широкому применению в терапии локализованной склеродермии у взрослых и детей препаратов пенициллинового ряда [10]. В российских клинических рекомендациях по локализованной склеродермии от 2016 г. в качестве лечения предложены препараты пенициллинового ряда [11]. Однако в исследованиях взаимосвязи между *B. burgdorferi* и локализованной склеродермией не обнаружено [12, 13]. В связи с этим в европейских протоколах по лечению локализованной склеродермии как взрослых, так и детей применение антибиотиков пенициллинового ряда не показано [3, 8, 14].

ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Топический кальципотриол

Кальципотриол является синтетическим аналогом витамина D₃. Препарат тормозит пролиферацию кератиноцитов, ингибирует активность Т-лимфоцитов, стимулированных интерлейкином (IL) 1 [15]. В неконтролируемом исследовании местного кальципотриола (0,005% 2 раза/сут местно с окклюзионными повязками) у всех 12 пациентов с очаговой склеродермией (возраст от 12 до 38 лет) было зарегистрировано улучшение кожного статуса в виде снижения интенсивности эритемы и диспигментации через 1 мес и смягчение очагов индурации через 3 мес от начала лечения [16]. В другом неконтролируемом исследовании мазь кальципотриола применяли без окклюзии, но в комбинации с UVA-1 (ультрафиолетовое излучение типа А — электромагнитное излучение с диапазоном волны 340–400 нм, длинноволновая фототерапия) у 19 детей с очаговой склеродермией. Через 10 нед терапии отмечены смягчение и репигментация очагов у всех исследуемых [17]. Остается, однако, неясным, было ли связано улучшение с кальципотриолом, UVA, их комбинацией или же это был результат спонтанной ремиссии [18]. В неконтролируемом исследовании с участием 6 пациентов (возраст 15–59 лет) с очаговой склеродермией была показана эффективность комбинации кальципотриола и бетаметазона на основании клинических симптомов (уменьшение размеров очага) и данных ультразвукового исследования (УЗИ, снижение плотности очага) [19].

Топические глюкокортикостероиды

Несмотря на широкое применение топических глюкокортикостероидов в клинической практике, доказательств эффективности препаратов этой группы при локализованной склеродермии отсутствуют [8, 19]. Местные глюкокортикостероиды подавляют воспаление и ингибируют пролиферацию фибробластов, оказывая антифибротическое воздействие [20]. Препараты высокой (мометазона фураат, метилпреднизолона ацепонат, бетаметазона дипропионат) или очень высокой (клобетазола

Таблица. Критерии неактивной болезни и клинической ремиссии ЮЛС [8]

Table. Criteria for inactive disease and clinical remission of juvenile localized scleroderma [8]

- Отсутствие эритемы
- Отсутствие новых кожных очагов в течение последних 3 мес
- Отсутствие увеличения в размерах кожных очагов в последние 3 мес
- Отсутствие прогрессирования утолщения кожи
- Отсутствие прогрессирования контрактуры суставов
- Оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале = 0 (где 0 — отсутствие активности, 100 — максимальная активность)
- Отсутствие активного внекожного поражения (увеит, артрит, неврологические нарушения)

Примечание. ЮЛС — ювенильная локализованная склеродермия.

Note. ЮЛС — juvenile localized scleroderma.

пропионат) степени активности могут применяться при очаговой склеродермии на туловище, умеренной степени активности (алклометазон, триамцинолона ацетонид) — при поражении лица. Эффективность местных глюкокортикостероидов при формах склеродермии, где показана системная терапия, включая линейную склеродермию, не исследована. Ввиду потенциальных рисков развития атрофии кожи при длительном применении глюкокортикостероидов их ежедневное использование должно быть ограничено [21, 22].

Топические ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина (пимекролимус крем 1%, такролимус мазь 0,03 и 0,1%) обладают иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектом. Механизм действия обусловлен блокадой кальциневрина и подавлением Т-хелперной активности, что приводит к снижению интенсивности выработки провоспалительных цитокинов [23].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании топического такролимуса 0,1% у 10 пациентов с очаговой склеродермией (средний возраст 44 года, длительность заболевания 1–9 лет) была доказана эффективность препарата. После 12 нед лечения в основной группе отмечено разрешение ранних склеротических очагов и смягчение длительно существующих очагов, тогда как в группе плацебо очаги склеродермии не претерпевали изменений [24]. В двух других плацебоконтролируемых открытых исследованиях также была отмечена эффективность топического такролимуса 0,1% при очаговой склеродермии [25, 26]. В первом исследовании [25] оценивали гистологическую картину, обнаружено снижение лимфоцитарной инфильтрации очага склеродермии через 4 мес после начала терапии. Во втором исследовании [26] дополнительно применяли окклюзионные повязки, отмечено исчезновение ранних воспалительных кожных изменений и смягчение, снижение интенсивности поздних склеротических изменений.

Топический имиквимод

Имиквимод — агонист toll-like рецептора 7 (TLR7). Имиквимод связывается с TLR7 на поверхности анти-

генпрезентирующих клеток и активирует его, запуская каскад иммунных реакций, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет [27].

Исследование 5% крема имиквимод, который применяли 3–7 раз/нед у 12 пациентов (возраст 6–77 лет) с различными формами локализованной склеродермии в течение 6 мес, показало клиническое улучшение в виде снижения интенсивности эритемы и диспигментации, уменьшения плотности очагов с гистологическим подтверждением — уменьшением толщины дермы [28]. Использование имиквимода у детей с ограниченной склеродермией в течение 9 мес сопровождалось уменьшением степени выраженности эритемы, диспигментации и уменьшением утолщения кожи [29].

Фототерапия

Лечение светом ультрафиолетового спектра представляет собой альтернативу системной терапии при глубокой или линейной склеродермии для пациентов старше 12 лет [8, 9]. Действие фототерапии опосредовано снижением продукции коллагена, выработки провоспалительных цитокинов (IL 6, IL 8, TNF α) и подавлением апоптоза эндотелиальных клеток [30]. Результат применения фототерапии у взрослых пациентов позволяет предполагать, что этот способ лечения может быть применен и у детей, однако безопасность метода, оптимальные дозы и схемы лечения остаются неизвестными [8, 31].

Согласно рекомендациям T. Constantin и соавт., детям старше 12 лет с маленькими поверхностными непрогрессирующими очагами склеродермии, не пересекающими область сустава и располагающимися в косметически нечувствительных зонах, возможно проведение фототерапии, предпочтительно UVA-1 или UVB (ультрафиолетовое излучение типа B — электромагнитное излучение с диапазоном волны 280–315 нм). PUVA-терапия (методика фототерапии, основанная на сочетанном применении фотоактивного вещества псорален (P), принимаемого внутрь, и последующего облучения длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами, UVA) детям противопоказана [8].

СИСТЕМНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Терапия топическими препаратами и фототерапия без системных иммуносупрессантов целесообразна только при поверхностных небольших очагах склеродермии, которые не прогрессируют в числе и размерах и не пересекают область сустава, а также находятся в косметически нечувствительных зонах. В любых других случаях показана системная иммуносупрессивная терапия [3, 8].

Метотрексат

Согласно результатам наблюдательных и клинических исследований, а также консенсусу [3], метотрексат является первой линией терапии линейной, генерализованной и пансклеротической склеродермии [22, 32]. Согласно консенсусу детских ревматологов 2019 г. [3], всем пациентам с выраженными косметическими и/или функциональными нарушениями может быть рекомендована терапия метотрексатом из расчета 15 мг/м² подкожно или перорально.

В 2/3 случаев терапия метотрексатом позволяет достичь неактивной фазы болезни [33]. Результаты длительного (в среднем 30 лет) наблюдения за пациентами с локализованной склеродермией демонстрируют, что при ювенильном дебюте болезни признаки активного заболевания во взрослом возрасте имеют около 90% пациентов, необратимые осложнения — более половины [18, 34]. В связи с этим ожидается, что наилучшие результаты лечения метотрексатом могут быть достигнуты при своевременном начале лечения — до появления признаков кожного повреждения (необратимых изменений). Важно также подчеркнуть, что длительная ремиссия после приема метотрексата чаще отмечается у пациентов, получавших лечение в течение более чем 12 мес после достижения клинической ремиссии. Таким образом, как только достигается приемлемое клиническое улучшение, назначение метотрексата должно быть продолжено в течение как минимум 12 мес, хотя часто используются и более длительные схемы лечения [35, 36].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном F. Zulian и соавт., были исследованы пациенты в возрасте до 16 лет с линейным, генерализованным и смешанным вариантом активной склеродермии и без предшествующей иммуносупрессивной терапии в последние 6 мес [37]. В первые 3 мес у всех пациентов был зафиксирован положительный ответ на терапию. Рецидив отмечен у 33% больных в группе метотрексата и у 71% в группе плацебо. Новые очаги склеродермии появились у 6,5% пациентов в группе метотрексата и у 16,7% — в группе плацебо. Положительный ответ на терапию метотрексатом был подтвержден результатами термографии и компьютерной оценки очагов кожного поражения [37].

В течение первых 3 мес лечения в качестве дополнения к терапии метотрексатом следует использовать курс глюкокортикостероидов [3]. Эффективность и безопасность системных глюкокортикостероидов в активной фазе ЮЛС подтверждены в ряде исследований [3, 38]. Существуют две схемы приема: пероральный преднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сут в течение 2–3 мес с последующим постепенным снижением или пульс-терапия метилпреднизолоном (30 мг/кг) с различными режимами введения — с продолжением и без продолжения пероральной глюкокортикостероидной терапии, описанной выше [3, 39]. Что касается предпочтительного способа введения и дозировки, то комитет экспертов не достиг согласия по этому вопросу, поэтому приемлемы оба варианта [3].

Терапия при неэффективности метотрексата

Согласно результатам британского национального аудита по оценке и лечению локализованной склеродермии, 95,5% из 149 пациентов получали метотрексат как первую линию терапии. Каждый третий пациент (34%) получал два болезньюмодифицирующих лекарственных препарата или более, т.е. не достиг ремиссии на фоне лечения метотрексатом, что потребовало усиления терапии [33].

При неэффективности метотрексата, при рецидивировании болезни после клинической ремиссии (про-

грессирование кожных очагов, тяжелые внекожные проявления) или в случае непереносимости метотрексата может быть использован микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 500–1000 мг/м² [3] как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [40]. ММФ является наиболее часто используемым препаратом второй линии терапии (у 89,5% больных) и обладает такой же эффективностью в отношении кожного статуса, как и монотерапия метотрексатом, но оказывает меньшее влияние на артрит по сравнению с метотрексатом [33, 41].

Тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецепторам IL 6. Препарат показан для лечения полиартикулярного и системного ювенильного идиопатического артрита [42]. Ингибирование IL 6 может быть эффективной мишенью терапии больных локализованной склеродермией, что обусловлено повышенной концентрацией этого цитокина в сыворотке крови и корреляцией с числом линейных поражений [43, 44]. В фазе II клинических испытаний тоцилизумаб показал хорошую эффективность в отношении кожного и легочного поражения у взрослых пациентов с системной склеродермией. К 48-й нед лечения тоцилизумабом улучшение по модифицированной шкале Роднана (modified Rodnan skin score; используется для фиксации утолщения кожи при системной склеродермии) составило > 20% у 42% больных, > 40% — у 23%, > 60% — у 12% [45]. В трех наблюдательных исследованиях (серии случаев) на фоне применения тоцилизумаба у 18 пациентов с ЮЛС, резистентных к метотрексату и ММФ, отмечено улучшение по показателям кожных шкал (mLoSSI) и оценке врачей активности болезни по визуальной аналоговой шкале [46], уменьшение толщины кожи и увеличение двигательной активности суставов при пансклеротической склеродермии [47]. В серии из 5 наблюдений эффективности тоцилизумаба у пациентов с тяжелой рефрактерной ЮЛС отмечено существенное улучшение показателей врачебной визуально-аналоговой шкалы активности ЮЛС, однако статистически значимых улучшений по шкале LoSSI отмечено не было [48]. Следует также отметить малую выборку пациентов (суммарно 12 пациентов в 3 исследованиях). Необходимы дальнейшие исследования эффективности тоцилизумаба для определения показаний к назначению, доз и режима введения при локализованной склеродермии у детей.

Абатацепт — растворимый рекомбинантный белок, который специфически связывается с молекулами CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток и блокирует таким образом их взаимодействие с рецепторами CD28 Т-лимфоцитов [49, 50]. Абатацепт разрешен для лечения детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом [51]. Вместе с тем абатацепт является перспективным препаратом для лечения поражения кожи при системной склеродермии; проводятся клинические испытания у взрослых пациентов [52]. В связи с тем, что патогенетические механизмы кожного поражения при системной и локализованной склеродермии схожи [7], абатацепт может быть использован при локализованной склеродермии. Опубликованы данные успешного лечения абатацептом взрослых пациентов с локализованной склеродермией [53].

Описаны единичные случаи применения других биологических агентов — ритуксимаба [54], инфликсимаба [55], иматиниба [56] как у взрослых, так и у детей с тяжелыми формами склеродермии, не отвечающими на стандартные схемы терапии.

Ключевые аспекты системной терапии

Системная терапия показана при всех активных формах локализованной склеродермии, за исключением непрогрессирующей поверхностной ограниченной склеродермии, которая не пересекает область сустава и косметически не значима [3, 8, 14]. Первой линией терапии является метотрексат по 15 мг/м²/нед, максимально — 25 мг/нед внутрь или подкожно. Рекомендуется как минимум 3 мес терапии глюкокортикостероидами во время индукции метотрексата [3]. Системная терапия должна быть пересмотрена, если не достигнут статус неактивной болезни в течение 6 мес или нет ответа на лечение в течение 3 мес [3, 8, 14]. Доказательная база по ведению метотрексатрезистентных пациентов ограничена. Возможными опциями терапии являются ММФ, тоцилизумаб, абатацепт. Алгоритм лечения пациентов с ЮЛС согласно консенсусу детских ревматологов Европы (2019) представлен на рис. [3].

ФИЗИОТЕРАПИЯ

Ортопедические осложнения, такие как укорочение, атрофия конечности, контрактуры суставов, возникают примерно у 30–50% пациентов с линейной склеродермией конечности [57]. Физиотерапия, лечебная физкультура в сочетании с системной иммуносупрессивной терапией рекомендованы для детей с линейной, глубокой склеродермией и всем пациентам со склеродермией при снижении объема движений в суставах и снижении мышечной силы, чтобы избежать и/или минимизировать возникновение контрактур суставов [3]. При поражении кистей и пальцев эффективным методом профилактики являются ежедневные домашние упражнения с пассивным разгибанием и растяжкой [58, 59].

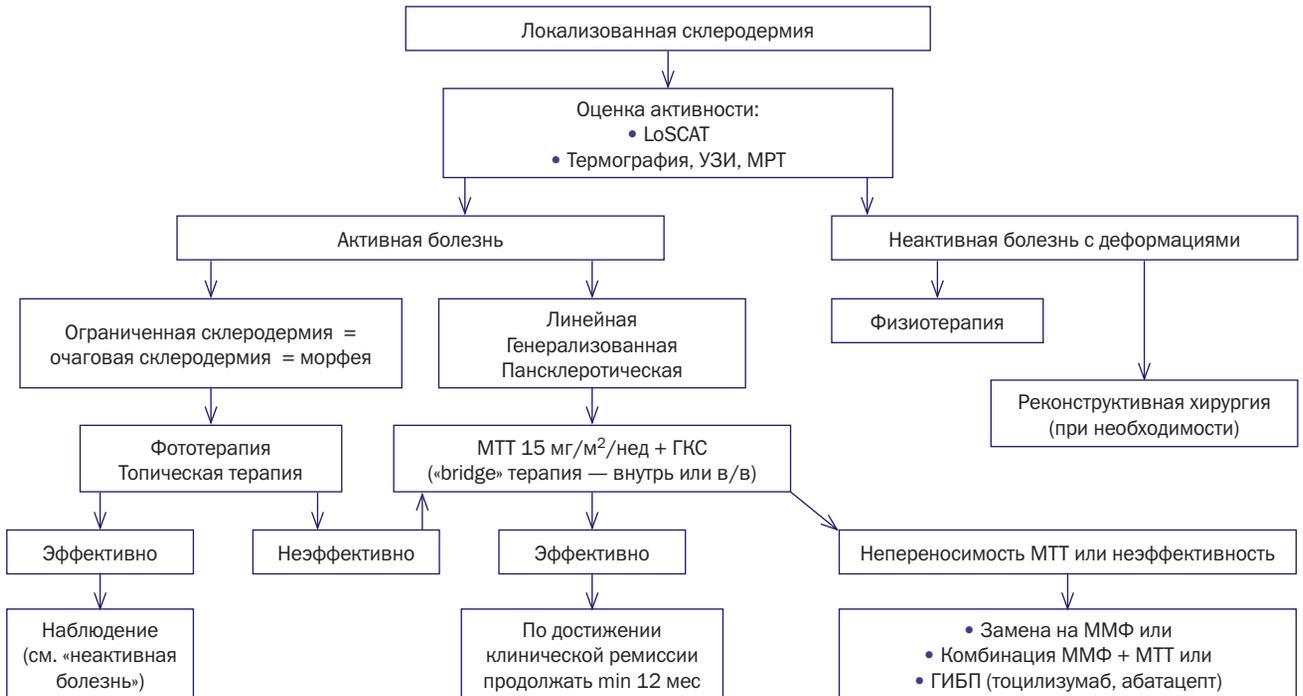
ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Оперативные вмешательства при любых формах склеродермии не рекомендуется выполнять в активную фазу болезни [32]. Хирургическая коррекция возможна при контрактурах суставов и деформациях, приводящих к нарушению двигательной активности и качества жизни [60]. Эффективность метода в настоящее время изучена недостаточно. Основной проблемой является возможное возобновление активности и прогрессирование склеродермии после оперативного вмешательства [60, 61].

Косметические проблемы, связанные со склеродермией в области лица, оказывают значительное влияние на психологическое состояние пациентов и качество их жизни. Методом решения этих проблем являются пластические операции. На сегодняшний день чаще всего применяют аллогенную трансплантацию жировой ткани [62, 63]. В ретроспективном исследовании 10 пациентов с ювенильной склеродермией области лица была выполнена пластическая коррекция, после которой все

Рис. Алгоритм лечения пациентов с ювенильной локализованной склеродермией согласно консенсусу детских ревматологов Европы (2019) [3]. Публикуется с дополнениями

Fig. Treatment algorithm for patients with juvenile localized scleroderma according to the consensus of European pediatric rheumatologists (2019) [3]. Published with additions



Примечание. LoSCAT — Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (шкала оценки кожи при локализованной склеродермии), УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, МТТ — метотрексат, ГКС — глюкокортикостероиды, ММФ — микрофенолата мофетил, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. LoSCAT — Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, УЗИ — ultrasound, МРТ — magnetic resonance imaging, МТТ — methotrexate, ГКС — glucocorticosteroids, ММФ — mycophenolate mofetil, ГИБП — genetically engineered biologics.

они отметили, что рекомендовали бы другим пациентам данный метод лечения [64].

отрицательно влияет на качество жизни больных и связано с более длительной терапией [67].

ТЕРАПИЯ ВНЕКОЖНЫХ СИМПТОМОВ

Внекожные проявления заболевания следует лечить согласно клиническим рекомендациям и протоколам для данной нозологии (артрит, увеит). В большинстве случаев требуется назначение системной терапии. При возникновении неврологических нарушений лечение согласовывают с детским неврологом [8, 32].

ПРОГНОЗ

Большинство пациентов с ЮЛС, получающих своевременное и адекватное лечение, имеют благоприятный прогноз течения болезни. Летальные исходы крайне редки и связаны с осложнениями язвенной болезни кожи (сепсис, плоскоклеточный рак) при пансклеротической форме болезни [65]. При хроническом течении заболевания, высокой частоте развития рецидивов и внекожных проявлений отмечается высокий риск инвалидизирующего течения болезни. По имеющимся данным, при очаговой склеродермии ремиссия достигается, как правило, через 2–3 года, тогда как при линейной форме активность может сохраняться в течение десятилетий. Функциональные нарушения были отмечены примерно у 30% пациентов [66]. Наличие внекожных проявлений

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с ЮЛС требуется своевременное и адекватное лечение для предупреждения необратимых изменений и лучшего исхода болезни. Терапия зависит от формы и активности склеродермии. При очаговой склеродермии широко и успешно применяют топические препараты. Системная иммуносупрессивная терапия может потребоваться при обширных очагах, глубоком поражении, поражении косметически чувствительных зон, быстром прогрессировании старых очагов и появлении новых, внекожных, проявлений. Метотрексат — препарат первой линии терапии при линейной, генерализованной, пансклеротической, смешанной форме. Учитывая, что терапевтический эффект препарата может быть достигнут в течение 2–3 мес, для быстрого подавления воспалительной активности в сочетании с метотрексатом короткими курсами могут быть применены глюкокортикостероиды. При достижении ремиссии заболевания рекомендуется продолжить терапию метотрексатом в течение не менее 12 мес. Треть пациентов не отвечают на терапию метотрексатом и требуют назначения других болезньюмодифицирующих или биологических препаратов.

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».

Р. К. Раупов подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

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

Rinat K. Raupov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Р. К. Раупов

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

М. М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подковожной 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 for the period 2003–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;6:22–33. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
2. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(6):606–613. doi: 10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3.
3. Zulian F, Culpo R, Sperotto F, et al. (2019). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
4. Kienast A, Foeldvari I. High Prevalence of Extracutaneous Manifestations and Comorbidities in 108 Patients with Juvenile Localized Scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):612. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1675.
5. Condie D, Grabell D, Jacobe H. Morphea in Adults and Children Cohort VI: A cross-sectional comparison of outcomes between adults with pediatric-onset and adult-onset morphea. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(12):3496–3504. doi: 10.1002/art.38853.
6. Knobler R, Moynadeh 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.
7. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol*. 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908.
8. 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.
9. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010;37:175–181. doi: 10.3899/jrheum.090708.
10. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, et al. «Borrelia-associated early-onset morphea»: a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):248–255. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.023.
11. Локализованная склеродермия: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2016. [Localized scleroderma: clinical recommendations / Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2016. (In Russ.)]
12. 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.
13. Fan W, Leonardi CL, Penneys NS. Absence of Borrelia burgdorferi in patients with localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):682–684. doi: 10.1016/0190-9622(95)91311-4.
14. 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.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Calcipotriol, CID=5288783. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcipotriol>. Accessed on April 25, 2020).
16. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 1):211–215. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70077-5.
17. Kreuter A, Gambichler T, Averkaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and lowdose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(3):241–245. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.018003241.x.
18. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 65: 925–941, 2011.
19. Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):615–618. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07971.x.
20. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin — mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm*. 1998;7(3):183–193. doi: 10.1080/09629359891126.
21. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol*. 2002;138(1):99–105. doi: 10.1001/archderm.138.1.99.
22. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:231–242; quiz 243–244. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.046.
23. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):228–241. doi: 10.1067/mjd.2002.120942.
24. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(9):181–187. doi: 10.2165/00128071-200910030-00004.
25. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol*. 2008;35:712–718. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00552.x.
26. Mancuso G, Berdondini RM. Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol*. 2003;13(6):590–592.
27. Vidal D. Topical Imiquimod: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6(5), 499–503. doi: 10.2174/138955706776876131.
28. Dytoc M, Ting PT, Man J, et al. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):815–820. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06776.x.
29. Pope E, Doria AS, Theriault M, et al. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology*. 2011;223(4):363–369. doi: 10.1159/000335560.
30. Keyal U, Bhatta AK, Wang XL. UVA1 a promising approach for scleroderma. *Am J Transl Res*. 2017;9(9):4280–4287.

31. Kreuter A, Hyun J, Stucker M, et al. A randomized controlled study of lowdose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):440–447. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1063.
32. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol*. 2018;45(7):755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161.
33. Lythgoe H, Almeida B, Bennett J, et al. Multi-centre national audit of juvenile localised scleroderma: describing current UK practice in disease assessment and management. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):80. doi: 10.1186/s12969-018-0295-0.
34. Saxton-Daniels S, Jacobe HT. An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):1044–1045. doi: 10.1001/archdermatol.2010.239.
35. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1151–1156. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.036.
36. Torok KS, Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol*. 2012;39(2):286–94. doi: 10.3899/jrheum.110210.
37. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1998–2006. doi: 10.1002/art.30264.
38. Joly P, Bamberger N, Crickx B, et al. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol*. 1994;130(5):663–665.
39. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*. 2000;136(1):91–95. doi: 10.1016/s0022-3476(00)90056-8.
40. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, et al. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology*. 2009;48(11):1410–1413. doi: 10.1093/rheumatology/kep244.
41. 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.
42. Sheppard M, Laskow J, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972–1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
43. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(2):193–197. doi: 10.1007/BF01262331.
44. Nagaoka T, Sato S, Hasegawa M, et al. Serum levels of soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma. *J Rheumatol*. 2000;27(8):1917–1921.
45. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212–220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
46. Foeldvari I, Anton Lopez J, Friswell M, et al. Tocilizumab is a promising treatment option for therapy resistant juvenile localized scleroderma. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(3):203–207. doi: 10.5301/jrsd.5000259.
47. Martini G, Campus S, Raffener B, et al. Tocilizumab in two children with pansclerotic morphea: a hopeful therapy for refractory cases? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):211–213.
48. Lythgoe H, Baildam E, Beresford MW, et al. Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):398–401. doi: 10.1093/rheumatology/kex382.
49. Dubois EA, Cohen AF. Abatacept. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):480–481. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03502.x.
50. Bruni C, Praino E, Allanore Y, et al. Use of biologics and other novel therapies for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):469–482. doi: 10.1080/1744666X.2017.1263153.
51. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, et al. Subcutaneous abatacept in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1144–1154. doi: 10.1002/art.40466.
52. Khanna D, Spino C, Johnson S, et al. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis— results of a phase 2 investigator-initiated, multicenter, double-blind randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):125–136. doi: 10.1002/art.41055.
53. Fage SW, Arvesen KB, Olesen AB. Abatacept improves skin score and reduces lesions in patients with localized scleroderma: a case series. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):465–466. doi: 10.2340/00015555-2878.
54. Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani A, et al. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol*. 2013;23(2):273–274. doi: 10.1684/ejd.2013.1929.
55. Ferguson ID, Weiser P, Torok KS. A case report of successful treatment of recalcitrant childhood localized scleroderma with infliximab and leflunomide. *Open Rheumatol J*. 2015;9:30–35. doi: 10.2174/18743129014090100030.
56. Alcantara-Reifs CM, Garnacho-Saucedo GM, Salido-Vallejo R, et al. Imatinib treatment of therapy resistant generalized deep morphea. *Dermatol Ther*. 2015;28(5):271–273. doi: 10.1111/dth.12248.
57. Schoch JJ, Schoch BS, Werthel JD, et al. Orthopedic complications of linear morphea: Implications for early interdisciplinary care. *Pediatr Dermatol*. 2017;35(1):43–46. doi: 10.1111/pde.13336.
58. Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:381–405. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.011.
59. Mugii N, Matsushita T, Oohata S, et al. Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):484–490. doi: 10.1080/14397595.2018.1466635.
60. Buckley SL, Skinner S, James P, Ashley RK. Focal scleroderma in children: an orthopaedic perspective. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(6):784–790. doi: 10.1097/01241398-199311000-00020.
61. Ghanem I, Karam JA, Widmann RF. Surgical epiphysiodesis indications and techniques: update. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(1):53–59. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834231b3.
62. Daumas A, Magalon J, Delaunay F, et al. Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma. *Clin Plast Surg*. 2020;47(1):155–163. doi: 10.1016/j.cps.2019.08.016.
63. Strong AL, Rubin JP, Kozlow JH, Cederna PS. Fat Grafting for the Treatment of Scleroderma. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(6):1498–1507. doi: 10.1097/PRS.0000000000006291.
64. Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, et al. En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2174–2179. doi: 10.3899/jrheum.100062.
65. Wollina U, Buslau M, Heinig B, et al. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007;6(4):291–298. doi: 10.1177/1534734607308731.
66. Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, et al. Short- and long-term outcome of linear morphea in children. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1265–1271. doi: 10.1111/bjd.12606.
67. Ardalan K, Zigler C, Torok K. Predictors of longitudinal quality of life in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res*. 2017;69(7):1082–1087. doi: 10.1002/acr.23101.

О.Б. Тамразова^{1, 2}, С.П. Селезнёв³, А.В. Тамразова^{1, 4}¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Российская Федерация³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Значение «малых» признаков в диагностике атопического дерматита

Контактная информация:

Тамразова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии РУДН

Адрес: 117198, Москва, Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: +7 (495) 787-38-03, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Статья поступила: 26.05.2020, принята к печати: 19.06.2020

Представлены общие сведения об атопическом дерматите (АтД), его истории и эпидемиологической значимости. Обозначены множественные этиопатогенетические факторы, влияющие на манифестацию заболевания. Отмечено отсутствие специфических тестов, лабораторных и гистологических исследований, на основании которых можно было бы безошибочно распознать АтД. В большинстве диагностических схем АтД выделяют основные («большие») и дополнительные («малые») признаки заболевания. Описаны клинические проявления «малых» признаков АтД, необходимых для идентификации подострого и хронического течения, а также наступления неполной ремиссии заболевания. Представлены актуальные схемы терапии АтД. Приведено патогенетическое обоснование назначения эмолиентов и регенерирующих средств.

Ключевые слова: атопический дерматит, эпидермальный барьер, диагностика, «малые» критерии, трещины, эксфолиации

Для цитирования: Тамразова О. Б., Селезнёв С. П., Тамразова А. В. Значение «малых» признаков в диагностике атопического дерматита. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 235–243. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2120

ВВЕДЕНИЕ

Как заболевание кожи, атопический дерматит (АтД) известен с давних времен и упоминается во многих исторических хрониках различных цивилизаций мира. АтД характеризуется хроническим рецидивирующим течением, возрастной эволютивной динамикой и проявляется широким разнообразием клинических симптомов и признаков [1]. Около 15–20% детей в мире страдают АтД [2, 3]. Это один из самых частых дерматологических диагнозов в детской популяции [4]. Вместе с тем, имеются свидетельства гипердиагностики этого

дерматоза [5]. Именно этот факт заставил исследователей разрабатывать более точные подходы к диагностике заболевания. Как результат, за последние десятилетия предложены многочисленные диагностические алгоритмы, целью которых было стандартизировать постановку диагноза АтД.

На данный момент большинство анамнестических и клинических данных структурировано в виде диагностических схем, включающих «большие» и малые клинические критерии, на основе которых принимают решение о постановке диагноза АтД. Благодаря таким

Olga B. Tamrazova^{1, 2}, Sergey P. Seleznev³, Anait V. Tamrazova^{1, 4}¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The Role of Minor Signs in Atopic Dermatitis Diagnostics

General information on atopic dermatitis (AD), its history and epidemiological significance are presented. Multiple etiopathogenetic factors affecting disease manifestation are identified. The absence of specific tests, laboratory and histological studies, that can help in correct AT diagnosis, is mentioned. Most of AT diagnostic schemes clarify main (major) and additional (minor) signs of disease. Clinical manifestations of AD minor signs crucial for revealing of subacute and chronic course, as well as onset of incomplete remission of disease are described. Topical AD management regimens are presented. Pathogenetic verifications for emollients and regenerating agents use are presented.

Key words: atopic dermatitis, epidermal barrier, diagnostics, minor signs, disruptions, excoriations

For citation: Tamrazova Olga B., Seleznev Sergey P., Tamrazova Anait V. The Role of Minor Signs in Atopic Dermatitis Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 235–243. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2120

диагностическим алгоритмам диагностика типичного АтД уже не кажется сложной. Определенный интерес вызывает идентификация заболевания в период неполной ремиссии и ремиссии, когда особое значение приобретают именно «малые» признаки АтД, дополняющие общую клиническую картину.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Самые первые упоминания об АтД принадлежат римскому историку Светонию (69–140 век н.э.). В своем труде «Жизнь двенадцати цезарей» он описывает проявления болезни у императора Августа, акцентируя внимание на сухости кожи, интенсивности зуда и сезонности проявлений. Большинство дерматологов прошлых лет, сталкиваясь с разнообразными проявлениями АтД, которые подвергались значительным изменениям у одного и того же больного в различные возрастные периоды, рассматривали эти проявления как самостоятельные заболевания. Только в 1892 г. Э. Бенье объединил разрозненные кожные болезни в одно заболевание, которое «меняет» свою клиническую картину с возрастом. Он дал новой болезни название «экземато-лихеноидная форма диатезического пруриго» [6, 7]. В 1923 г. Артур Ф. Кока и Роберт А. Кук впервые использовали понятие «атопия» для описания аллергического ринита, крапивницы и астмы. Спустя десятилетие, в 1933 г., Марион Б. Зульцбергер и его наставник Фред Уайз стали первыми, кто применил термин «атопический дерматит» в научной статье для Year Book of Dermatology and Syphilology [8, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АтД является одним из самых распространенных (с тенденцией к росту) в промышленно развитых странах мира заболеваний кожи, диагностируемых у 20% детей, в основном в возрасте до 5 лет, и у 1–3% взрослых [10]. Именно воспаление кожи чаще всего служит первым признаком «атопического марша» — последовательного развития атопических заболеваний, в том числе пищевой аллергии, бронхиальной астмы и аллергического ринита [11, 12]. С возрастом происходят изменения клинической картины атопического заболевания, а явления дерматита могут приобретать стертые формы.

ПАТОГЕНЕЗ

АтД — многофакторное заболевание. Механизмы развития можно условно разделить на две основные группы: генетические и триггерные (факторы окружающей среды). Генетические механизмы лежат в основе нарушений синтеза структурных белков (филаггрина, инволюкрина, лорикрина), ингибиторов сериновых протеаз (SPINK5), эпидермальных липидов (жирных кислот и керамидов), дисфункции иммунной системы с преобладанием Th2-ответа [10, 11]. Триггерные факторы делят на специфические (пищевые продукты, аэроаллергены) [12, 13] и неспецифические (микробная колонизация кожи, неблагоприятные погодные условия, раздражение кожи одеждой (например, из шерсти), моющие средства, воздействие пота) [14, 15].

Наибольший интерес в патогенезе АтД вызывают нарушения функции кожного барьера, которые во многом

и определяют клинические проявления и степень тяжести заболевания. За поддержание барьерной функции кожи отвечает группа белков, входящая в состав эпидермального дифференциального комплекса [16]. Вследствие патологических нуклеотидных замен в гене *FLG*, кодирующем белок профилаггрин, происходит нарушение целостности эпидермального барьера и, как следствие, увеличение трансэпидермальной потери воды [17]. Это делает кожу более чувствительной к аллергенам, метеофакторам, химическим агентам, продуктам жизнедеятельности микроорганизмов, которые колонизируют кожу, способствуя усилению ее сухости и развитию выраженного ксероза [17–19]. При проникновении аллергенов и микроорганизмов через дефектный кожный барьер нарушается выработка антимикробных пептидов и лимфоцитозин эпителиальными клетками кожи [20]. Возникает дисбаланс между активностью Th1, Th2, Th17 и Th22-клеточных субпопуляций, что ведет к доминированию эффектов противовоспалительных цитокинов и формированию аллергического воспаления [20]. Последствиями изменений в гене *FLG* являются не только нарушение синтеза филаггрина, незаменимого компонента эпидермального барьера, но и его дальнейший химический распад [21]. Вследствие этого возникает дефицит *транс*-урокаиновой (*транс*-UCA) и пирролидон-5-карбоновой кислот (PCA), формирующих группу природных увлажняющих факторов, поддерживающих физиологический pH кожи [22]. Результатом таких изменений оказывается нарушение состава микробиома кожи с колонизацией ее патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus* и др.).

В ряде исследований отмечена связь функционирования кожного барьера и иммунной системы. В частности, показано, что синтез филаггрина, а также пролиферация и дифференцировка кератиноцитов регулируются медиаторами воспаления (гистамином, интерлейкинами (IL) 4, 13, 31, 33). При высокой их активности снижается выработка структурных белков эпидермиса и нарастает ксероз [23, 24].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические признаки АтД во многом зависят от возраста пациента. Так, в младенческом периоде (заболевание обычно начинается в 2–3-месячном возрасте) дерматоз, как правило, отличается острым или подострым течением. Патологический кожный процесс представлен эритематозными, эритематозно-сквамозными очагами, реже — с экссудативными проявлениями, мокнутием и формированием обильных серозных корочек («молочных корок»). Высыпания симметричны и локализуются на щеках, разгибательных поверхностях конечностей, а при распространенном процессе — на коже груди и спины. Как правило, обострение АтД в этом возрасте провоцируют алиментарные и неблагоприятные метеофакторы (холод, ветер, пониженная влажность воздуха). В более старшем возрасте в течении АтД отмечается трансформация кожного процесса. Острые экссудативные проявления сменяются эритематозно-сквамозными очагами с лихенификацией. Для этого возрастного периода более свойственны папулезные элементы с формированием перифолликулярных и лихеноидных папул, локализован-

ных на коже верхних и нижних конечностей, в области предплечий, запястий, а также локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Высыпания характеризуются менее экссудативным характером. В области высыпаний появляется незначительная эритема и инфильтрация, сопровождающаяся формированием эрозий и эскориаций вследствие интенсивного зуда. В подростковом и взрослом периоде кожные высыпания при АтД локализуются на лице, в области шеи, поражаются кисти и стопы. Высыпания в большей степени представлены эритематозными и лихеноидными очагами, сопровождаются инфильтрацией, шелушением, множественными эскориациями и трещинами [25].

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время не существует специфических тестов, лабораторных и гистологических исследований, на основании которых можно было бы безошибочно распознать АтД. Диагноз устанавливают на основании множества непатогномоничных и неспецифических анамнестических, клинических и лабораторных признаков, которые в определенных комбинациях могут с большой долей вероятности указывать на данное заболевание. В большинстве предложенных схем диагностики АтД выделяют «большие» и «малые» признаки заболевания (табл. 1) [26].

В последнее время все больше внимания акцентируют на определении «малых» признаков АтД, которые помогают диагностировать дерматоз при подостром и хроническом течении, а также в состоянии неполной ремиссии заболевания. «Малые» признаки наиболее детально описаны в работе J. M. Hanifin и G. Rajka (табл. 2) [27].

Среди «малых» признаков заболевания важную роль отводят ранней манифестации дерматоза, который наблюдается у младенцев в возрасте 2–3 мес. Начиная с грудного возраста, родители пациентов с АтД отмечают пищевую аллергию (аллергические реакции на определенные продукты), которая сопровождается обострением дерматита. Этот критерий особенно актуален у детей младшего возраста. Кроме того, уже в грудном возрасте отмечается обострение АтД под влиянием неблагоприятных метеофакторов, что наиболее ярко проявляется в зимнее время. Такой «малый» критерий, как обострение дерматоза, спровоцированное эмоциональными факторами, отчетливо наблюдают у пациентов, начиная с подросткового возраста. Связь АтД и психоэмоциональных факторов дерматологи отмечали еще с давних пор, именно поэтому в прошлом веке такой дерматоз называли «нейродермитом».

Рис. 1. Вульгарный ихтиоз. Многочисленные серебристые чешуйки на коже голени у подростка

Fig. 1. Ichthyosis vulgaris. Multiple silver scales on the lower leg's skin of the adolescent



Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.

Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

Таблица 1. Диагностические критерии АтД (адаптировано из [26])

Table 1. Atopic dermatitis diagnostic criteria (adapted from [26])

Авторы (год публикации)	Число признаков	Критерии АтД
Осмотр в стационаре		
Hanifin & Rajka (1980)	4 больших, 23 малых	3 больших + 3 малых
Kang & Tian (1987)	2 больших, 6 малых	1 базовый + 3 малых
Diepgen (1989)	4 больших и 19 малых	≥ 10 баллов
JDA (1994)	3 критерия	3 критерия
Millenium (1998)	1 обязательный + 3 больших	Аллергенспецифический IgE + 2 больших
DARC (2005)	3 критерия	3 критерия
KDA (2006)	3 больших, 14 малых	2 больших + 4 малых
Амбулаторный прием		
Schulz Larsen (1992)	Балльная система: оценка результатов опроса, max 140 баллов	≥ 50 баллов
UK (1994)	1 большой, 5 малых	1 больших + 3 малых
ISAAC (1995)	3 критерия	3 критерия
REACH (2016)	2 больших, 9 малых	2 больших или 1 большой + 4 малых

Примечание. АтД — атопический дерматит, JDA — Japanese Dermatological Association (Японская Дерматологическая Ассоциация). DARC — Danish Allergy Research Centre (Датский исследовательский центр аллергии). KDA — Korean atopic dermatitis (кореи́ские критерии атопического дерматита). UK — Великобритания. ISAAC — International study of asthma and allergies in childhood (Международное изучение астмы и аллергии в детском возрасте). REACH — Reliable Estimation of Atopic Dermatitis of Childhood (достоверная оценка атопического дерматита в детском возрасте).

Note. АтД — atopic dermatitis, JDA — Japanese Dermatological Association. DARC — Danish Allergy Research Centre. KDA — Korean atopic dermatitis. UK — United Kingdom. ISAAC — International study of asthma and allergies in childhood. REACH — Reliable Estimation of Atopic Dermatitis of Childhood.

Таблица 2. Критерии диагностики atopического дерматита (адаптировано из [27])**Table 2.** Atopic dermatitis diagnostic criteria (adapted from [27])

Большие (≥ 3 признаков)	Малые (≥ 3 малых признаков)
Зуд	Ксероз кожи Вульгарный ихтиоз / гиперлинеарность ладоней / фолликулярный кератоз
Типичная морфология и локализация высыпаний	Немедленные иммунные реакции (I тип) Повышенная концентрация IgE в сыворотке крови Ранняя манифестация дерматоза Склонность к кожным инфекциям (особенно <i>S. aureus</i> и <i>Herpes simplex</i>) / нарушение клеточного иммунитета
Хроническое и рецидивирующее течение, торпидность к проводимой терапии	Склонность к неспецифическим дерматитам кистей и стоп Никелевый дерматит Хейлит Рецидивирующий конъюнктивит Инфраорбитальная складка Денни–Моргана
Атопические заболевания в личном и семейном анамнезе (астма, аллергический ринит, atopический дерматит)	Кератоконус Передние субкапсулярные катаракты Периорбитальная пигментация Бледность лица / эритема лица Экзема соска Периорбитальная пигментация <i>Pityriasis alba</i> Складчатость передней поверхности кожи шеи Зуд при потоотделении Непереносимость шерсти и растворителей липидов Акцент фолликулярного рисунка Пищевая непереносимость Обострение под влиянием экологических/эмоциональных факторов Стойкий белый дермографизм

При общем осмотре пациентов с АтД определяются признаки сухости кожи — ксероза или даже более тяжелого его проявления — вульгарного ихтиоза (рис. 1). Подобные состояния описывают клинической триадой признаков: фолликулярным кератозом, ладонной гиперлинеарностью и мелкопластинчатым шелушением [27, 28]. Фолликулярный кератоз характеризуется появлением на теле, главным образом на латеральных поверхностях плеч, бедер и ягодиц, множественных мелких конических папул [29]. Более легкая форма данного клинического признака может выражаться в виде акцента фолликулярного рисунка (рис. 2). Кожа ладонной стороны имеет сложный рельеф: его образуют гребешки, которые составляют определенные узоры-

Рис. 2. Акцент фолликулярного рисунка**Fig. 2.** The follicular map

Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.
Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

линии, уникальные для каждого человека. При ксерозе и ихтиозе линии на ладонях становятся многочисленными и более выраженными, тем самым характеризую явление гиперлинеарности кожи (рис. 3). Этот признак сохраняется в течение всей жизни и является одним из обязательных проявлений врожденной сухости кожи. Данная характерная триада признаков наследственно обусловленного ксероза кожи начинает появляться не раньше 1–2-летнего возраста.

Другим признаком АтД является белый пилириаз (*pityriasis alba*). Этот классический «малый» признак АтД представляет собой очаговые эритематозно-сквамозные высыпания. Его рассматривают как подострый неспецифический дерматит с остаточной поствоспалительной гипопигментацией. Данный дерматоз характеризуется круглыми или овальными пятнами (или слабоинфильтрированными бляшками), локализующимися на лице (особенно на щеках), руках и верхней части туловища, с легким шелушением и периодическим зудом. Вначале очаги могут быть слабоэритематозными, однако со временем они становятся гипопигментированными (рис. 4) [30–32]. Как малый диагностический критерий, *pityriasis alba* отражает подострое течение АтД [33, 34].

Очень важной диагностической характеристикой пациентов с АтД является *facies atopica*. Эта черта характеризуется не только бледностью или эритемой лица, но и характерным изменением периорбитальной области, в частности появлением стойкой пигментации и продольных складок нижнего века (складки Денни–Моргана). Возможны явления atopического хейлита, который проявляется вовлечением в патологический процесс крас-

Рис. 3. Атопическая экзема кистей. Гиперлинеарность ладоней. Крупнопластинчатое шелушение и трещины на ладонях у подростка с АтД

Fig. 3. Atopic eczema on hands. Hyperlinear hands. Macrolaminar desquamation and disruptions on hands of adolescent with atopic dermatitis



Примечание (здесь и на рис. 4, 7). АтД — атопический дерматит.

Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.

Note (here and on Fig. 4, 7). АтД — atopic dermatitis.

Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

ной каймы губ и ангулярной области. Пациентов беспокоят сильный зуд, эритема и шелушение красной каймы губ. Для атопического хейлита, как при обострении дерматоза, так и в период ремиссии, характерно инфильтративное поражение углов рта (рис. 5). Снижение эластичности и сухость кожи в углах рта приводят к образованию трещин [35].

Еще одним признаком *facies atopica* является складчатость передней поверхности кожи шеи. Данная анатомическая область часто вовлекается в воспалительный процесс у пациентов с АтД в подростково-взрослой фазе заболевания. Явления лихенификации на шее можно наблюдать вплоть до взрослого возраста.

Важным «малым» признаком АтД также служат неспецифические поражения кистей и стоп. Поражения кистей, как правило, представлены ирритантным (простым контактным) дерматитом и атопической экземой. У лиц, страдавших АтД в детском возрасте, заболеваемость экземой кистей в 3 раза выше, чем в среднем в популяции [36]. Выделение этой группы атопических поражений кожи рук особенно важно при выборе профессии для больных с данной патологией и первичной профилактики в быту [36, 37]. Дерматиты стоп у пациентов с АтД отличаются длительным торпидным течением, сопровождающимся присоединением вторичной инфекции (прежде всего плесневой грибковой флоры), и зачастую проявляются выраженной сухостью стоп и многочисленными трещинами (рис. 3, 6).

Наиболее частым инфекционным поражением кожи при АтД является стафилодермия, характеризующаяся появлением эритематозно-сквамозных очагов с четкими границами, покрытых серозно-гнойными корками, и сопровождающаяся резко выраженным кожным зудом. Поскольку наибольшая колонизация *S. aureus* отмечается на поврежденных участках кожи, ее дальнейшая травматизация путем расчесов лишь усугубляет течение заболевания [38, 39].

Рис. 4. Многочисленные очаги белого питириаза (*pityriasis alba*) на предплечьях 6-летнего мальчика с АтД

Fig. 4. Multiple focuses of *pityriasis alba* on forearms of 6 years old boy with atopic dermatitis



Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.

Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

Нельзя исключать риск возникновения герпетической экземы, а также контагиозного моллюска у пациентов с АтД, в особенности в младенческом возрасте со среднетяжелой или тяжелой формой заболевания в осенне-зимний период. Герпетическая экзема является потенциально опасной для жизни вирусной инфекцией [40], что определяет необходимость включения таких пациентов в диспансерную группу наблюдения [40, 41].

Следующим признаком АтД служит экзема сосков, определяемая как у детей, так и у взрослых [27]. Высыпания представляют собой четко очерченные эритематозно-сквамозные очаги, ограниченные околососковой областью с симметричным или односторонним характером поражения. Патогномичным проявлением заболевания можно считать появление стойкого белого дер-

Рис. 5. Атопический хейлит. Стадия обострения. Отек и гиперемия красной каймы губ. Вторичное инфицирование. Трещины в углах рта

Fig. 5. Atopic cheilitis in the exacerbation phase. Swelling and hyperemia of vermillion border. Secondary inflammation. Disruptions in the corners of the mouth



Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.

Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

Рис. 6. Неспецифический дерматит стоп. Глубокая трещина на большом пальце у 9-летней девочки

Fig. 6. Nonspecific dermatitis on feet. Deep disruption on big toe of 9 years old girl



Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.

Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

Рис. 7. Следы от многочисленных расчесов на спине у подростка с АтД

Fig. 7. Marks of numerous scratchings on the back of adolescent with atopic dermatitis



Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.
Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

мографизма, который отражает симпатергический ответ вегетативной нервной системы на механическое воздействие.

Необходимо отметить, что в общей популяции пациенты с АтД значительно чаще подвержены появлению крапивницы, в частности дерматографического типа [42]. Данный вид крапивницы ассоциирован с высоким содержанием общего IgE и ксерозом кожи, а инициация клинических проявлений начинается с воздействия физического триггера, развития реакции гиперчувствительности и высвобождения медиаторов воспаления [42]. В числе «малых» признаков АтД упоминают обострение дерматита после ношения шерстяных вещей и контакта кожи с растворителями липидов, а также ощутимое усиление зуда при гиперидрозе, например, после физической нагрузки.

В числе неспецифичных «малых» признаков АтД, которые наблюдаются у всех пациентов с данным заболеванием, выделяют разнообразные дефекты кожного покро-

ва. На фоне наследственно обусловленного ксероза кожи и хронического воспаления формируется инфильтрация кожного покрова, развиваются лихенификация, дисхромия (гипо- или гиперпигментация). Снижение эластичности кожного покрова приводит к появлению трещин, которые могут стать входными воротами для вторичной инфекции.

Обязательным («большим») признаком АтД является зуд, который сопровождается многочисленными эксфолиациями. Нередко расчесы и рубцовые атрофии кожи являются «визитной карточкой» пациентов с тяжелым течением заболевания (рис. 7).

Помимо кожных симптомов, у пациентов с АтД могут формироваться изменения зрительного аппарата, выражающиеся в рецидивирующем (вторичном) конъюнктивите, атипичной переднекапсулярной катаракте или кератоконусе (медленно прогрессирующее невоспалительное заболевание глаза, характеризующееся истончением и коническим выпячиванием роговицы) [43, 44].

По данным лабораторных исследований АтД характеризуется повышением концентрации общего IgE, эозинофилией крови и положительными кожными и/или провокационными тестами с аллергенами. Отмечают изменения и в иммунном статусе: снижение содержания CD3-лимфоцитов, индекса CD4/CD8, дисиммуноглобулинемию, снижение фагоцитарной активности и увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов [45].

ЛЕЧЕНИЕ

Общая терапия

Выбор лечебной тактики зависит прежде всего от возраста пациента, степени тяжести и стадии заболевания. При тяжелом АтД рекомендованы системная иммуносупрессивная терапия циклоспорином А, метотрексатом, азатиоприном, микофенолата мофетиллом, а также короткий курс оральных глюкокортикостероидов и PUVA-терапии (рис. 8) [46]. В последнее время все большее

Рис. 8. Рекомендации по лечению АтД у детей (адаптировано из [46])

Fig. 8. Guidelines on management of children with atopic dermatitis (adapted from [46])

<p>Тяжелая степень: SCORAD > 50 / Персистирующее течение</p>	<p>Госпитализация, системная иммуносупрессорная терапия: циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил</p>
<p>Умеренная степень: SCORAD 25–50 / Интермиттирующее течение</p>	<p>Проактивная терапия с использованием топического токралимуса и глюкокортикостероидов 2-го и 3-го класса активности, медицинское обертывание (wtt), UV-терапия (UVB 311 nm), психоневрологическое консультирование</p>
<p>Легкая степень: SCORAD < 25 / Транзиторное течение</p>	<p>Реактивная терапия с использованием глюкокортикостероидов 2-го класса активности или топических ингибиторов кальциневрина, антисептики с серебром, текстиль с серебряным покрытием</p>
<p>Базовая терапия</p>	<p>Образовательные программы, эмоленты, масла для ванны, исключение аллергенов</p>

Источник: Тамразова О.Б. и соавт., 2020.
Source: Tamrazova O.B. et al., 2020.

распространение получает генно-инженерная биологическая терапия моноклональными антителами, к которой прибегают при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными средствами. В случае необходимости возможна психоневрологическая коррекция. Важным аспектом лечения больных АтД являются программы обучения пациентов, помогающие выявить и исключить аллергены и триггерные факторы.

Наружная терапия

Безусловно, важнейшую роль при лечении больных АтД играет наружная терапия. Местное лечение включает противовоспалительные средства (топические глюкокортикостероиды и топические ингибиторы кальциневрина), при признаках инфицирования — антимикробные препараты (как в виде монотерапии, так и в сочетании с глюкокортикостероидами), эмоленты и средства, улучшающие регенерацию. Поскольку в основе патогенеза и клинических проявлений АтД лежит нарушение функции кожного барьера, использование эмолентов и регенерирующих средств помогает воздействовать на основные звенья патогенеза болезни, благотворно влияет на течение заболевания, препятствует формированию трещин и экскориаций, что уменьшает степень контаминации кожного покрова патогенной микрофлорой.

Эмоленты и средства, улучшающие регенерацию тканей

Базовая терапия АтД включает в себя регулярное применение эмолентов — увлажняющих средств, которые восполняют дефицит физиологических липидов и уменьшают трансэпидермальную потерю воды. Также в комплексной терапии АтД большую роль играют регенерирующие средства, которые стимулируют репаративные процессы в кожном покрове и эффективно восстанавливают поврежденный кожный барьер. Наличие дополнительного антимикробного и противовоспалительного действия у средств, способствующих регенерации, имеет большое значение для терапии повреждений кожи (эксскориаций и трещин), которые часто наблюдают у пациентов с АтД. Антимикотические и антибактериальные свойства репарантов снижают риск инфицирования травмированных участков кожи.

Серией средств Dermalibour+ (Дермалибур+) составляют современные препараты (заживляющие крем и стик, защитный крем BARRIER, очищающий гель), разработанные Лабораторией A-DERMA (Франция) для быстрого восстановления и заживления поврежденного кожного покрова. Репаранты данной линии быстро успокаивают поврежденную кожу, снижают риск развития вторичного инфицирования, ускоряют процесс заживления и восстановления кожи при алергодерматозах любого генеза, в том числе и АтД [47–49]. Активным действующим компонентом перечисленных выше средств является растительный экстракт молодых побегов овса Реальба, который оказывает восстанавливающее действие на кожные структуры [50–52]. Сапонины и флавоноиды, экстрагированные из ростков, осуществляют противовоспалительное, иммунорегулиру-

ющее, регенерирующее и антиоксидантное воздействие [53–55], микроэлементы и основные жирные кислоты увлажняют и смягчают кожу [47–49], биологически активные растительные компоненты (изоориентин арабинозид, изовитексин, А и В авенакозиды и др.) снимают зуд и воспаление, уменьшают степень выраженности покраснения и раздражения кожи у пациентов с АтД. Наличие в составе сульфата меди, сульфата цинка и оксида цинка обуславливает выраженное антибактериальное действие, позволяет предотвратить развитие на раневой поверхности патогенной бактериальной и грибковой флоры. Соединения цинка, помимо антисептического, оказывают выраженное противовоспалительное и эпителизирующее действие на поврежденный кожный покров [56–58].

Другой линией средств для восстановления целостности кожного покрова, стимулирующих регенерацию тканей и снижающих риск вторичного инфицирования при наружной терапии АтД, является линия Cicalfate (Сикальфат, Eau Thermale Avène, Франция) [53–55]. Соединения меди и цинка, входящие в состав всех продуктов данной линии, препятствуют колонизации патогенной микрофлорой, а оригинальный компонент — сукральфат — формирует защитную пленку на поверхности кожного дефекта (мокнущая, эрозия, трещина, эксскориация), обеспечивая стимуляцию образования грануляционной ткани и способствуя хорошему заживлению [53, 54]. Сукральфат содержится во всех продуктах линии, за исключением восстанавливающего защитного крема. По своей природе это дисахарид (фруктоза + глюкоза) в форме основной соли, изначально применявшийся в препаратах для лечения гастритов, язвы желудка (препараты ULCAR, Laboratoire EG Labo, Франция; KEAL Laboratoire Sanofi-Aventis, Франция).

Заживляющее действие восстанавливающего защитного крема Cicalfate+ предполагает наличие инновационного компонента — запатентованного комплекса C-Restore, полученного из микроорганизма *Aquafilius dolomiae* (эндемик источника термальной воды Avène). Данный крем поможет восстановить целостность кожи при отсутствии мокнущая, в то время как при экссудативных проявлениях АтД применяют лосьон [53–55]. В случаях хронических неспецифических дерматитов и атопических экзем кистей увлажнит кожу и будет способствовать заживлению трещин специальный восстанавливающий барьерный крем для рук [53, 55]. Высокая водостойкость крема обеспечит защиту кожи рук от агрессивного воздействия мыла и иных детергентов во время мытья. При наличии атопического хейлита следует применять бальзам для губ, способный снять раздражение и обеспечить восстановление слизистой оболочки губ [53]. Все перечисленные средства содержат вышеуказанную термальную воду, оказывающую успокаивающее действие и обладающую противовоспалительным свойством [53–55].

Дермокосметические средства, о которых говорится в данной статье, включают в себя минимальное число ингредиентов, не содержат эфирных масел, красителей и парабенов, что позволяет применять их даже у детей грудного возраста [47, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия, учитывая рост распространенности атопических заболеваний, особый интерес представляет точная диагностика данных состояний. Типичное течение АД не вызывает сложностей при постановке диагноза. Актуальными остаются вопросы идентификации дерматоза на стадиях ремиссии и неполной ремиссии, в особенности у пациентов с сопутствующей симптоматикой. Выявление «малых» клинических проявлений АД способствует ранней диагностике заболевания, продлению срока ремиссии, снижению риска развития инфекционных осложнений, а также повышению качества жизни пациентов. «Малые» клинические признаки АД включают, как правило, элементы ксероза кожи и нередко характеризуются дефектами кожного барьера. В связи с этим назначение эмоленгов и средств, ускоряющих регенерацию, является обязательным в наружной терапии заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Пьер Фабр».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Pierre Fabre.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014; 170 Suppl 1:2–6. doi: 10.1111/bjd.12933.
- Tsakok T, Woolf R, Smith CH, et al. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. doi: 10.1111/bjd.16934.
- Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2015;33(3):281–288. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.004.
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ 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.
- Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей // *Российский педиатрический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 49–56. [Smirnova GI. Atopic dermatitis and skin infections in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2014;2:49–56. (In Russ).]
- Mier PD. Earliest description of the atopic syndrome? *Br J Dermatol*. 1975;92:359. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb03091.x
- Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio P A. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):344–348. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.005.
- Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*. 1923;8(3):163–182.
- Wise F, Sulzberger MB. *Year Book of Dermatology and Syphilology*. Chicago: Year Book Publishers; 1933. pp. 38–39.
- Mayba J., Gooderham M J. (2016). Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(3):227–236. doi: 10.1177/1203475416685077.
- Tham EH, Leung DYM. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4–15. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.4.
- Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2016. [Atopicheskii dermatit u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2016.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. Б. Тамразова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтических компаний Bayer, Weleda, Expanscience, Leofarma, La Roche-Posay, Pierre Fabre, NAOS, Astellas, Zeldis-Pharma LLC.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Olga B. Tamrazova — receiving research grants and fees for scientific counselling and lecturing from pharmaceutical companies Bayer, Weleda, Expanscience, Leofarma, La Roche-Posay, Pierre Fabre, NAOS, Astellas, Zeldis-Pharma LLC.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О. Б. Тамразова

<https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>

С. П. Селезнёв

<https://orcid.org/0000-0002-7045-4636>

А. В. Тамразова

<https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>

(In Russ.) Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/АтД%20дети%20СПРv2.pdf>. Ссылка активна на 20.07.2020.

13. Fiset P-O, Leung DYM, Hamid Q. Immunopathology of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):287–290. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.046.

14. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):202–208. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.033.

15. Cork M, Danby S, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133.

16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767.

17. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(1):16–29. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008.

18. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8. doi: 10.1542/peds.101.3.e8.

19. Suh KY. Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(2):72–78. doi: 10.1016/j.sder.2010.03.007.

20. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* // 2018. — Т. 63. — № 1. — С. 28–33. [Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The Importance of Cytokines for the Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(1):28–33. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.

21. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393.

22. Kyriottou M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp Dermatol*. 2012;21(9):643–649. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01472.x.

23. Gavrilova T. Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2018;29(2):57–62. doi: 10.1097/DER.0000000000000340.

24. Seltmann J, Roesner LM, Von Hesler FW, et al. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1659–1661. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.048.
25. Тамразова О.Б., Гуреева М. А., Кузнецова Т.А., Воробьева А.С. Возрастная эволютивная динамика атопического дерматита // *Педиатрия*. — 2016. — № 1. — С. 153–159. [Tamrazova OB, Gureeva MA, Kuznetsova TA, Vorobeva AS. Age evolutionary dynamics of atopic dermatitis. *Pediatrya*. 2016;1:153–159. (In Russ).]
26. Lee S-C. Various diagnostic criteria for atopic dermatitis (AD): A proposal of Reliable Estimation of Atopic Dermatitis in Childhood (REACH) criteria, a novel questionnaire-based diagnostic tool for AD. *J Dermatol*. 2016;43(4):376–384. doi: 10.1111/1346-8138.13264.
27. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;Suppl 59:44–47.
28. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh atopicheskim dermatitom*. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2015. (In Russ).]
29. Pennycook KB, McCreedy TA. Keratosis Pilaris. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2019.
30. Jadotte YT, Janniger CK. Pityriasis alba revisited: perspectives on an enigmatic disorder of childhood. *Cutis*. 2011;87(2):66–72.
31. Miazek N, Michalek I, Pawlowska-Kisiel M, et al. Pityriasis Alba — Common Disease, Enigmatic Entity: Up-to-Date Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):786–791. doi: 10.1111/pde.12683.
32. Sarifakioglu E. Extensive pityriasis alba in a nonatopic child. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(2):199–200. doi: 10.1111 / j.1525-1470.2007.00379.x.
33. Луцкая И.К. Клинические проявления самостоятельных заболеваний губ // *Медицинские новости*. — 2011. — № 11. — С. 4–8. [Lutskaya IK. Klinicheskie proyavleniya samostoyatel'nykh zabolevaniy губ. *Meditsinskie novosti*. 2011;11:4–8. (In Russ).]
34. Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):631–640. doi: 10.1016 / j.clindermatol.2018.05.004.
35. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis I. *Contact Dermatitis*. 2008;58(6):330–334. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01345.x.
36. Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, et al. Clinical characteristics and consequences of hand eczema — an 8-year follow-up study of a population-based twin cohort. *Contact Dermatitis*. 2008;58(4):210–216. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01305.x.
37. Totte JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566.
38. Wan P, Chen J, Calm A. Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(1):53–61. doi: 10.1007/s13555-020-00352-4.
39. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Клинико-анамнестические критерии ранней диагностики герпетической экземы у детей с атопическим дерматитом // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — № 2. — С. 126–131. [Stadnikova AS, Tamrazova OB, Chebotareva TA. Clinical and anamnestic criteria for early diagnosis of herpetic eczema in children with atopic dermatitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):126–131. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-126-13.
40. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит: новое в лечении // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 5. — С. 80–85. [Macharadze DSh. Atopic Dermatitis: New Aspects of Treatment. *Current Pediatrics*. 2013;12(5):80–85. (In Russ).]
41. Жерносек В.Ф. Антилейкотриеновые препараты в лечении атопического дерматита и крапивницы у детей // *Медицинские новости*. — 2015. — № 11. — С. 4–7. [Zhernosek VF. Antileukotriene drugs in the treatment of atopic dermatitis and urticaria in children. *Meditsinskie novosti*. 2015;11:4–7. (In Russ).]
42. Боброва Н.Ф. Классификация врожденных катаракт (клинико-хирургическая) // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2012. — № 2. — С. 52–57. [Bobrova N.F. Classification (clinical-surgical) of congenital cataract. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2012;2:52–57. (In Russ).]
43. Fournie P, Touboul D, Arne JL, et al. Keratocone [Keratoconus]. *J Fr Ophtalmol*. 2013;36(7):618–626. doi: 10.1016/j.jfo.2013.05.004.
44. Атопический дерматит. Руководство для врачей / под ред. Ю.В. Сепреева. М.: Медицина для всех; 2003. 183 с. [*Atopicheskii dermatit*. Rukovodstvo dlya vrachei / Sergeev YuV, ed. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2003. 183 p. (In Russ).]
45. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
46. Wollenberg A, Folster-Holst R, Saint Aroman M, et al. Effects of a Protein-Free Oat Plantlet Extract on Microinflammation and Skin Barrier Function in Atopic Dermatitis Patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32 Suppl 1:1–15. doi: 10.1111/jdv.14846.
47. Mandeau A, Aries M-F, Boe J-F, et al. Rheelba® Oat Plantlet Extract: Evidence of Protein-Free Content and Assessment of Regulatory Activity on Immune Inflammatory Mediators. *Planta Med*. 2011;77(9):900–906. doi: 10.1055/s-0030-1250649.
48. Saint Aroman M. News about Emollients with Rheelba Oat Plantlets Extract: Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Pediatrics and Neonatal Care* [Internet]. Available online: <https://jacobspublishers.com/journals/journal-of-clinical-pediatrics-and-neonatal-care/fulltext/news-about-emollients-with-rheelba-oat-plantlets-extract-prevention-and-treatment-of-atopic-dermatitis>. Accessed on July 8, 2020.
49. Aries MF, Vaissiere C, Pinelli E. Avena Rheelba inhibits A23187-stimulated arachidonic acid mobilization, eicosanoid release, and cPLA2 expression in human keratinocytes: potential in cutaneous inflammatory disorders. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(4):601–606. doi: 10.1248/bpb.28.601.
50. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children: Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
51. Theunis J, Chaussade H, Bourgeois O, et al. Efficacy of a Rheelba® Oat extract-based emollient on chronic pruritus in elderly French outpatients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 1: 1–7. doi: 10.1111/jdv.14077.
52. Ribet V, Mielewczyk E, Sirvent A, et al. A novel dermo-cosmetic product containing thermal spring water, sucralfate, copper sulfate, and zinc sulfate in the management of hand eczema. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:373–381. doi: 10.2147/CCID.S157849.
53. Пашинян А.Г., Эффективность применения средств дерматологической косметики у пациентов с хроническими дерматозами // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2015. — Т. 18. — № 4. — С. 48–55. [Pashinyan AG. Efficiency of dermatological cosmetic cream in patients with chronic dermatoses. *Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2015;18(4):48–55. (In Russ).]
54. Renzi C, Abeni D, Picardi A, et al. Factors associated with patient satisfaction with care among dermatological outpatients. *Br J Dermatol*. 2001;145(4):617–623. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04445.x.
55. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2013. — № 6. — С. 100–116. [Khlebnikova AN, Petrunin DD. The biologic role of zinc and it's use in practical dermatology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;6:100–116. (In Russ).]
56. Brandrup F, Menne T, Agren M, et al. A randomized trial of two occlusive dressings in the treatment of leg ulcers. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(3):231–235.
57. Agren M. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1990;154:1–36.
58. Banatia A, Chowdhurya SR, Mazumderb S. Topical use of Sucralfate Cream in second and third degree burns. *J Burns*. 2001; 27(5):465–469. doi: 10.1016/s0305-4179(00)00165-0.

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

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

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

Информация для юридических лиц

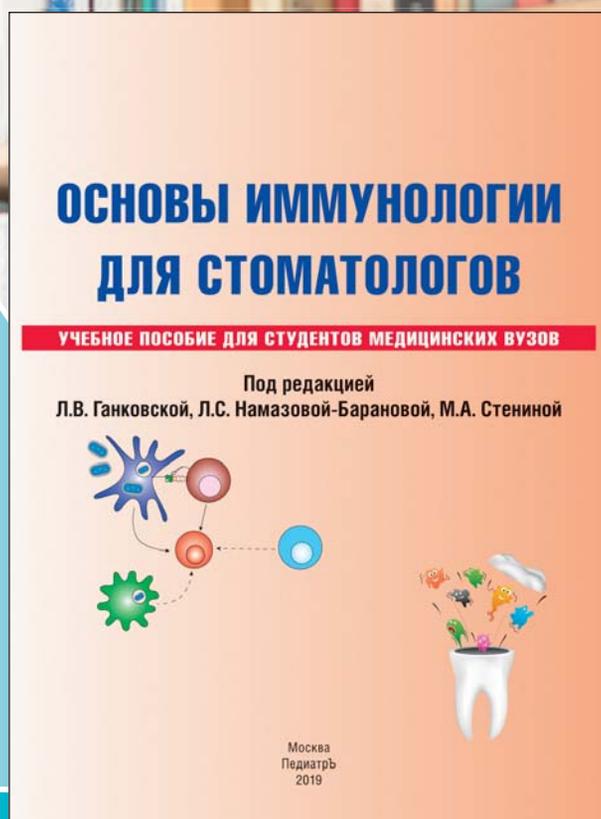
Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@spr-journal.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте 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»

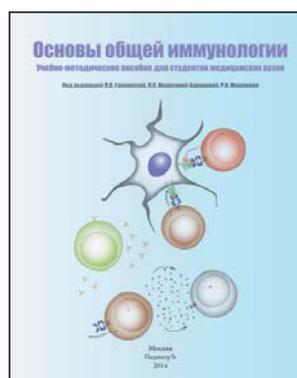
E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27. Вильма Саакян

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.