

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз  
педиатров  
России

## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,  
академик РАН

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН;

Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;

Эрих Й., проф.

### Научные редакторы

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН;  
Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Ответственный секретарь

Островская А.С.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

Болигузова А.Н., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук**

### Редколлегия

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.

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

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Баранов К.Н. (Москва), к.м.н., доцент

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., проф.

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.

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

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

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

Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.,  
академик РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

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

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Школьникова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-30-43



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель», 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел. +7 (499) 737-78-04.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»:

для физических лиц — 82574

для юридических лиц — 82575

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2018 / ТОМ 17 / № 1

## СОДЕРЖАНИЕ

### СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий  
**11 100 ЛЕТ СОВЕТСКОЙ СИСТЕМЕ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА: УСПЕХИ, ПРОБЛЕМЫ, УРОКИ**

- Е.Н. Гринько  
**16 ПЕДАГОГИКА В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ НА УРОВНЕ ОРДИНАТУРЫ**

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.П. Никишина, Р.В. Денисова, Н.С. Подчерняева  
**19 СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ЧАСТЬ 1**

### НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова  
**38 ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов, Е.В. Реброва  
**54 КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Ю.В. Горинова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, А.Г. Никитин, Е.Л. Пеньков, С.А. Красовский, О.И. Симонова, Л.С. Намазова-Баранова  
**61 ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ТЕЧЕНИЯ КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ. ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ ОДИННАДЦАТИ НОВЫХ МУТАЦИЙ**
- С.Г. Макарова, О.А. Вржесинская, В.М. Коденцова, О.Г. Переверзева, С.Н. Леоненко, Т.В. Турти, Д.С. Ясаков  
**70 ЭКСКРЕЦИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> И В<sub>6</sub>) С МОЧОЙ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
- Л.А. Осипова, Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, Н.А. Маянский, Г.В. Ревуненков, Н.Д. Вашакмадзе  
**76 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ I, II И VI ТИПОВ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### ОБМЕН ОПЫТОМ

- Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев  
**85 РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- М.Ю. Рыков  
**89 «КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ» КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ: ШЕСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 94 XX КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

# Креон® Микро

панкреатин

95% РОДИТЕЛЕЙ  
ОТМЕТИЛИ «ЛЕГКОЕ»  
ПРИМЕНЕНИЕ<sup>1</sup>

## РАЗРАБОТАН СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ ДЕТЕЙ

- **Удобен в дозировании  
благодаря мерной ложечке**
- **5000 ЕД липазы  
в одной мерной ложечке**
- **200 ложечек в 1 флаконе**



Креон® Микро.

Регистрационный номер: ЛПГ-004189, МНН: панкреатин. Лекарственная форма: гранулы кишечнорастворимые. Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному компоненту препарата или к любому из вспомогательных веществ. Применение при беременности и в период грудного вскармливания\*: назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью. Во время кормления грудью можно принимать ферменты поджелудочной железы. При необходимости приема во время беременности или кормления грудью препарат следует принимать в дозах, достаточных для поддержания адекватного нутритивного статуса. Способ применения и дозы\*: внутрь. Особенная лекарственная форма препарата Креон® Микро с меньшим размером гранул специально разработана для применения у детей. Доза для взрослых и детей при муковисцидозе: начальная доза для грудных детей должна составлять от 2000 до 5000 липазных единиц на каждое кормление (обычно 120 мл), затем доза должна быть скорректирована и составлять не более 2500 липазных единиц/кг на кормление при максимальной суточной дозе 10 000 липазных единиц/кг; доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых; дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса; суточная доза для большинства пациентов не должна превышать 10 000 липазных единиц/кг массы тела или 4000 липазных единиц/кг потребленного жира. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, подбирается индивидуально (полную информацию см. в инструкции по медицинскому применению). Побочные действия\*: со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в области живота, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: симптомы: гиперурикозурия и гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследования не проводились. Особые указания: у пациентов с муковисцидозом, получающих высокие дозы препаратов панкреатина, описаны стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности при появлении необычных симптомов или изменений в брюшной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10 000 липазных единиц/кг в сутки. Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами: применение препарата Креон® Микро не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. \* Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению/ СИП от 03.04.2017 на основании ИМП от 15.03.2017. 1. Kashirskaya N. et al Safety and efficacy of Creon® Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis Journal of Cystic Fibrosis 14 (2015) 275–28.

ООО «Зеленая Лаборатория», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.  
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81  
www.abbott-russia.ru www.procreon.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.  
RUCMR173681(1) от 02.02.2018

  
Abbott

# Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



## Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

**\*Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13**  
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** суспензия для внутримышечного введения  
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> и адсорбированные на алюминия 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 аспленияй; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся 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; табакокурящим лицам.

### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

– Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);  
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;  
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

#### Способ введения

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

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

#### Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в 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.

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

### 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 4 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.

Петензии потребителей направлять по адресу:

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

ООО «Пайзер 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.



PP-PNA-RUS-0089 Декабрь 2017  
На правах рекламы

**Ксолар**  
омализумаб

**КСОЛАР® БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИИ<sup>1</sup>.**  
Помогает улучшать качество жизни  
пациентов с бронхиальной астмой,  
снижая риск обострений и число  
госпитализаций, связанных с астмой<sup>2</sup>

- Ксолар® – единственный анти-IgE препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой атопической астмы<sup>3,4</sup>
- Благодаря связыванию свободного IgE, Ксолар® влияет на ранний и поздний иммунный ответ при воздействии аллергена<sup>5</sup>
- Ксолар® продемонстрировал снижение числа обострений и благоприятный профиль безопасности в реальной клинической практике<sup>6,\*</sup>

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®**

РУ: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или болезнями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. Побочное действие. Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистративном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактические реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросса), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6–12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новартис Фарма АГ, Швейцария

**Литература**

1. Дата государственной регистрации препарата Ксолар® в РФ – 29.05.2007 gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 20.09.2017); 2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16; 3. Критерии: отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов (МНН Омализумаб), gfrs.rosminzdrav.com (дата обращения 22.11.2017); 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (УСР-000082 от 29.05.2007); 5. Palomares O, et al. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1328; 6. Menzella F et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 July;9(4):368-372.

\*В ретроспективном наблюдательном исследовании (8 пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, период наблюдения 9 лет) отмечено снижение среднегодового числа тяжелых обострений астмы с 5 до 0,63, улучшение показателей ОФВ1 (82% исходно и 85,5% через 9 лет наблюдения), качества жизни (AQLQ 5,5 исходно и 5,9 через 9 лет наблюдения). Ни у одного пациента не было зарегистрировано системных или местных нежелательных явлений. Изображения не являются изображениями реальных пациентов

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru 896459/XoL/A4/02.2018/6000

**NOVARTIS**



Bionorica®

## Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

# Синупрет®

Для детей  
от 2 лет  
и взрослых\*

Рег. уд. П№ 014247/01; 014247/02



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

Природа. Наука. Здоровье.



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

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

РЕКЛАМА

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

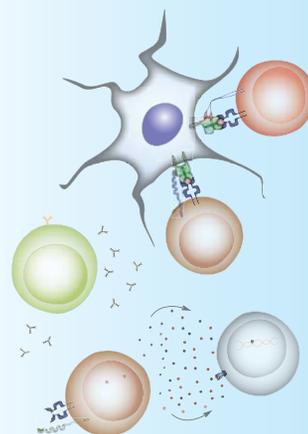
В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов,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

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»  
**e-mail:** [sales@nczd.ru](mailto:sales@nczd.ru),  
**тел.** +7 (499) 132-72-04.  
Сулейманова Эльвира

## Основы общей иммунологии

Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов

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



Москва  
ПедиатрЪ  
2014

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

**Карманный справочник  
ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ  
ПОМОЩИ ДЕТЯМ**

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

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

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

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

**КАРМАННЫЙ  
СПРАВОЧНИК**

**ОКАЗАНИЕ  
СТАЦИОНАРНОЙ  
ПОМОЩИ ДЕТЯМ**



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ  
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ  
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

**ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ**



Цена без учета доставки 500 руб.



**Кашель? Бронхит?**  
Лекарственный растительный препарат  
**Бронхипрет®**

Для детей  
с 3-х месяцев  
и взрослых\*



Пер. уд. ЛС-001464; ЛС-000181

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

**Природа. Наука. Здоровье.**



РЕКЛАМА

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

# ХУМИРА®

адалимумаб

## Один для всех

для наиболее распространенных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний у детей<sup>1</sup>



Множество пациентов<sup>2</sup>

Пять показаний<sup>1</sup>

Один препарат<sup>1</sup>

abbvie

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по медицинскому применению препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛС-002422

Торговое наименование препарата: Хумира®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: Адалимумаб

#### Показания к применению

##### Дети

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

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

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

#### Способ применения и дозы

Подкожно.

##### Дети

##### Ювенильный идиопатический артрит

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

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

#### Побочное действие

##### Данные клинических исследований

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

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

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

ООО "Эббви"

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

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

RHUM180144

# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, PhD, professor,  
academician of RAS

### Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, PhD, professor,  
RAS cor. member;

Erikh Y., prof.;

Van Den Anker D., PhD, prof.

### Research editors

Litvitsky P.F., MD, PhD,  
RAS corresponding member;  
Saygitov R.T., MD, PhD

### Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

### Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD, PhD;

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

Boliguzova A.N., rek@nczd.ru  
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru  
Phone: (499) 132-30-43

### Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991  
Phone: (499) 132-72-04  
Fax: (499) 132-30-43  
e-mail: vsp@nczd.ru  
www.spr-journal.ru

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

### Editorial board

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

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

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

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

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

Baranov K.N. (Moscow), MD

Borovik T.E. (Moscow), PhD, prof.

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, prof.

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

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.

Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.

Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

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

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.

Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Katosova L.K. (Moscow), PhD, prof.

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

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

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

Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.

Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

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

Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

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

Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.

Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof.,  
academician of RAS

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

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

Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

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

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

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

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Potapov A.S. (Moscow), PhD, prof.

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

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

Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.

Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, prof.

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

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, prof.

Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

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

Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

### Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG  
2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991  
tel./fax: (499) 132-30-43



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

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

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

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

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

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

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2018 / V. 17 / № 1

## CONTENT

### SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitsky  
**11 100TH ANNIVERSARY OF THE SOVIET MATERNAL AND CHILD HEALTHCARE SYSTEM: SUCCESSES, PROBLEMS, AND LESSONS**
- Elena N. Grinko  
**16 PEDAGOGY IN MEDICAL RESIDENCY TRAINING OF PEDIATRICIANS**

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

- Ekaterina I. Alexeeva, Tatiana M. Dvoryakovskaya, Irina P. Nikishina, Rina V. Denisova, Nadezhda S. Podchernyaeva  
**19 SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL RECOMMENDATIONS. PART 1.**

### CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- 38** Peter F. Litvitskiy, Larisa D. Maltseva, Olga L. Morozova  
**TYPICAL FORMS OF LIVER PATHOLOGY IN CHILDREN**

### LITERATURE REVIEW

- 54** Natal'ya B. Lazareva, Evgeniya V. Chikh, Vladimir N. Drozdov, Ekaterina V. Rebrova  
**CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO OPTIMIZE THE DOSING REGIMEN OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN PEDIATRICS**

### ORIGINAL ARTICLES

- 61** Yulia V. Gorinova, Kirill V. Savostyanov, Alexandr A. Pushkov, Alexey G. Nikitin, Evgeniy L. Pen'kov, Stanislav A. Krasovskiy, Olga I. Simonova, Leyla S. Namazova-Baranova  
**GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS OF THE COURSE OF CYSTIC FIBROSIS IN RUSSIAN CHILDREN. THE FIRST DESCRIPTION OF ELEVEN NEW MUTATIONS**
- 70** Svetlana G. Makarova, Oksana A. Vrzhesinskaya, Vera M. Kodentsova, Olga G. Pereverzeva, Svetlana N. Leonenko, Tatiana V. Turti, Dmitry S. Yasakov  
**URINARY EXCRETION OF WATER-SOLUBLE VITAMINS (C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, AND B<sub>6</sub>) IN HEALTHY CHILDREN OF PRESCHOOL AND SCHOOL AGE: A CROSS-SECTIONAL STUDY**
- 76** Liliia A. Osipova, Ludmila M. Kuzenkova, Leyla S. Namazova-Baranova, Anait K. Gevorkyan, Tatiana V. Podkletnova, Nikolay A. Mayanskiy, Grigoriy V. Revunenko, Nato D. Vashakmadze  
**EFFICACY AND SAFETY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I, II, AND VI: A SINGLE-CENTER COHORT STUDY**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 85** Nikolay N. Murashkin, Eduard T. Ambarchian, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev  
**THE ROLE OF EPIDERMAL BARRIER IMPAIRMENTS IN ATOPIC DERMATITIS: MODERN CONCEPTS OF DISEASE PATHOGENESIS**

### CLINICAL OBSERVATIONS

- 89** Maxim Yu. Rykov  
**CLINICAL MASKS OF BONE SARCOMAS IN CHILDREN: SIX CLINICAL CASES**

- 94** **INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**

**THE 20th CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS»**

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1851

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, В.Ю. Альбицкий<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный исследовательский медицинский центр здоровья детей, Москва, Российская<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва Российская Федерация

# 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки

## Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Лаборатории социальной педиатрии и качества жизни Отдела организационно-аналитической работы НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-19, e-mail: albicky@nczd.ru

Статья поступила: 20.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Публикуется текст доклада авторов на пленарном заседании XX Конгресса педиатров России 16 февраля 2018 г., посвященного столетию советской государственной системы охраны здоровья матери и ребенка. Показаны особенности ее становления и развития. Названы наиболее важные достижения в области охраны здоровья детского населения, акцентировано внимание на личностях первых организаторов детского здравоохранения в Советской России. Представлен взгляд на уроки, которые вытекают из истории советской педиатрической службы.

**Ключевые слова:** история, достижения, уроки, охрана здоровья, детское население.

**(Для цитирования:** Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 11–15. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1851)

Прошло четверть века после распада СССР, и осмысление советского наследия становится насущной научной задачей историков. Данный посыл в полной мере касается такой важнейшей социальной проблемы, как охрана материнства и детства. И это весьма значимо для XX Конгресса педиатров России, ибо он проводится в юбилейный для отечественной педиатрии год. Во-первых, 255 лет назад, 1 сентября 1763 г., Екатерина Вторая издала указ о создании Императорского Московского воспитательного дома [1]. Объявив его государственным учреждением, императрица тем самым заложила основы государственной системы охраны материнства и младенчества в России [1]. Во-вторых, 100 лет назад, в январе 1918 г., организация школьно-санитарного отдела и отдела охраны материнства и младенчества (ОММ) при Наркомате государственного призрения стала своего рода фундаментом советской государственной системы по охране здоровья матери и ребенка [2].

Наконец, последний, более скромный юбилей. На исходе XX столетия, в январе 1998 г., правопреемником Московского воспитательного дома после Института педиатрии РАМН стал Научный центр здоровья детей, который в прошлом году получил статус национального центра в сфере оказания медицинской помощи детям России.

На пленарное заседание XX Конгресса детских врачей Исполком Союза педиатров России решил вынести доклад о столетнем юбилее советской системы охраны здоровья матери и ребенка. И вот почему. Создание системы охраны здоровья детей в СССР с приматом государства в ее организации, оказание первичной медико-санитарной помощи детям участковым педиатром, подготовка кадров детских врачей на специальном факультете медицинского вуза являются весомым вкладом в развитие мировой медицины. Уже только по одной этой причине можно говорить об актуальности изучения опыта, достижений, проб и ошибок при построении

Alexander A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Valery Yu. Albitsky<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## 100th Anniversary of the Soviet Maternal and Child Healthcare System: Successes, Problems, and Lessons

The article presents the text of the authors' report at the plenary session of the XX Congress of Pediatricians of Russia (dated February 16, 2018) dedicated to the centenary of the Soviet state mother and child welfare system. The features of its formation and development were described. The most important achievements in the field of child health care were outlined. Attention is focused on the personalities of the first facilitators of pediatric healthcare in Soviet Russia. Authors summarise the findings resulting from the history of the Soviet pediatric service.

**Key words:** history, achievements, lessons, health care, child population.

**(For citation:** Baranov Alexander A., Albitsky Valery Yu. 100th Anniversary of the Soviet Maternal and Child Healthcare System: Successes, Problems, and Lessons. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 11–15. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1851)

и функционировании советской системы охраны здоровья подрастающего поколения для успешного развития современного детского здравоохранения.

Анализируя историю развития охраны материнства и детства, здоровья детей и подростков в нашей стране, приходишь к однозначному выводу: советская система охраны здоровья детского населения, как пуповина плода с матерью, неразрывно связана с дореволюционной почвой [3].

Имперский период в истории России, начиная с эпохи Петра Великого, делится на два значимо отличающихся и по форме, и по содержанию отрезка времени — дореформенный и послереформенный. Великие преобразования императора Александра II дали толчок к бурному развитию фактически всех направлений государственной и общественной жизни — социального, экономического, культурного. Данный посыл также абсолютен и для такой важнейшей составляющей социальной политики государства, как охрана здоровья детского населения.

В дореформенной России (вторая половина XVIII — первая половина XIX в.) научная, профессиональная врачебная и педагогическая общественность, многие деятели культуры и отдельные представители правящей элиты осознали острую необходимость сохранения жизни детей, особенно младенцев, и воспитания здорового поколения. Первым ответом на данную проблему стало создание системы медико-социального сопровождения детей, находящихся в опасном для жизни положении (незаконнорожденные, сироты), в основу которой легло открытие императорских воспитательных домов в Москве (1763 г.) и Петербурге (1770 г.); создание Приказов общественного призрения (1775 г.); формирование смешанного, по своей сути, государственного и благотворительного Ведомства учреждений императрицы Марии (1796 г.) [4].

Во второй половине XIX столетия развитию будущей системы охраны материнства и младенчества способствовали проведенные в стране университетская и земская реформы, открытие кафедр педиатрии и гигиены; широкое развитие общественной медицины, а также социально-гигиенические исследования земских врачей и первых российских педиатров. Возникло понимание необходимости активного, решающего участия государства в строительстве системы охраны здоровья матери и ребенка.

В начале XX столетия Российская империя стояла на пороге построения системы охраны здоровья матери и ребенка, сочетающей в себе государственные, общественные и благотворительные начала. Однако крайне неблагоприятные условия того времени (русско-японская и Первая мировая война, революции 1905 и 1917 гг., т. е. фактически одно мирное десятилетие) повлияли на внимание советских исследователей к факту стремительного развития теоретических, социальных и организационных подходов к построению системы охраны материнства и младенчества в России в первые 17 лет XX века.

Однако именно в данный период был сделан первый, без преувеличения — стремительный шаг к построению государственной системы охраны матери и ребенка: нарастала необходимость активной государственной

политики в области охраны здоровья матери и ребенка; внедрялись первые медико-организационные технологии в этой сфере (открытие яслей, молочных кухонь, детских консультаций); вступали в силу законы в поддержку системы охраны материнства и детства (закон о страховании, 1912 г.); было создано благотворительное учреждение — Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества (1913 г.) [3].

Независимо от того, сохранилась бы монархия или восторжествовала буржуазная демократия, можно предположить, что в стране в скором времени создали бы систему охраны материнства и младенчества. Проблема заключалась лишь в методах и темпах ее решения. Эта грандиозная задача выпала на долю Советской республики, образованной после Октябрьской революции 1917 г.

Говоря о совершенствовании педиатрической службы в СССР в период ее становления и первоначального развития, следует выделить два временных отрезка: оформление идеологии и организационных основ системы охраны материнства и детства (1918–1922 гг.); научное обоснование системы и интенсивное развитие сети ее учреждений в системе первичного звена здравоохранения (1922–1930 гг.).

За охрану здоровья детского населения в Советском правительстве отвечали два Народных комиссариата (министерства, говоря современным языком) — Нарком государственного призрения (народный комиссар А. М. Коллонтай) и Нарком просвещения (нарком А. В. Луначарский). В июле 1918 г. к ним присоединился третий Наркомат — здравоохранения (нарком Н. А. Семашко).

20 декабря (2 января по новому стилю) 1917 г. в Наркомате просвещения был создан школьно-санитарный отдел, руководителем которого стала врач по образованию и революционер по призванию Вера Михайловна Бонч-Бруевич (Величкина). После ее преждевременной кончины в сентябре 1918 г. отдел возглавил Евгений Петрович Радин [2]. 28 декабря (10 января по н/с) 1917 г. Александра Михайловна Коллонтай подписала декрет об учреждении при Наркомате государственного призрения Отдела по охране материнства и младенчества, а его руководителем был назначен врач Н. Д. Королёв. После переезда в марте 1918 г. правительства молодой республики из Петрограда в Москву отдел возглавила Вера Павловна Лебедева [2]. Таким образом, есть все основания рассматривать январь месяцем образования Советской государственной системы охраны здоровья матери и ребенка, а конкретной датой ее рождения — 10 января 1918 г. [2].

11 июля 1918 г. Совнарком принял декрет о создании Народного комиссариата здравоохранения. Школьно-санитарный отдел, переименованный в отдел Охраны здоровья детей и подростков, был передан из Наркомата просвещения в ведение Наркомата здравоохранения. Постановлением Совнаркома от 9 марта 1920 г. о передаче отдела Охраны материнства и младенчества из Наркомата социального обеспечения в Наркомат здравоохранения было завершено создание организационной структуры государственного управления сферой

**Таблица.** Учреждения охраны материнства и младенчества в Советской России  
**Table.** Institutions for maternal and child welfare in Soviet Russia

Учреждения	1918 г.	1927 г.	1930 г.
Ясли	18	669	3800
Женские консультации	-	303	590
Детские консультации	39	461	1552
Сельские консультации	-	268	850
Детские профилактические амбулатории	-	117	200
Пункты здоровья детей и подростков	-	77	158
Всего	57	1895	7150

охраны здоровья матери и ребенка в составе одного ведомства [2].

Следует подчеркнуть, что начало строительства советской системы охраны материнства и детства происходило в годы Гражданской войны и небывалого голода 1921/22 гг. Трагедия породила большое число сирот, младенческая смертность была чрезвычайно высокой и даже в столицах, Москве и Петрограде, ее уровень достигал 30% [5]. Несмотря на крайне экстремальную ситуацию послевоенной разрухи и колоссальных невзгод населения при проведении индустриализации и коллективизации, органы детского здравоохранения сумели заложить основы не имеющей аналогов в мире государственной системы охраны здоровья детей и подростков.

Перед первыми организаторами системы детского здравоохранения в молодом государстве, небывалом по своему социально-политическому содержанию, встали три сложнейшие первостепенные задачи.

**ПЕРВАЯ** — обосновать идеологические и теоретические основы новой государственной системы охраны здоровья матери и ребенка (оставим философам и историкам идеологические — марксистско-ленинские — основы этой системы). Отметим, что какие бы отрицательные последствия ни несла абсолютизация роли государства в жизни и деятельности человека, государственный характер системы охраны материнства и детства стал решающим фактором в деле сохранения жизни и здоровья детей Советской республики. Что же касается теоретических основ, то ведущими принципами организации медицинской помощи детям были провозглашены оказание первичной медицинской помощи врачом-педиатром, а не врачом общей практики; профи-

лактика; диспансеризация; активное участие общественности и широких слоев населения в сохранении жизни и здоровья ребенка [3]. Согласитесь, означенные принципы, конечно же, наполненные новым содержанием, новыми формами деятельности, новыми технологиями, абсолютно не потеряли своего приоритетного значения и сегодня.

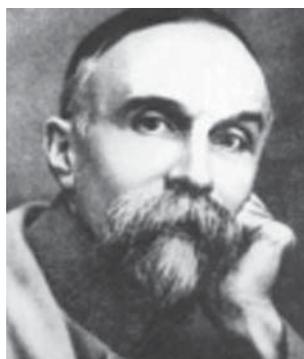
**ВТОРАЯ** — создать для оказания лечебно-профилактической помощи детскому населению сеть соответствующих учреждений. Можно обоснованно констатировать, что указанная задача в Советской России была решена к началу 30-х годов (табл.) [6, 7]. Значение этого события в истории страны весьма точно оценил великий детский врач Г.Н. Сперанский. Уже в 1926 г. он писал, что в Советской республике «в области ОММ со времени революции совершен громадный шаг вперед, настолько большой, что мы опередили наших культурных соседей, несмотря на общую отсталость в культурно-экономическом отношении» [8].

**ТРЕТЬЯ** — разработать фундаментальную базу научного обеспечения системы охраны материнства и детства, в том числе для подготовки педиатрических кадров широкого спектра. В этих целях Императорский Московский воспитательный дом был реорганизован сначала в Дом охраны младенца, а затем, в 1922 г., — в Государственный научный институт охраны материнства и младенчества. Был открыт Институт охраны материнства и младенчества в Ленинграде (1925 г.), а в обеих столицах созданы институты охраны здоровья детей и подростков (1927 г.) [9]. В период 1923–1927 гг. в Москве прошли три Всесоюзных съезда детских врачей, и на последнем из них в формате Всесоюзного общества детских врачей был создан Союз педиатров России. Таким образом, есть все основания констатировать, что к 1927 г. в нашей стране была заложена фундаментальная база для развития научной педиатрии [10]. Отдавая отчет в том, что созданным институтам не под силу было решить проблему подготовки кадров детских врачей, в 1930 г. судьбоносным для развития государственной системы охраны здоровья детей решением было открытие в медицинских вузах педиатрических факультетов.

Созданные к началу 30-х годов фундаментальные основы советской государственной системы оказания медицинской помощи матерям и детям блестяще доказали в 30–80-х годах прошлого столетия свою новаторскую сущность и способность решать самые острые, самые сложные, самые неотложные задачи и проблемы



В.П. Лебедева



Е. П. Радин

в области охраны материнства и детства в нашей стране. Считаю необходимым вспомнить и показать прекрасные, полные достоинства и мудрости лица тех, кто возглавил строительство государственной системы охраны здоровья матери и ребенка в Советской России. Это Вера Павловна Лебедева и Евгений Петрович Радин — руководители отделов Охраны материнства и детства в Наркомздраве РСФСР. Это академик Георгий Несторович Сперанский и профессор Юлия Ароновна Менделева — первые директора институтов охраны материнства и младенчества. Их судьба во всей полноте отражает величие и трагедию советской эпохи: Лебедева и Сперанский при жизни получили широкое признание, Радин и Менделева были репрессированы сталинским режимом [11].

В рамках нашего Конгресса считаем важным озвучить следующие предложения. Прежде всего, обращаемся к руководителям педиатрической службы нашей страны — к заместителю Министра здравоохранения РФ Т.В. Яковлевой и директору Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Е.Н. Байбаринной:

— *Глубокоуважаемые Татьяна Владимировна и Елена Николаевна! Отдадим долг благодарной памяти, покажем пример воспитания историй — найдем в Минздраве России и в коридорах Департамента место для портретов основоположников российской государственной системы охраны здоровья матери и ребенка — Веры Павловны Лебедевой и Евгения Петровича Радина.*

Обращаемся к коллегам из Петербургского медицинского педиатрического университета:

— *Как хорошо и правильно было бы поставить на территории университета рядом с бюстом Александра Фёдоровича Тура бюст Юлии Ароновны Менделевой.*

— *Наконец, было бы исторически справедливым в холле здания Российской медицинской академии последиplomного образования на Кудринской площади рядом с бюстом Марии Дмитриевны Ковригиной разместить такой же — Вере Павловне Лебедевой, которая возглавляла академию более 20 лет, в военное и послевоенное лихолетье 40–50-х годов.*

Переходя к осмыслению уроков, которые, с нашей точки зрения, вытекают из истории советской государственной системы охраны здоровья детского населения, сначала напомним о ее главных достижениях и некоторых вызовах, с которыми она не справилась.

Первое и самое главное достижение, о чем мы уже говорили, — создание врачебной педиатрической службы в первичном звене здравоохранения с соответствующей материальной и кадровой инфраструктурой, что позволило добиться следующих успехов:

- потушить пожар социальной патологии — детского туберкулеза и сифилиса (20-е годы);
- заметно уменьшить детскую смертность от главной в то время причины — острых желудочно-кишечных заболеваний (30-е годы);
- не допустить эпидемий детских инфекций в военное и послевоенное время (40-е годы);
- существенно сократить разрыв между инфраструктурой педиатрической службы в городской и сельской местностях (50–60-е годы);



Г.Н. Сперанский



Ю.А. Менделева

- заметно снизить детскую смертность от пневмонии: впервые в истории уровень младенческой смертности в СССР стал сопоставимым с таковым в ряде стран Европы и США;
- придать динамичное развитие специализированной медицинской помощи детям (70–80-е годы).

Согласитесь, педиатрам есть чем гордиться. Это результат самоотверженного труда наших предшественников и многих делегатов, скажем так, не совсем юного возраста нашего Конгресса. Низкий поклон им!

Говоря же о проблемах и вызовах, с которыми не справилась педиатрическая служба в СССР, то главный постулат, пожалуй, будет следующим. В последние два десятилетия своего развития она во многом, как и другие отрасли, приобрела черты застоя: экстенсивное направление, бюрократизация, запаздывание с внедрением инновационных технологий диагностики и лечения. Служба явно перестала отвечать оперативно на вызовы времени. В подтверждение сказанному приведем только два примера. Уже в конце 60-х годов прошлого века было очевидным, что приоритетом в дальнейшем снижении младенческой смертности должно стать развитие службы перинатологии, но активно приступили к решению данной проблемы только в 1987 г., когда один из авторов настоящего доклада возглавил в стране службу охраны здоровья матери и ребенка. С существенным опозданием (только в постсоветское время) был сделан прорыв во главе с академиком А.Г. Румянцевым в лечении онкологических заболеваний крови: нынешнему поколению медиков-педиатров хорошо известно о создании центра им. Димы Рогачёва.

Итак, попытаемся осмыслить уроки, которые, с нашей точки зрения, вытекают из истории советской педиатрической службы.

*Урок первый.* Советская система охраны здоровья детского населения, будучи по замыслу и содержанию сугубо государственной (административной), при своем формировании и развитии использовала организационные технологии медицинского обслуживания детей, апробированные в царской России в начале XX в. Данная закономерность (опыт прошлого и связь с ним) — одна из фундаментальных причин эффективности и успехов в сфере сохранения и укрепления здоровья детей в Советском Союзе. Вот также и мы должны, просто обязаны использовать опыт советской педиатрии.

**Урок второй.** Весь опыт советской эпохи свидетельствует о том, что система охраны здоровья матери и ребенка должна опираться на законодательную базу, соответствующую нынешним реалиям и будущим запросам. Абсолютно очевидно, что в ситуации низкой рождаемости, формирующегося с раннего детства, скажем так, информационного менталитета (поведения), в разы возросшей стоимости технологий диагностики и лечения и ряда других факторов медико-социального порядка крайне необходим для национальной безопасности закон об охране здоровья детей. Более 20 лет педиатрическое сообщество вопиет о его принятии, а «воз и ныне там».

**Урок третий.** Советскую систему охраны здоровья детей, особенно в первые десятилетия ее развития, отличало умение оперативно реагировать на вызовы времени, быстро определять приоритеты. Это крайне важно и в настоящее время. Мы глубоко убеждены, что главными приоритетами медицинского обеспечения детей на сегодня должны стать детская инвалидность, подростковый возраст и восстановительное лечение (реабилитация).

**Урок четвертый.** Как это было в 20-е годы, когда сотрудничество Наркоматов здравоохранения и просвещения успешно внедрило в систему дошкольного и школьного образования физическую культуру и навыки санитарно-гигиенического поведения у детей и их родителей, так и мы должны сегодня поднять на принципиально новый уровень школьную медицину — будь то физиче-

ское воспитание в школе или формирование здорового образа жизни учащихся.

Итак, с опорой на замечательное прошлое ежедневное воплощение лозунга нашего профессионального содружества «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию» остается главной мотивацией нашей деятельности!

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**А. А. Баранов** <http://vsp.spr-journal.ru/jour/manager/files/Baranovru.pdf>

**В. Ю. Альбицкий** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Alexander A. Baranov** <http://vsp.spr-journal.ru/jour/manager/files/Baranovru.pdf>

**Valery Yu. Albitsky** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**А. А. Баранов** <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. *История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 468 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA, Sher SA. *Istoriya Nauchnogo tsentra zdorov'ya detei Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. Moscow: PEDIATR; 2013. 468 p. (In Russ).]
- Гольфельд А.Я. *Очерки по истории педиатрии СССР*. — М.: Медицина; 1970. — 184 с. [Gol'fel'd AYa. *Ocherki po istorii pediatrii SSSR*. Moscow: Meditsina; 1970. 184 p. (In Russ).]
- Альбицкий В.Ю., Шер С.А. *Исторические истоки советской системы охраны материнства и младенчества*. В кн.: *Opera medica historica. Труды по истории медицины. Альманах*. — Вып. 2. — М.; 2017. — С. 236–242. [Al'bitskii VYu, Sher SA. *Istoricheskie istoki sovetskoj sistemy okhrany materinstva i mladenchestva*. In: *Opera medica historica. Trudy po istorii meditsiny. Al'manakh*. Vypusk 2. Moscow; 2017. pp. 236–242. (In Russ).]
- Микиритчан Г.Л., Суворова Р.В. *История отечественной педиатрии*. — СПб.; 1998. — 108 с. [Mikiritchan GL, Suvorova RV. *Istoriya otechestvennoj pediatrii*. St. Petersburg; 1998. 108 p. (In Russ).]
- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)*. — М.: ПедиатрЪ; 2009. — 387 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu. *Smertnost' detskogo naseleniya Rossii (tendentsii, prichiny i puti snizheniya)*. Moscow: PEDIATR; 2009. 387 p. (In Russ).]
- Бравая Р.М. *Охрана материнства и младенчества на Западе и в СССР. Исторический очерк*. — М.: Государственное медицинское издательство; 1929. — 260 с. [Bravaya RM. *Okhrana materinstva i*

- mladenchestva na Zapade i v SSSR. Istoricheskii ocherk*. Moscow: Gosudarstvennoe meditsinskoe izdatel'stvo; 1929. 260 p. (In Russ).]
- Богат А.П. *Охрана материнства и младенчества — завоевание Октября*. — М.: Медгиз; 1931. — 22 с. [Bogat AP. *Okhrana materinstva i mladenchestva — zavoevanie Oktyabrya*. Moscow: Medgiz; 1931. 22 p. (In Russ).]
- Охрана материнства и младенчества в СССР: пособие для врачей и работников по охране материнства и младенчества. / Под ред. Курзон В.М. — Самара: Губиздат; 1926. — Вып. VIII. 191 с. [Okhrana materinstva i mladenchestva v SSSR: posobie dlya vrachei i rabotnikov po okhrane materinstva i mladenchestva. Ed by Kurzon V.M. Samara: Gubizdat; 1926. Issue 8. 191 p. (In Russ).]
- Конюс Э.М. *Пути развития советской охраны материнства и детства (1917–1940)*. — М.; 1954. — 404 с. [Konyus EM. *Puti razvitiya sovetskoj okhrany materinstva i detstva (1917–1940)*. Moscow; 1954. 404 p. (In Russ).]
- Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шер С.А. *Союз педиатров России. Исторический очерк. 1927–2017 гг.* — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 204 с. [Al'bitskii VYu, Namazova-Baranova LS, Sher SA. *Soyuz pediatrov Rossii. Istoricheskii ocherk. 1927–2017*. Moscow: PEDIATR; 2017. 204 p. (In Russ).]
- Этапы большого пути (1927–2012). Московскому НИИ педиатрии и детской хирургии 85 лет / Под ред. Царегородцева А.Д., Длин В.В., Мизерницкого Ю.Л.* — М.: Прессарт; 2012. — 482 с. [Etapy bol'shogo puti (1927–2012). *Moskovskomu NII pediatrii i detskoj khirurgii 85 let*. Ed by Tsaregorodtsev A.D., Dlin V.V., Mizernitskii Yu.L. Moscow: Pressart; 2012. 482 p. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1852

Е.Н. Гринько

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

## Педагогика в подготовке врачей-педиатров на уровне ординатуры

### Контактная информация:

Гринько Елена Николаевна, кандидат культурологии, доцент кафедры гуманитарных дисциплин ТГМУ

Адрес: 690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 245-17-56, e-mail: en-grinko@mail.ru

Статья поступила: 04.01.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

*В подготовке современного врача-педиатра предусмотрено изучение дисциплины «Педагогика» в ординатуре по специальности 31.08.19 «Педиатрия». Актуальность такой подготовки будущего врача сегодня ни у кого не вызывает сомнения. В настоящее время накоплен опыт изучения данной дисциплины в современных отечественных медицинских вузах. Вместе с тем эта работа требует дальнейшего совершенствования и обмена опытом с коллегами.*

**Ключевые слова:** педагогика, ординатура, подготовка врача-педиатра.

**(Для цитирования:** Гринько Е. Н. Педагогика в подготовке врачей-педиатров на уровне ординатуры. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 16–18. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1852)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Необходимость педагогической составляющей в подготовке будущего врача на всех этапах его обучения, в том числе и на высшем, сегодня ни у кого не вызывает сомнения. Более того, она включена в Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования (подготовка кадров высшей квалификации) практически всех специальностей ординатуры. Среди видов профессиональной деятельности, к которым готовят выпускников, освоивших программу ординатуры по специальности 31.08.19 «Педиатрия», названы профилактическая, диагностическая, лечебная, реабилитационная, психолого-педагогическая и организационно-управленческая. Для осуществления всех этих видов деятельности необходимы педагогические знания и умения в большей или меньшей степени, что нашло свое отражение в формулировке соответствующих компетенций.

Так, универсальная компетенция УК-3 прямо предусматривает «готовность ординатора к участию в педагогической деятельности по программам среднего и высшего медицинского образования или среднего и высшего фармацевтического образования, а также по дополнительным профессиональным программам для лиц, имеющих среднее профессиональное или высшее образование» [1]. А профессиональная компетенция, необходимая для психолого-педагогической деятельности, определена как «готовность к формированию у населения, пациентов и членов их

семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (ПК-9)» [1].

Среди универсальных компетенций может быть также выделена компетентность УК-2, имеющая образовательные и воспитательные аспекты: «готовность к управлению коллективом, готовность толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия» [1].

Лечебный и профилактический вид деятельности предполагают также формирование компетенций, имеющих психолого-педагогические аспекты, поскольку и лечение, и профилактика связаны с общением с пациентами и их представителями, с группами населения в условиях повседневности и в чрезвычайных ситуациях; с обучением детей, подростков и взрослых людей определенным действиям по уходу за больными и при выполнении назначений врача; с воспитанием у пациентов правильного отношения к своему здоровью, к ведению здорового образа жизни. Это такие профессиональные компетенции, как ПК-1, ПК-6 и ПК-7 [1].

Как видим, элементы психолого-педагогической подготовки «встроены» в модель деятельности врача-педиатра и представляют собой одну из важнейших ее составляющих.

Следует обратить внимание на две стороны этого вопроса при педагогической подготовке врача-педиатра в ординатуре.

Elena N. Grinko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

## Pedagogy in Medical Residency Training of Pediatricians

*The training program for a modern pediatrician involves the study of Pedagogy in medical residency in specialty 31.08.19 Pediatrics. The urgency of such training for the future doctor is uncontroversial today. Currently the experience of studying this discipline has been gained in Russian medical universities. At the same time this work requires further improvement and exchange of experience with colleagues.*

**Key words:** pedagogy, residency, training of a pediatrician.

**(For citation:** Grinko Elena N. Pedagogy in Medical Residency Training of Pediatricians. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 16–18. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1852)

Во-первых, необходимо помочь будущему врачу освоить ряд важных знаний, умений, навыков и компетенций педагогического характера, чтобы он грамотно и более эффективно осуществлял свою деятельность по отношению ко всем категориям лиц, оказывающихся в поле его профессионального внимания, обучал и воспитывал. А, во-вторых, обучение в ординатуре должно предусматривать элементы воспитания, образования, обучения и развития личности самого ординатора и с позиции науки, и с позиции выработки у него педагогически значимых качеств личности.

### **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ НА ВЫСШИХ УРОВНЯХ ОБРАЗОВАНИЯ**

В настоящее время в программу ординатуры и аспирантуры включена дисциплина «Педагогика», что является продолжением психолого-педагогической подготовки будущего врача, осуществляемой на 1–6-х курсах. Проводятся научные исследования по указанным проблемам, накоплен опыт педагогической подготовки будущих врачей разных специальностей на высших уровнях обучения, в том числе и по педиатрии.

Так, Е.Ю. Васильева и соавт., обобщая результаты научных исследований по данному вопросу, в предлагаемом учебном пособии говорят о том, что «в системе практического здравоохранения потребность в психолого-педагогической подготовке специалистов-медиков ощущалась уже давно», что претензии к медикам в большинстве случаев касаются не столько профессиональных знаний и умений, сколько качества общения, взаимоотношений врача и пациента, умения выслушать, понять, объяснить, выразить сочувствие [2]. Это с одной стороны. С другой — объяснение этому ученые видят в преобладании патогенетической парадигмы в медицинском образовании: студент в период обучения в вузе все свое внимание направляет на понимание того, как «люди заболевают, болеют и умирают», и плохо представляет себе, как не заболевают и выздоравливают [2]. Кроме того, препятствием на «пути успешного обучения и воспитания пациентов самосохранительному поведению» ученые считают «слабо выраженную мотивацию врачей на психолого-педагогическую деятельность при недостаточной готовности к ней» [2]. Авторы в данном пособии, адресованном ординаторам, обобщают и практический опыт, раскрывают содержание, педагогические задачи и технологии психолого-педагогической работы врача с пациентом.

В качестве примера современного подхода к подготовке врачей-ординаторов в области педагогики можно привести опыт кафедры педагогики и психологии факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Описывая этот опыт, И.В. Тельнюк отмечает: «Курс «Педагогика» для слушателей-врачей в постдипломном обучении преследует основную цель — подготовку клинициста к самостоятельной педагогической деятельности, которая интегрирована в его непосредственную профессиональную деятельность и не мыслится без формирующихся особенностей отношений с субъектами лечебно-педагогической ситуации, куда включены врач и другой медицинский персонал, больной и его родные и близкие» [3]. Практическая направленность курса, формирование педагогических навыков в работе с пациентами, освоение основных понятий педагогики обучения и психологии общения, выполнение тестовых заданий, предусматривающих анализ представлений врача о личности больного, о его готовности к сотрудничеству

с врачом, дают, по мнению автора, положительные результаты. Об этом же свидетельствуют и исследования, проведенные в группах слушателей по завершении курса [3].

Таким образом, необходимость включения педагогики в программу подготовки ординаторов в качестве основной (а не вариативной) дисциплины признана всеми, подготовка эта осуществляется на современном этапе в медицинских вузах, имеются научные теоретические исследования и практический опыт ее реализации. Вместе с тем теоретические исследования в этой области, безусловно, требуют своего продолжения, а практический опыт — дальнейшего накопления.

### **СОДЕРЖАНИЕ И СТРУКТУРА ДИСЦИПЛИНЫ «ПЕДАГОГИКА» В ТГМУ НА УРОВНЕ ОРДИНАТУРЫ**

В учебном плане ординатуры по специальности 31.08.19 «Педиатрия» Тихоокеанского государственного медицинского университета дисциплине «Педагогика» отведено 36 ч, из них 26 — на самостоятельную работу. В остальные часы осуществляются практические занятия и контроль над самостоятельной работой студентов.

Содержание разделено на 4 блока:

- Педагогика как наука;
- Воспитание в системе педагогики;
- Обучение и развитие в системе педагогики;
- Педагогическая коммуникация.

Поскольку на предыдущих ступенях обучения студенты уже имели дело с педагогикой, мы опираемся на имеющиеся представления и знания, однако при этом обращаемся к этой науке как целостной сфере с ее важнейшими категориями, понятиями, закономерностями и принципами.

В разделе «Педагогика как наука» раскрываем методологию и современную научную парадигму, подходы к изучению педагогической реальности, место медицинской педагогики в сфере педагогического знания, цели, задачи и категории педагогики, особенности педагогического процесса. При этом обращаем внимание ординаторов на то, что педагогическая действительность находится не за «семью морями»: она окружает нас дома и на работе и существует независимо от нашего желания, поэтому ее необходимо знать, понимать ее влияние, участвовать самим в педагогическом процессе — там, где возникает потребность в образовании, воспитании, обучении и развитии — самих ли себя, подчиненных, своих пациентов или различных групп населения. Основная цель современной педагогики — «всемерное содействие цивилизованной самореализации каждого человека в жизни и развитию общества, создающего условия для этого» [4]. А среди множества определений основных категорий педагогики (образование, воспитание, обучение и развитие) выделяем такие, которые наилучшим образом передают актуальные задачи педагогики.

Образование — это «обогащение человека системой фундаментальных (глубоких, научных, систематизированных, разнообразных) знаний и соответствующих умений, качеств и способностей, отвечающих современному уровню культуры и цивилизации» [4]. Воспитание — «формирование важнейших социальных качеств человека как личности, гражданина общества и носителя общечеловеческих ценностей (духовных, нравственных, мировоззренческих, патриотических, правовых, культурных, эстетических, этических, трудовых и др.), а группы — как социальной ячейки общества» [4]. Развитие — «количественные и качественные изменения в личности и человеческой общности, ведущие к повышению уровня их возможностей в достижении жизненного успеха» [4]. Обучение — «формирование у людей знаний, навыков и умений по отдельным

вопросам жизнедеятельности, труда, учебным предметам и их комплексам, сферам окружающего мира и жизни, видам деятельности» [4]. Обращаем внимание на то, что любое, например, воспитывающее действие осуществляется в единстве с обучением, образованием и развитием, а также в структуре педагогического процесса, у которого есть свои закономерности и которые необходимо знать и учитывать, если мы хотим добиться результата.

Раздел «Воспитание в системе педагогики» предусматривает учет особенностей процесса воспитания как сложного, многофакторного, динамичного, длительного и непрерывного явления со своими этапами. Этапы воспитания — это стадии формирования сознания, убеждений, чувств, навыков и привычек поведения. Это значит, например, что одного слова, сказанного врачом, недостаточно: не стоит надеяться в просветительской работе только на правильные слова. Пока нет убеждения, пока не прочувствовано человеком что-то как нечто родное, приятное, полезное, пока это нечто не обрело характер навыка и привычки поведения, нет и воспитательного результата. Ведя разговор о видах и задачах воспитания, мы разбираем с ординаторами те из них, что имеют первостепенное значение для его формирования как врача-педиатра; особое внимание обращаем на самовоспитание, на его приемы и формы.

В разделе «Обучение и развитие в системе педагогики» отмечаем преимущественно те принципы (сознательности и активности, наглядности, прочности, научности, доступности и др.), на которых должно строиться обучение детей и взрослых определенным лечебным и профилактическим действиям; соблюдаем те правила, благодаря которым эти принципы будут работать; отбираем те методы (словесные, наглядные, практические), которые можно использовать в обучении разных категорий пациентов.

Раздел «Педагогическая коммуникация» дает возможность рассмотреть особенности педагогической профессии и свойства педагога как личности и профессионала и найти черты сходства с врачебной деятельностью и фигурой врача. Педагогическая профессия, как и профессия врача, относится к типу «Человек–Человек». В психологической структуре личности учителя и врача могут быть выделены общегражданские, нравственно-психологические и другие качества и способности, необходимые для успешного общения и продуктивной деятельности в целом. Современные научные исследования подтверждают зависимость эффективности лечения от качества взаимодействия врача и пациента. Поэтому в данном разделе речь идет о стилях педагогического (врачебного) общения и типах общения монологического и диалогического режимов. Отводится место и коммуникативной речевой культуре педагога (и врача).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. fgos.ru [интернет]. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования. Уровень высшего образования. Подготовка кадров высшей квалификации [доступ от 16.12.2017]. [Federal'nyi gosudarstvennyi obrazovatel'nyi standart vysshego obrazovaniya. Uroven' vysshego obrazovaniya. Podgotovka kadrov vysshei kvalifikatsii. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.fgos.ru>.
2. Васильева Е.Ю., Гайкина М.Ю., Тагаева Т.В. *Педагогика в клинической практике врача*. Учебное пособие. — Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2017. — 118 с. [Vasil'eva EYu, Gaikina MYu, Tagaeva TV. *Pedagogika v klinicheskoi praktike vracha*. Uchebnoe posobie.

## ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ «ПЕДАГОГИКА»

Для изучения дисциплины «Педагогика» в ординатуре по специальности 31.08.19 «Педиатрия» разработаны учебно-методические комплексы, включающие Федеральный государственный образовательный стандарт специальности, рабочую учебную программу, методические рекомендации для преподавателей по проведению практических занятий, методические рекомендации для ординаторов по подготовке к практическим занятиям, методические рекомендации для ординаторов по самостоятельной работе, а также кейсы (от англ. case — описание конкретной ситуации или случая в какой-либо сфере: социальной, экономической, медицинской и т.д.), содержащие необходимые материалы. В кейсах предусмотрены информационный материал (организационный и теоретический) для подготовки к занятиям и зачету; готовые ситуационные задачи и ситуационные задачи с прилагаемыми требованиями и указаниями для самостоятельного составления, где необходимо продемонстрировать вариант решения, а также различные задания, которые надо выполнить, опираясь на теоретический материал; вопросы дискуссионного характера.

На практических занятиях обсуждаются все задания, решение ситуационных задач и дискуссионные вопросы, при этом используются индивидуальные выступления и работа в малых группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение дисциплины «Педагогика» на уровне ординатуры происходит с учетом специфики медицинской сферы как области деятельности будущего педиатра, с учетом обучающего, развивающего, образовательно-воспитывающего потенциала педагогики.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

Е. Н. Гринько <https://orcid.org/0000-0002-7095-9132>

Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2017. 118 p. (In Russ).]

3. Тельнюк И.В. Роль педагогики в повышении квалификации врачей на этапе постдипломного обучения // *Человек и образование*. — 2013. — № 4 — С. 63–65. [Telnyuk IV. The role of pedagogy in doctors' training at the post-graduate stage. *Chelovek i obrazovanie*. 2013;(4):63–65.(In Russ).]

4. Столяренко А.М. *Психология и педагогика*. Учебное пособие для студентов вузов. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ЮНИТИ-ДАНА; 2008. — 527 с. [Stolyarenko AM. *Psikhologiya i pedagogika*. Uchebnoe posobie dlya studentov vuzov. 2nd ed. Moscow: YUNITI-DANA; 527 p. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, И.П. Никишина<sup>3</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Н.С. Подчерняева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

## Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1\*

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 07.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе и эпидемиологии системной красной волчанки (СКВ). Подробно освещены вопросы диагностики СКВ с описанием каждого метода исследования и оценкой уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций по каждому тезису-рекомендации. Отдельно отражены аспекты дифференциальной диагностики и критерии качества диагностики СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, дети, диагностика.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П., Денисова Р. В., Подчерняева Н. С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853)

19

### ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных системной красной волчанкой (СКВ). Данные клинические рекомендации пересматриваются 1 раз в 3 года.

### Описание методов, использованных для оценки доказательств

Для оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) по каждому тезису-рекомендации был выполнен отдельный систематический обзор доказательств эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, включающий следующие этапы:

- 1) определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях (КИ) эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации;

- 2) систематический поиск и отбор публикаций о КИ в соответствии с определенными ранее критериями;
- 3) определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ. Систематический поиск публикаций о КИ выполнен в базе данных PubMed, Кокрановской библиотеки, отечественной научной электронной библиотеки eLibrary.ru. Глубина поиска — без ограничений.

Для определения УДД использовались Шкала оценки УДД для диагностических вмешательств (табл. 1) и Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств.

Уровень GPP (Good Practice Points — индикаторы доброкачественной практики: рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов Рабочей группы по разработке рекомендаций) присваивается тезисам-рекомендациям, относящимся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующим организацию

\* Федеральные клинические рекомендации размещены на сайте [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_skv.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_skv.pdf)

Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Tatiana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Irina P. Nikishina<sup>3</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Nadezhda S. Podchernyaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

## Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 1

The article presents current data on the etiology, pathogenesis, and epidemiology of systemic lupus erythematosus (SLE). The SLE diagnosis details are considered with a description of each examination technique. Moreover, an assessment of reliability level of both evidence and recommendations for each thesis-recommendation are discussed thoroughly. The aspects of differential diagnosis and criteria for the diagnostic quality of SLE are revealed.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, children, diagnostics.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatiana M., Nikishina Irina P., Denisova Rina V., Podchernyaeva Nadezhda S. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 1. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853)

**Таблица 1.** Шкала оценки уровня достоверности доказательств (УДД) для диагностических вмешательств  
**Table 1.** Scale for assessment of the evidence reliability level of diagnostic interventions

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований (по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5)
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

медицинской помощи (организацию медицинского процесса), в случае если для медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации, отсутствуют доказательства эффективности и/или безопасности (по результатам систематического поиска и отбора публикаций о КИ, не найдено ни одного КИ эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описываемого в тезисе-рекомендации) и в случае если по результатам систематического поиска и отбора публикаций о КИ найдены публикации только о несравнительных исследованиях, описания клинических случаев или серии случаев, и выполнение КИ более высокого дизайна невозможно в силу этических причин. Уровень GPP не может быть включен ни в один из УДД, а также не требует определения УУР (по причине отсутствия доказательной базы).

Уровень GPP присваивался тезисам-рекомендациям при достижении консенсуса Рабочей группой.

## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Определение

Системная красная волчанка (M32 по МКБ-10) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических антител к антигенам ядер клеток и иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов.

### Этиология и патогенез

Этиология СКВ до настоящего времени остается неясной, что определяет трудности диагностики и лечения. Предполагается роль различных эндо- и экзогенных факторов, таких как генетическая предрасположенность, гормональные и внешнесредовые причины, инфекции.

**Генетическая предрасположенность.** О роли наследственности свидетельствуют высокая частота развития СКВ в семьях пациентов, многократно более высокий показатель конкордантности (частота поражения обоих партнеров близнецовой пары) среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, выявление у клинически асимптомных родственников пациентов антиядерных антител, ложноположительной реакции Вассермана и др. При наличии заболевания у матери риск развития СКВ у дочери составляет 1:40, у сына — 1:250.

Носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 независимо повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, а наличие гаплотипов A1, B8, DR3 определяет 10-кратное повышение риска у представителей европеоидной расы. СКВ связана с генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (C1q, C2, C4), а также ассоциируется с полиморфизмом генов цитокинов (в частности, фактор некроза опухоли альфа, TNF $\alpha$ ), генов Fc $\gamma$ RIIA и Fc $\gamma$ RIIIA рецепторов, связывающих подклассы иммуноглобулина (Immunoglobulin, Ig) G и др.

**Гормональные факторы.** Среди пациентов с СКВ преобладают женщины. У девочек-подростков начало заболевания связано с наступлением менархе (первой менструации); активность заболевания повышается во время беременности и после родов. Это связывают с различным воздействием половых гормонов на иммунный ответ (эстрогены способствуют повышению синтеза антител, а андрогены снижают образование антител и подавляют клеточные реакции). У женщин репродуктивного возраста с СКВ наблюдаются пониженные уровни тестостерона, прогестерона и высокий — эстрогенов; у всех заболевших вне зависимости от пола повышается уровень пролактина и понижается уровень дегидроэпандростерона (dehydroepiandrosterone).

**Факторы внешней среды.** Первостепенное значение имеет инсоляция. Ультрафиолетовое облучение способно изменять антигенные свойства ДНК клеток кожи, индуцируя развитие аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидуумов, а также усиливает высвобождение интерлейкинов (Interleukin, IL) 1, 3, 6 и TNF $\alpha$ , способствуя развитию локального воспаления.

**Инфекция.** Имеется ряд косвенных подтверждений возможной пусковой роли некоторых вирусов, в том числе так называемых медленных вирусов (ретровирусов), в развитии патологического процесса.

При СКВ нарушается иммунная регуляция, что сопровождается утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунного ответа с продукцией широкого спектра антител, в первую очередь к хроматину (нуклеосоме) и его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам.

Фундаментальным звеном патогенеза СКВ являются генетически детерминированные или индуцированные дефекты апоптоза, способствующие высвобождению нуклеосом из клеток, персистенции и экспансии аутореактивных клонов Т и В клеток, что приводит к активации поликлональных В лимфоцитов и формированию Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены.

Среди широкого спектра антител основная роль принадлежит антителам к ДНК, которые образуют с антигенами циркулирующие иммунные комплексы. Они откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов разных органов, вызывая воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождение кининов, простагландинов и других повреждающих факторов и, как следствие, повреждение тканей различных органов и систем. Системное иммунное воспаление при СКВ также может быть связано с цитокинзависимым (IL1 и TNF $\alpha$ ) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента, что имеет большое значение в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов, например центральной нервной системы (ЦНС).

### Эпидемиология

СКВ — наиболее часто встречающаяся патология из группы системных заболеваний соединительной ткани. По данным за 2010 г., распространенность заболевания в мире составляет 3,3–8,8 на 100 000 детей [1]. СКВ поражает преимущественно девушек и молодых женщин, примерно 80% пациентов с СКВ — это женщины. СКВ редко начинается у детей в возрасте до 5 лет жизни, подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, а пик приходится на возраст 14–25 лет (средний возраст дебюта — 11–12 лет) [2, 3].

Данные о распространенности заболевания у детей на территории Российской Федерации отсутствуют.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации СКВ нет.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы СКВ характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Почти у 20% детей наблюдаются моноорганные варианты дебюта.

#### Общие проявления:

- лихорадка (обычно неправильного типа) наблюдается у 30–90% пациентов в дебюте заболевания и в течение первого года болезни;
- потеря массы тела у 20–30%;
- нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, потеря массы тела, усиленное выпадение волос.

#### Поражение кожи и ее придатков (у 60–90%):

- волчаночная «бабочка» отмечается у 80% детей, из них у 40% — уже в дебюте заболевания. Представляет собой симметричные эритематозные высыпания на коже лица; располагается на скуловой области и переносице, может распространяться на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и ее мочки, может возвышаться над поверхностью кожи;
- эритематозные высыпания также могут отмечаться на открытых участках кожи: в области верхней трети груди и спины (область декольте), над локтевыми, коленными суставами и др.;
- дискоидные очаги наблюдаются менее чем у 5% пациентов: представляют собой эритематозные высыпания с гиперемированными краями и депигментацией в центре, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией; локализуются преимущественно на коже волосистой части головы, лица, шеи, на подбородке; наблюдаются обычно при хроническом течении СКВ;
- фотосенсибилизация выявляется более чем у половины пациентов: проявляется эритематозными высыпаниями на коже, которые появляются у детей в весенне-летний период, их яркость увеличивается после пребывания на солнце или лечения ультрафиолетовым облучением;
- васкулит:
  - капиллярит — отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп. Наблюдается у большинства детей в остром периоде заболевания;
  - геморрагические высыпания — петехиальные или пурпурозные элементы, обычно располагаются симметрично на коже дистальных отделов конечностей; язвы на кончиках пальцев; некрозы; гангрены чаще в области дистальных отделов конечностей;
- сетчатое ливедо — синевато-фиолетовые пятна, образующие сетку, локализуются на коже нижних, реже — верхних конечностей и туловища;

- синдром Рейно наблюдается у 15–20% пациентов, представляет собой периодически развивающуюся ишемию пальцев, обусловленную вазоспазмом и структурными поражениями сосудов. Может быть классическим трехфазным или двухфазным. У детей с СКВ наблюдается значительно реже, чем у взрослых;
- алопеция развивается у 1/3 пациентов: истончение и повышенное выпадение волос приводит к гнездовому или диффузному облысению; по краю ростовой зоны надо лбом у пациентов нередко располагаются «столбики», образовавшиеся из обломанных волос; возможно выпадение бровей и ресниц;
- неспецифические кожные высыпания наблюдаются более чем у половины пациентов при высокой активности СКВ: представлены всеми основными морфологическими видами кожных элементов — от пятнисто-папулезных до буллезных; располагаются симметрично, причем на разных участках кожи одновременно могут наблюдаться различные элементы;
- в активном периоде заболевания также часто наблюдаются ксеродермия, деформация и ломкость ногтей.

**Поражение слизистых оболочек** (более чем у 30% в активном периоде болезни):

- волчаночная эритема — эритематозно-отечные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром: пятна располагаются в области твердого неба; по периферии пятен нередко образуются телеангиэктазии;
- афтозный стоматит — безболезненные эрозивные или, реже, более глубокие язвенные очаги с кератотическим ободком и интенсивной эритемой, располагаются преимущественно на внутренней поверхности щек и деснах;
- хейлит — поражение красной каймы губ: проявляется подчеркнутостью ободка по краю губы, отеком, гиперемией; чаще поражается нижняя губа, формируются трещинки, эрозии или язвочки, покрытые серозными или серозно-кровянистыми корочками с последующим развитием рубцовой атрофии.
- **Поражение суставов** (у 90%):
  - артралгии в крупных и мелких суставах конечностей;
  - артрит.

**Артрит** может носить острый, подострый и хронический характер. Для *острого артрита* типично множественное и чаще симметричное поражение суставов. Наиболее часто поражаются проксимальные межфаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные и локтевые суставы. Характерны выраженные периартикулярные реакции, болевые контрактуры. Симптомы быстро исчезают после начала лечения глюкокортикостероидами. *Подострый артрит* характеризуется длительным, волнообразным и нередко прогрессирующим течением. Пораженные суставы болезненны, экссудативные изменения в них умеренные; ограничение функции — преходящее, утренняя скованность — непродолжительная. При *хроническом артрите* формируется веретенообразная деформация проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. При рентгенологическом исследовании диагностируют остеопороз.

**Поражение костей** (у 10–15%): развивается асептический некроз (костно-хрящевая секвестрация с вторичным остеосклерозом) эпифиза головки бедренной кости. Другие кости поражаются редко. Клинически проявляется стойкой болью и нарушением функции сустава. У детей возникает значительно реже, чем у взрослых.

**Поражение мышц** (у 30–40%) наблюдается в активном периоде СКВ. Чаще поражаются проксимальные

мышцы конечностей: развиваются миалгии с вовлечением симметрично расположенных мышц и полимиозит, характеризующийся болями в мышцах, болезненностью их при пальпации, умеренным повышением активности ферментов мышечного распада (креатинфосфокиназы, альдолазы).

#### Поражение серозных оболочек (у 30–50%):

- плеврит — симметричный, чаще сухой; при высокой активности заболевания может носить экссудативный характер; протекает бессимптомно, но может проявляться сухим кашлем, болями в грудной клетке; при аускультации выявляется шум трения плевры;
- перикардит у детей наблюдается чаще, чем у взрослых: в большинстве случаев протекает без яркой клинической манифестации и обнаруживается только при эхокардиографии (утолщение и сепарация листков эпи- и перикарда). При высокой активности заболевания сопровождается скоплением экссудата; в отдельных случаях при появлении массивного выпота может возникнуть угроза тампонады сердца;
- асептический перитонит сопровождается клинической картиной острого живота; отмечается ограниченное поражение брюшины (перигепатит, периспленит); могут возникнуть боли в подреберье.

#### Поражение респираторного тракта (у 10–30%):

- острый волчаночный пневмонит развивается при высокой активности заболевания; клинически проявляется кашлем, одышкой, акроцианозом, ослаблением дыхания и возникновением хрипов в легких; при рентгенографии отмечаются симметрично расположенные инфильтративные тени в легких, дисковидные ателектазы, плевродиафрагмальные спайки;
- хроническое интерстициальное поражение легких клинически проявляется признаками медленно прогрессирующей дыхательной недостаточности; при рентгенографии — усиление и деформация интерстициального рисунка;
- легочные (альвеолярные) геморрагии клинически проявляются острым респираторным дистресс-синдромом; сопровождаются выраженной гипоксемией. У детей отмечаются очень редко; могут привести к летальному исходу;
- легочная гипертензия формируется в рамках антифосфолипидного синдрома, у детей наблюдается редко;
- тромбоз сосудов и инфаркт легких наблюдаются у детей крайне редко.

**Поражение сердца** (у 52–89%). Наиболее часто поражаются оболочки сердца и миокард, реже — коронарные сосуды:

- перикардит (см. выше);
- миокардит характеризуется расширением границ сердца, изменением звучности тонов, снижением

сократительной способности миокарда, нарушением сердечного ритма и проводимости, появлением признаков сердечной недостаточности; клинические проявления чаще скудные и обнаруживаются только при комплексном инструментальном исследовании;

- эндокардит в последние годы наблюдается реже: выявляют вагвулит митрального, реже — аортального или трехстворчатого клапанов, или его исходы в виде уплотнения створок; формирование пороков сердца нехарактерно и встречается крайне редко;
- атипичный бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса — специфичный (редкий) признак СКВ: характеризуется образованием бородавчатых наложений диаметром 1–4 мм в участках мелких изъязвлений эндокарда; возможны появление мелких перфораций створок клапанов и разрыв хорд (при эхокардиографии в этих случаях выявляют вегетации на клапанах); коронарит встречается редко, протекает бессимптомно, диагностируется на основании инструментального обследования; в редких случаях развиваются аневризмы коронарных артерий.

#### Поражение почек:

- нефрит при СКВ клинически диагностируют у 70–75%; у большинства пациентов развивается в течение первых 2 лет заболевания, а у ~1/3 — уже в его дебюте.

### ДИАГНОСТИКА

Критерии диагноза «Системная красная волчанка» устанавливаются согласно рекомендациям Группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLISS, 2012; табл. 2) при наличии не менее 4 критериев, один из которых — иммунологический ( $\alpha$ -ДНК, или антинуклеарный фактор, или Sm, или a-KL, или C3, или C4), и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1997; табл. 3) при наличии не менее 4 из 11 критериев [4] (уровень достоверности доказательств 3). Диагноз СКВ по диагностическим критериям ACR может быть установлен с 95% специфичностью и 85% чувствительностью, если пациент имеет 4 из 11 критериев. В случае если у пациента обнаружено менее 4 диагностических критериев, то диагноз СКВ вероятен. Если тест на антинуклеарный фактор отрицательный, то у пациента очень низкая вероятность наличия СКВ. Пациенты с изолированным положительным тестом на антинуклеарный фактор без вовлечения органов и систем или без типичных лабораторных показателей имеют низкую вероятность наличия СКВ.

### Дифференциальная диагностика

Настоятельно рекомендуется при подозрении на наличие СКВ у пациента исключить заболевания, которые

**Таблица 2.** Диагностические критерии системной красной волчанки SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012  
**Table 2.** Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus SLISS (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

Клинические критерии	
<input type="checkbox"/>	<p>1. <i>Острое, активное поражение кожи:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)</li> <li>• буллезные высыпания</li> <li>• токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ</li> <li>• макулопапулезная сыпь</li> <li>• фотосенсибилизация: <ul style="list-style-type: none"> <li>— кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или</li> <li>— подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)</li> </ul> </li> </ul>

Таблица 2. Продолжение

Клинические критерии	
<input type="checkbox"/>	2. <i>Хроническая кожная волчанка:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• классическая дискоидная сыпь локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи)</li> <li>• гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи</li> <li>• панникулит</li> <li>• поражение слизистых оболочек</li> <li>• отечные эритематозные бляшки на туловище</li> <li>• капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)</li> <li>• дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	3. <i>Язвы слизистых оболочек</i> (в отсутствии следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ротовой полости (неба, щек, языка)</li> <li>• носовой полости</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	4. <i>Нерубцовая алопеция</i> — диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствии следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)
<input type="checkbox"/>	5. <i>Артрит:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• синовит с вовлечением 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом, или</li> <li>• болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	6. <i>Серозит:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры</li> <li>• типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купируемая в положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита</li> <li>• в отсутствии следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	7. <i>Поражение почек:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч, или</li> <li>• эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	8. <i>Нейропсихические поражения:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• эпилептический приступ</li> <li>• психоз</li> <li>• моно-/полиневрит (в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит)</li> <li>• миелит</li> <li>• патология черепно-мозговых нервов / периферическая нейропатия (в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет)</li> <li>• острое нарушение сознания (в отсутствии других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	9. <i>Гемолитическая анемия</i>
<input type="checkbox"/>	10. <i>Лейкопения</i> < 4,0×10 <sup>9</sup> /л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензия), или <i>лимфопения</i> < 1,0×10 <sup>9</sup> /л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как прием глюкокортикостероидов, лекарства, инфекция)
<input type="checkbox"/>	11. <i>Тромбоцитопения</i> < 100×10 <sup>9</sup> /л по крайней мере один раз (в отсутствии других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)
Иммунологические критерии	
<input type="checkbox"/>	1. <i>Антинуклеарный фактор</i> выше уровня диапазона референс-лаборатории
<input type="checkbox"/>	2. <i>Антитела к двуспиральной ДНК</i> выше уровня диапазона референс-лаборатории (или > 2-кратного увеличения методом ELISA)
<input type="checkbox"/>	3. <i>Наличие Anti-Sm</i> (антитела к ядерному антигену Sm)
<input type="checkbox"/>	4. <i>Антифосфолипидные антитела положительные</i> , определенные любым из следующих способов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• положительный волчаночный антикоагулянт</li> <li>• ложноположительная реакция Вассермана</li> <li>• средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM)</li> <li>• положительный результат теста на анти-β<sub>2</sub>-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	5. <i>Низкий комплемент</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий C3, C4, или</li> <li>• низкий CH50</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	6. <i>Положительная реакция Кумбса</i> при отсутствии гемолитической анемии

**Итого:** \_\_\_ из 17 критериев, из них \_\_\_ клинических критериев и \_\_\_ иммунологических критериев.

**Примечание.** Для установления диагноза системной красной волчанки (СКВ) должно быть не менее 4 критериев, один из которых должен быть иммунологическим.

**Total:** \_\_\_ of 17 criteria where \_\_\_ clinical criteria and \_\_\_ immunological criteria.

**Note.** To determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (СКВ), at least 4 criteria one of which immunological should be registered.

**Таблица 3.** Диагностические критерии системной красной волчанки ACR (American College of Rheumatology), 1997  
**Table 3.** Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus ACR (American College of Rheumatology), 1997

<input type="checkbox"/>	1. <i>Сыпь на скулах</i> : фиксированная эритема с тенденцией к распространению на носогубную зону
<input type="checkbox"/>	2. <i>Дискоидная сыпь</i> : эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы
<input type="checkbox"/>	3. <i>Фотосенсибилизация</i> : кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
<input type="checkbox"/>	4. <i>Язвы в ротовой полости</i> : изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
<input type="checkbox"/>	5. <i>Артрит</i> : неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом
<input type="checkbox"/>	6. <i>Серозит</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот)</li> <li>• перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии)</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	7. <i>Поражение почек</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сут, и/или</li> <li>• цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная)</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	8. <i>Поражение центральной нервной системы</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• судороги</li> <li>• психоз (в отсутствии приема лекарственных средств или метаболических нарушений)</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	9. <i>Гематологические нарушения</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,</li> <li>• лейкопения <math>&lt; 4,0 \times 10^9</math>/л (зарегистрированная 2 и более раз),</li> <li>• тромбоцитопения <math>&lt; 100 \times 10^9</math>/л (при отсутствии приема лекарственных препаратов)</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	10. <i>Иммунологические нарушения</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• а-ДНК,</li> <li>• анти-Sm,</li> <li>• анти-КЛ,</li> <li>• положительный тест на волчаночный антикоагулянт,</li> <li>• стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 мес) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса</li> </ul>
<input type="checkbox"/>	11. Повышение титров антинуклеарного фактора (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром)

**Итого:** \_\_\_ из 11 критериев.

*Примечание.* Для установления диагноза системной красной волчанки должно быть не менее 4 из 11 критериев.

**Total:** \_\_\_ of 11 criteria.

*Note.* To determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus, 4 of 11 criteria should be registered.

могут протекать с похожей клинической симптоматикой (*уровень достоверности доказательств 5\**):

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- ювенильный дерматомиозит;
- острая ревматическая лихорадка;
- болезнь Шенлейна–Гехоа;
- первичный антифосфолипидный синдром;
- узелковый полиартериит;
- микроскопический полиангиит;
- системный склероз и др.;
- гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);
- лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома);
- инфекции (боррелиоз или болезнь Лайма);
- вирусные гепатиты В и С с внепеченочными проявлениями;
- туберкулез;
- сифилис;
- иерсиниоз;
- вирус иммунодефицита человека;
- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона);
- болезни почек (гломерулонефрит и др.);
- инфекционный эндокардит;
- лекарственная волчанка и паранеопластический волчаночноподобный синдром.

Не рекомендуется назначение противоревматической терапии пациентам с подозрением на СКВ до установления диагноза в соответствии с диагностическими критериями заболевания (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Оценку патологической активности рекомендуется проводить с использованием валидированных индексов активности СКВ (*уровень достоверности доказательств 3*):

- SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);
- SLAM (The Systemic Lupus Activity Measure);
- BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group Index);
- ECLAM (The European Consensus Lupus Activity Measured) (табл. 4) [5–7].

В педиатрической ревматологии чаще используются шкалы SLEDAI и BILAG. Оценку активности СКВ возможно также проводить по клиническим проявлениям (табл. 5).

Оценку степени повреждения органов рекомендуется проводить с использованием индекса повреждения SLICC/ACR Damage Index (табл. 6) [8, 9] (*уровень достоверности доказательств 3*).

#### **Жалобы и анамнез**

В дебюте заболевания наиболее часто пациенты могут жаловаться на повышение температуры до субфебрильных/фебрильных цифр, недомогание, слабость, анорексию, потерю массы тела, выпадение волос, язвы во рту,

\* — возможно определение уровня GPP при достижении консенсуса Рабочей группой.

**Таблица 4.** Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)  
**Table 4.** Evaluation of systemic lupus erythematosus activity according to the ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)

Синдром и клинические проявления		Баллы
1. Общие проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)		
Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5°C, не связанная с инфекцией	
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости	
2. Суставные проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)		
Артрит	Неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальные или проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые)	
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов	
3а. Активные кожно-слизистые проявления		
Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема — плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область	
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может быть на любом участке тела вне зависимости от пребывания на солнце	
Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой	
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания	
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом	
3б. Развитие кожно-слизистых проявлений (× 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения, то + 1 балл)		
4. Миозит (× 2 балла, если подтвержден повышенными уровнями креатинфосфокиназы и/или методом электромиографии, или гистологическим исследованием)		
5. Перикардит (× 1 балл, если подтвержден с помощью электро- или эхокардиографии, или выслушивается шум трения перикарда при аускультации)		
6. Кишечные проявления (любые из перечисленных ниже × 2 балла)		
Васкулит кишечника	Очевидные признаки острого васкулита кишечника	
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции	
7. Легочные проявления (любые и перечисленных ниже × 1 балл)		
Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически	
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией	
Прогрессирующая одышка	-	
8. Психоневрологические проявления (любые из следующих × 2 балла)		
Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к глюкокортикостероидам	
Эпиприступы	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений	
Инсульт	-	
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету	
Психозы	При отсутствии действия лекарств	
9а. Почечные проявления (любые из перечисленных ниже × 0,5 балла)		
Протеинурия	Суточная протеинурия более 0,5 г/сут	
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия	
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая	
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина	-	
9б. Развитие почечных проявлений (× 2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)		

Таблица 4. Продолжение

Синдром и клинические проявления		Баллы
10. Гематологические признаки (любые из перечисленных ниже × 1 балл)		
Негемолитическая анемия	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза	
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом	
Лейкопения	Менее 3500, или лимфопения менее 1500 в мкл	
Тромбоцитопения	Менее 100 000 в мкл	
11. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)		
> 25 мм/ч при отсутствии других причин		
12а. Гипокомплементемия (любые из перечисленных ниже × 1 балл)		
С3	Радиальная диффузия или нефелометрия	
СН50	Стандартный гемолитический метод	
12б. Развивающаяся гипокомплементемия (× 1 балл при значительном снижении уровня комплемента (С4) по сравнению с последним наблюдением)		
Финальный счет		

Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы — единственные проявления среди пунктов 1–10, следует добавить 2 балла. Если суммарный балл — не целое число, то округлить до меньшего числа при значении < 6 и до большего числа при значении > 6. Если суммарный балл > 10, округлить до 10.

Интерпретация: 0–5 баллов — минимальная степень активности; 6–9 баллов — средняя степень активности; 10 и более баллов — высокая степень активности.

Примечание. Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM применяется для контроля эффективности проводимой терапии.

If myositis, psycho-neurological, and renal symptoms are the only manifestations among grades 1–10, 2 points should be added. If the total score is not an integer, round down if a value is < 6 and round up if a value is > 6. If the total score is > 10, round to 10.

Interpretation: 0–5 points — the minimum degree of activity; 6–9 points — the medium degree of activity; 10 and more points — a high degree of activity.

Note. The evaluation of systemic lupus erythematosus activity according to the ECLAM scale is used to monitor therapy effectiveness.

Таблица 5. Оценка активности системной красной волчанки по клиническим проявлениям

Table 5. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity by clinical manifestations

Степень активности	Клинические проявления
Высокая активность (III степень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокая лихорадка</li> <li>Выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с нефротическим синдромом, эндомиокардит, экссудативный перикардит и/или плеврит); тяжелое поражение центральной нервной системы, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит)</li> <li>Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) более 45 мм/ч</li> <li>Антиядерный фактор (АНФ) и антитела к ДНК — в высоком титре</li> <li>Значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub></li> <li>«Волчаночный криз»: функциональная недостаточность какого-либо органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса</li> </ul>
Умеренная активность (II степень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лихорадка обычно субфебрильная</li> <li>Полиартралгии или полиартрит</li> <li>Дерматит</li> <li>Умеренная реакция со стороны серозных оболочек</li> <li>Нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций</li> <li>СОЭ повышена в пределах 25–45 мм/ч</li> <li>АНФ, антитела к ДНК, циркулирующие иммунные комплексы — в умеренном титре</li> </ul>
Низкая активность (I степень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общее состояние пациента обычно не нарушено</li> <li>Лабораторные показатели изменены мало</li> <li>Признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании</li> <li>Неяркие проявления кожного и суставного синдромов</li> </ul>
Ремиссия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие у пациента клинических и лабораторных признаков активности процесса</li> </ul>

покраснение кожи лица и зоны декольте, повышенную фоточувствительность, пятнистые и/или геморрагические высыпания на коже, синюшные пятна на коже; онемение и/или посинение, и/или побеление пальцев рук и ног; язвочки на конечностях; боли в мышцах, суставах; утреннюю скованность в суставах, припухание суставов; крово-

течения из носа, чувство нехватки воздуха, кровохарканье, головные боли, головокружение, выраженные боли в животе, примеси крови в стуле, тошноту, отеки на лице и ногах; нарушение поведения, психозы, судороги.

Рекомендуется провести анализ гинекологического и акушерского анамнеза матери пациента (уровень досто-

**Таблица 6.** Оценка повреждения внутренних органов и систем при системной красной волчанке по SLICC/ACR Damage Index  
**Table 6.** Assessment of damage to organs and systems in patients with systemic lupus erythematosus according to SLICC/ACR Damage Index

Признак	Баллы
<i>Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке</i>	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
<i>Нервная система</i>	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если > 1)	1 или 2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
<i>Почки</i>	
Клубочковая фильтрация < 50 мл/мин	1
Протеинурия > 3,5 г / 24	1
<i>или</i>	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
<i>Легкие</i>	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если > 1)	1 или 2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум > 3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
<i>Периферические сосуды</i>	
Переменяющаяся хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2, если более чем в одном месте)	1 или 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2, если более чем в одном месте)	1 или 2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
<i>Костно-мышечная система</i>	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если > 1)	1 или 2
Остеомиелит	1
<i>Кожа</i>	
Рубцовая хроническая алопеция	1

Таблица 6. Продолжение

Признак	Баллы
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	

Устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов. Индекс повреждения включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес и более.

*Примечание.* Наличие у пациента нижеперечисленных симптомов должно отмечаться не менее 6 мес!

Potentially irreversible lesions of various organs are detected.

The damage index includes a description of the state of 12 organ systems, the maximum score for individual organ systems is 1–7 points depending on the number of parameters being evaluated. The total maximum possible score is 47 points. The score includes all types of damage from the moment of the disease onset (caused directly by SLE or developed as a result of the therapy); only symptoms registered for 6 months or more are considered.

Note. The following symptoms in a patient should be registered for at least 6 months!

верности доказательств 5\*). Необходимо собрать данные о течении предыдущих беременностей. Выяснить, имели ли место внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие. Данные о течении настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности). Данные о течении родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).

Рекомендуется провести анализ анамнеза жизни пациента (уровень достоверности доказательств 5\*). Особое внимание обратить на клинические проявления инфекций, наличие контакта с лицами, болеющими туберкулезом; наличие аллергических реакций, а также реакций на профилактические прививки, инсоляцию.

Рекомендуется провести анализ наследственного анамнеза [10] (уровень достоверности доказательств 4): выявить наличие родственников с ревматическими болезнями, в том числе с СКВ.

Рекомендуется провести анализ анамнеза заболевания с установлением характера дебюта, а также особенностей и длительности течения заболевания (уровень достоверности доказательств 5\*): выяснить, что предшествовало развитию болезни (физическая, психологическая травма; острая респираторная, бактериальная инфекция; вакцинация, инсоляция); получал ли пациент антибактериальные препараты (какие, какова была их доза и продолжительность приема).

#### Физикальное обследование

Рекомендуется **провести оценку общего состояния пациента**: оно может быть средней тяжести, иногда тяжелое. Тяжесть состояния определяется выраженностью общих симптомов, степенью распространенности поражения (уровень достоверности доказательств 5\*). В редких случаях уже в дебюте заболевания и при дальнейшем течении у пациентов развиваются полиорганный недостаток, поражение центральной нервной системы.

Рекомендуется **оценить наличие лихорадки** у пациента, исключить инфекционные причины ее появления. Тяжесть лихорадки отражает степень активности СКВ и входит в критерии активности болезни (уровень достоверности доказательств 5\*). В течение первого года болезни лихорадка отмечается у 35–90% болеющих СКВ, за весь период болезни ее можно наблюдать у всех пациентов. Температура тела — от субфебрильной до фебрильной, постоянная (иногда по типу ремитирующей). Эффект от применения антибактериальных препаратов отсутствует.

Рекомендуется провести **осмотр кожных покровов и слизистых оболочек** на наличие следующих симптомов:

- волчаночная бабочка (часто, более чем в 80% случаев);
- фотосенсибилизация (часто, более чем в 50% случаев);
- неспецифические кожные высыпания (часто, более чем в 50% случаев при высокой активности СКВ);
- алопеция (часто, в 30% случаев);
- поражение слизистых оболочек (часто, более чем у 30% детей в активном периоде болезни);
- ксеродермия, деформация и ломкость ногтей (часто, в активном периоде заболевания);
- синдром Рейно (редко; у детей с СКВ значительно реже, чем у взрослых — в 15–20% случаев);
- эритемные высыпания на открытых участках кожи;
- дискоидные очаги (очень редко, менее 5%);
- капиллярит (обычно в остром периоде заболевания);
- геморрагические высыпания;
- сетчатое ливедо;
- волчаночная энантема;
- афтозный стоматит;
- хейлит.

**Активные кожно-слизистые симптомы** — одни из основных признаков СКВ и включены как в классификационные критерии, так и в критерии активности СКВ (уровень достоверности доказательств 5\*).

Рекомендуется **провести осмотр, пальпацию всех групп суставов**, оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли. Артрит, поражающий два или более суставов, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом, артралгией, является признаком СКВ и включен как в классификационные

критерии, так и в критерии активности СКВ (*уровень достоверности доказательств 5\**). Необходимо обследовать суставы на наличие припухлости. Следует оценить температуру кожи над коленными и голеностопными суставами, прикасаясь к ним тыльной стороной пальцев, а затем — разницу температур симметричных участков кожи. При одностороннем воспалении суставов всегда определяют разницу температуры кожи.

Необходимо **проверить объем пассивных и активных движений в суставах**.

Оценка подвижности суставов: в случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений. Оценивают симметричность движений:

- шейного отдела позвоночника: попросить забросить голову назад (разгибание в норме — 50–60°), достать подбородком до грудины (сгибание в норме — 45°), повернуть голову вправо, влево (ротация в норме 60–80°), положить голову на правое и левое плечо (боковое сгибание — 40°);
- челюстно-височных суставов: попросить открыть рот, выдвинуть вперед и назад нижнюю челюсть, произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону;
- плечевых суставов: попросить поднять руки через стороны вверх, достать правое и левое ухо через затылок, достать правую и левую лопатку противоположной кистью сзади; снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться;
- локтевых суставов: попросить положить кисти на плечи (в норме угол сгибания — не более 20°), разогнуть руку в локтевом суставе (в норме — не менее 180°), проверить пронацию и супинацию (в норме 90°);
- лучезапястных суставов: проверить тыльное сгибание (в норме — 70°), ладонное сгибание (в норме — 90°);
- мелких суставов кистей рук: попросить собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, расстегнуть и застегнуть пуговицы; в норме пальцы легко касаются ладони;
- тазобедренных суставов: проверить отведение (не менее 140°), приведение (должен коснуться бедрами и коленями груди), наружную и внутреннюю ротацию (в норме — не менее 40–45°). Проба на внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах: ребенок лежит на спине с согнутыми под углом 90° тазобедренными и коленными суставами. Держа колени вместе, поворачивают голени кнаружи: почти при всех заболеваниях тазобедренных суставов в первую очередь изменяется внутренняя ротация;
- коленных суставов: попросить согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы), сесть на колени и опустить ягодицы на пятки, разогнуть коленные суставы (угол 180°), присесть на корточки. Проверить симптом баллотации надколенника: нижние конечности сгибают в коленных суставах (обычно касание пятками ягодиц происходит без труда); максимально разгибают нижние конечности в коленных суставах в положении ребенка на спине;
- суставов стоп, голеностопных суставов: проверить тыльное сгибание (в норме — угол 45°), подошвенное разгибание (в норме — угол 20°), супинация (поворот стопы внутрь — 30°), пронация (поворот стопы кнаружи — 20°). Попросить встать на цыпочки и пройти, встать на пятки и пройти (в норме ребенок должен сделать это без затруднений). Наблюдают за асимме-

трией при перемещении лодыжек в разных направлениях. Заметное ограничение сгибания выявляют обычно без затруднений, даже при отсутствии видимой припухлости суставов.

С целью выявления боли или скованности движений рекомендуется **оценить походку пациента при ходьбе и при беге**, особое внимание при этом стоит обратить на наличие/отсутствие хромоты (*уровень достоверности доказательств 5\**). Варианты походки:

- с быстрым переносом массы тела с больной ноги на здоровую (поражение коленных, тазобедренных суставов, стоп); пациент встает на всю стопу или носок (поражение пятки);
- «утиная» — переваливающаяся (двустороннее поражение тазобедренных суставов).

Наблюдение за походкой при ходьбе и беге: хромота — важный диагностический ключ для выявления боли или скованности. Указания родителей на наличие хромоты у ребенка обычно бывают верными, даже если на момент осмотра хромоты нет.

Рекомендуется **провести обследование костной системы** (*уровень достоверности доказательств 5\**). Поражение костей — один из клинических признаков СКВ. У 10–15% пациентов развивается асептический некроз (костно-хрящевая секвестрация со вторичным остеосклерозом) эпифиза головки бедренной кости. Другие кости поражаются редко. Клинически проявляется стойкой болью и нарушением функции сустава.

Рекомендуется **провести обследование мышечной системы** — пальпация, определение мышечного тонуса и мышечной силы. Миозит, подтвержденный повышенными уровнями креатинфосфокиназы и/или с помощью электромиографии или гистологическим исследованием, отражает степень активности СКВ и включен в критерии активности СКВ (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Рекомендуется **провести пальпацию лимфатических узлов** для оценки наличия лимфаденопатии (*уровень достоверности доказательств 5\**). Лимфаденопатия развивается у 11–45% пациентов; лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотнорастительной консистенции, размером до 1,5 см.

Рекомендуется **провести обследование сердечно-сосудистой системы**: перкуссия границ и аускультация сердца и сосудов, пальпация сосудов, определение пульса и артериального давления. Поражения сердечно-сосудистой системы включены как в классификационные критерии, так и в критерии активности СКВ (*уровень достоверности доказательств 5\**). Пульс и артериальное давление определяют на симметричных участках. Пульс — в пределах нормальных значений, но может быть значительно учащен; артериальное давление — нормальное или выявляется артериальная гипертензия. Сосуды при пальпации безболезненны, шумы над аортой и отходящими от нее артериями не выслушиваются.

Рекомендуется **провести обследование дыхательной системы** (определить наличие цианоза, кровохарканья, затруднение дыхания; определить частоту дыхания; провести перкуссию и аускультацию легких) с целью оценки наличия поражений легких (часто при СКВ, до 80% случаев) — плевритов (часто, 20–30% случаев), острог волчаночного пневмонита (редко, менее 5% пациентов, зачастую при высокой активности заболевания), легочных (альвеолярных) геморрагий (редко, в 5%, но потенциально фатальное проявление), легочной гипертензии (редко), тромбозов сосудов и инфаркта легких (очень редко).

Поражения легких являются одним из признаков болезни, включены как в классификационные критерии, так и в критерии активности СКВ (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Рекомендуется провести **осмотр полости рта**, перкуторно **определить размеры печени и селезенки, провести пальпацию живота**.

Поражения желудочно-кишечного тракта отражают степень активности СКВ и включены в критерии активности заболевания [11] (*уровень достоверности доказательств 4*). Поражение желудочно-кишечного тракта развивается у 30–40% детей с СКВ. Клинически отмечаются снижение аппетита, тошнота, боли в животе, иногда диарея.

Поражение кишечника проявляется геморрагиями, инфарктами и некрозами с последующей перфорацией и развитием кишечного кровотечения или фибринозного перитонита; встречается редко, существенно ухудшает прогноз, определяет развитие волчаночного абдоминального криза.

Поражение печени характеризуется гепатомегалией, гепатитом. При сочетании СКВ с антифосфолипидным синдромом развиваются инфаркты печени, тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари).

Поражение поджелудочной железы (панкреатит) может быть следствием патологического процесса в рамках СКВ или воздействия больших доз глюкокортикостероидов.

Также появляются язвенный стоматит, глоссит, хейлит; в тяжелых случаях — пародонтоз с выпадением зубов.

Перкуторно возможно выявление увеличения размеров печени и селезенки, пальпаторно — выраженная болезненность в эпигастрии, точках проекции двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, в области края печени, по ходу кишечника.

Рекомендуется **определить наличие отеков, артериальной гипертензии, оценить диурез**. Поражения почек являются одним из признаков СКВ и включены в классификационные критерии заболевания (*уровень достоверности доказательств 5\**). Данные о поражении почек присутствуют у 50% пациентов с СКВ, у 80–90% — в течение первого года болезни. Выделяют 5 вариантов течения волчаночного нефрита:

- изолированная бессимптомная гематурия или протеинурия;
- острый нефротический синдром (может быть проявлением тромботической микроангиопатии, прогрессирования диффузного пролиферативного волчаночного нефрита, реже инфаркта почки, ассоциированного с антифосфолипидным синдромом);
- нефротический синдром, который может быть изолированным или сочетаться с нефритическим синдромом (основной причиной нефротического синдрома является диффузный пролиферативный и мезангиальный волчаночный нефрит);
- макрогематурия может быть проявлением острого нефротического синдрома, который редко наблюдается у пациентов с СКВ, а также тромбоза почечных вен (осложнение нефротического синдрома или антифосфолипидного синдрома);
- хроническая болезнь почек.

Рекомендуется провести **обследование на наличие клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (уровень достоверности доказательств 5\*)**. Для антифосфолипидного синдрома у пациентов с СКВ характерны:

- венозный, реже артериальный тромбоз;
- кожные проявления: сетчатое ливедо (участки «марморной» кожи, синяки, кровоподтеки, именуемые как «ливедо»), крупные язвы, напоминающие гангреноз-

ную пиодермию, постфлебитические язвы, пурпура, ладонная и подошвенная эритема, узелки, пустулы, поверхностные кожные некрозы, дигитальная гангрена, поверхностные тромбофлебиты, злокачественные атрофические папулезоподобные элементы, множественные геморрагии в подногтевом ложе;

- синдром Снеддона: сочетание цереброваскулярной патологии и распространенного ливедо, при этом нередко имеются элементы синдрома Рейно. Неврологическая патология проявляется преходящими нарушениями мозгового кровообращения, кризами, инсультами, иногда повторными, эпилептическими припадками, нарушениями когнитивных функций;
- поражение сердца: неинфекционный эндокардит;
- легочная гипертензия;
- ренальная дисфункция и/или артериальная гипертензия (следствие тромбоза или эмболии);
- поражение ЦНС: инсульты как следствие тромбоза или эмболии, транзиторные ишемические атаки, хорея, синдром Гийена–Барре, поперечный миелит, симптоматика, похожая на рессеянный склероз, судороги, мигрень.

### Лабораторная диагностика

#### Исследования, проводимые в целях установления диагноза

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение антинуклеарного фактора (АНФ)** для установления диагноза. Положительный тест на АНФ входит в классификационные критерии СКВ, при этом неспецифичен для СКВ, нередко бывает положительным у пациентов с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями [12] (*уровень достоверности доказательств 3*). Антинуклеарный фактор выявляется у 95% пациентов; специфичность признака невелика, поскольку он нередко бывает положительным у пациентов с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями.

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется **определение антител к Sm-антигену** для установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ [13] (*уровень достоверности доказательств 5*). Положительные антитела к Sm-антигену высокоспецифичны для СКВ, входят в классификационные критерии СКВ. Антитела к Sm-антигену выявляются у 20–50% пациентов; высокоспецифичны для СКВ.

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется **проведение реакции Кумбса** для установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ (*уровень достоверности доказательств 5*). Для СКВ характерна Кумбс-положительная гемолитическая анемия. Положительная реакция Кумбса выявляется у 30–40% пациентов, но лишь у 10–15% развивается гемолиз.

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется **проведение реакции Вассермана** для установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ (*уровень достоверности доказательств 5*).

Стойкая ложноположительная реакция Вассермана при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса входит в классификационные критерии СКВ. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии является признаком СКВ и входит в классификационные критерии СКВ. Антифосфолипидные антитела (к кардиолипину, к  $\beta_2$ -гликопротеину I, а также волчаночный антикоагулянт) обнаруживаются у 50–60% детей с СКВ и, как и ложноположительная реакция Вассермана, являются серологическими маркерами вторичного антифосфолипидного синдрома.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение антинейтрофильных цитоплазматических антител SLC70 и антител к рибонуклеопротеину** с целью оценки прогноза заболевания и определения тактики лечения [11] (*уровень достоверности доказательств 3*). Выявление данных показателей при СКВ в некоторых случаях может влиять на прогноз заболевания и тактику лечения.

Всем пациентам с СКВ не рекомендуется определение антител к цитруллинированному пептиду, так как отсутствуют научные доказательства выявления данных антител у детей с СКВ [14] (*уровень достоверности доказательств 3*). Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение скорости клубочковой фильтрации почек** по формуле Шварца для выявления поражений почек [15] (*уровень достоверности доказательств 4*). Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца свидетельствует о развитии почечной недостаточности.

Всем пациентам при подозрении на СКВ рекомендуется **определение антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену)**, для дифференциальной диагностики с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, легочным фиброзом, синдромом Шегрена (*уровень достоверности доказательств 5*). Антитела к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену), неспецифичны для СКВ; ассоциированы с лимфопенией [16], тромбоцитопенией, фотодерматитом и легочным фиброзом. Их обнаруживают у 60–80% пациентов с синдромом Шегрена [17]; характерны для заболевших подострой кожной и лекарственной волчанкой.

**Исследования, проводимые в целях установления диагноза и повторяемые перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии**

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение антител к двуспиральной ДНК** для установления диагноза. Положительные антитела к двуспиральной ДНК выявляются у 40–70% пациентов, высокоспецифичны для СКВ, входят в классификационные критерии заболевания, их уровень обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита [13] (*уровень достоверности доказательств 5*).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение антител к гистонам** для исключения лекарственно-индуцированного волчаночноподобного синдрома [18] (*уровень достоверности доказательств 5*). Антитела к гистонам выявляются у большинства пациентов детского возраста с СКВ (до 86%), ассоциированы с наличием артрита как у детей, так и у взрослых пациентов [19]. У взрослых пациентов с СКВ антитела к гистонам выявляются чаще, чем у взрослых пациентов с лекарственно-индуцированным волчаночноподобным синдромом ( $p < 0,05$ ) [20].

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **проведение клинического анализа крови** для установления диагноза и определения активности основного заболевания в соответствии с классификационными критериями СКВ (*уровень достоверности доказательств 5*).

Тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9$ /л, лимфопения  $< 1,0 \times 10^9$ /л, лейкопения  $< 4,0 \times 10^9$ /л являются признаками СКВ, входят в классификационные критерии (см. табл. 2, 3) и критерии активности заболевания (см. табл. 4, 5). Для СКВ характерны анемия с ретикулоцитозом, лейкопения ( $< 4,0 \times 10^9$ /л), лимфопения ( $< 1,5 \times 10^9$ /л) при 2 или более исследованиях, а также тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л), не связанная с приемом лекарств.

Анемия при СКВ — анемия хронического заболевания, нормохромная, нормоцитарная. При длительном персистировании — гипохромная и микроцитарная.

Тромбоцитопения развивается у 15–45% пациентов и бывает основным проявлением дебюта заболевания у 15% детей. Тромбоцитопения при СКВ у детей является следствием нарушения тромбоцитопоэза, наличия анти-тромбоцитарных антител, тромботической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитико-уремического синдрома, гемофагоцитарного синдрома, антифосфолипидного синдрома, токсического влияния лекарственных препаратов, в редких случаях — наличия антител к лиганду CD40.

Лейкопения развивается у 20–40% пациентов с СКВ. Может наблюдаться сочетание нейтропении и лимфопении. Лимфопения выявляется чаще.

Трехростковая цитопения у пациентов с СКВ может быть также следствием развития гемофагоцитарного синдрома, синдрома Эпштейна–Барр, цитомегаловирусной инфекции, реже — инфекции, связанной с вирусом простого герпеса; аплазией костного мозга, связанного с подавлением костномозгового кроветворения антителами и цитокинами; миелофиброза. Одно-, двух или трехростковая цитопения может быть нежелательным проявлением лечения иммунодепрессантами и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **проведение теста на выявление волчаночного антикоагулянта (LA1/LA2)** с целью установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ и определения состояния системы гемостаза перед назначением или коррекцией противоревматической терапии (*уровень достоверности доказательств 5*). Положительный тест на волчаночный антикоагулянт является признаком СКВ и входит в его классификационные критерии (см. табл. 2, 3). Нарушение коагуляции наблюдается у большинства пациентов с СКВ. Волчаночный антикоагулянт выявляется у 20% пациентов; у таких пациентов чаще развиваются тромботические осложнения, такие как венозные тромбозы (часто), артериальные тромбозы в области нижних конечностей, мозговых вен, в сосудах легких (реже). У пациентов с артериальным тромбозом развивается васкулит.

О гиперкоагуляции в коагулограмме свидетельствуют повышение протромбинового комплекса, сокращение международного нормализованного соотношения, тромбинового времени, частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), повышение фибриногена, D-димера. У пациентов с положительным волчаночным антикоагулянтом также возможно развитие кровотечения.

О гипокоагуляции в коагулограмме свидетельствуют снижение протромбинового комплекса, антитромбина III, фибриногена; удлинение тромбинового времени, АЧТВ, международного нормализованного соотношения.

Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, для анализа токсичности лекарственных препаратов тест на выявление волчаночного антикоагулянта проводится для определения состояния системы гемостаза.

Всем пациентам с СКВ при наличии признаков развития антифосфолипидного синдрома или инфекционных осложнений рекомендуется **определение С-реактивного белка (СРБ)** для исключения антифосфолипидного синдрома или инфекционных осложнений (*уровень достоверности доказательств 5*). Повышение СРБ нехарактерно для СКВ. Повышение СРБ может свидетельствовать о развитии антифосфолипидного синдрома (при прочих клинических и лабораторных проявлениях) и/или инфекционных осложнений.

Рекомендуется **проведение биохимического анализа крови** всем пациентам (уровень достоверности доказательств 5). Уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) > 25 мм/ч при отсутствии других причин включен в критерии активности СКВ. Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, для анализа токсичности лекарственных препаратов определяются концентрации общего белка, альбумина, железа, ионизированного кальция, альбумина, общего билирубина (прямая, непрямая фракции), глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, холестерина, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, амилазы, липазы, электролитов, триглицеридов, ферритина. Повышение показателей функции печени и/или почек, и/или поджелудочной железы может быть проявлением токсического воздействия иммунодепрессантов и/или ГИБП, повышение уровня глюкозы — стероидного диабета.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение уровня общего белка, альбумина, холестерина** для исключения нефротического синдрома [21–24] (уровень достоверности доказательств 4). Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение уровня общего билирубина и его фракций** для исключения гемолиза [25–29] (уровень достоверности доказательств 3). Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение уровня лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы** для исключения поражения печени, гепатита, и/или полимиозита [30–37] (уровень достоверности доказательств 3). Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение уровня триглицеридов, лактатдегидрогеназы, ферритина, СРБ** для исключения гемофагоцитарного синдрома и инфекционного осложнения (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия** для исключения почечной недостаточности (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение уровня амилазы, липазы** для исключения панкреатита, панкреонекроза (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **определение иммунофенотипа лимфоцитов** для исключения иммунодефицитного состояния (уровень достоверности доказательств 5). Для СКВ характерно повышение уровня В лимфоцитов. Проводится всем пациентам, в том числе получающим ГИБП и/или глюкокортикостероиды, и/или иммунодепрессанты, часто болеющим вирусными, гнойными бактериальными инфекциями, в том числе оппортунистическими.

Всем пациентам с СКВ при подозрении на волчаночный нефрит рекомендуется **определение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его компонентов (С3, С4)** для установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ [38] (уровень достоверности доказательств 2). Снижение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его компонентов (С3, С4) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита, в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита.

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется **определение ревматоидного фактора** (уровень достоверности доказательств 5), который нередко выявляется у детей с СКВ с выраженным суставным синдромом.

Всем пациентам с СКВ при клинических проявлениях поражения щитовидной железы рекомендуется

**определение Т3 и Т4 (общих и свободных), уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе** [39, 40] (уровень достоверности доказательств 3). Повышение уровня тиреотропного гормона при нормальном содержании Т4 говорит о субклиническом гипотиреозе, при сниженной концентрации Т4 — о клиническом гипотиреозе.

Всем пациентам с подозрением на СКВ с целью дифференциальной диагностики с болезнями почек, исключения других ревматических, неревматических болезней и ятрогенных осложнений рекомендуется **проведение клинического анализа мочи**, микроскопического исследования осадка мочи, суточной экскреции эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, белка (уровень достоверности доказательств 5). Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч, или эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более входят в классификационные критерии СКВ. Кроме того, почечные проявления СКВ (протеинурия, гематурия и т.д.) входят в критерии активности СКВ.

При СКВ выявляется гематурия и/или протеинурия, цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, смешанные цилиндры).

Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии клинические исследования мочи выполняются с целью оценки активности гломерулонефрита. Наличие изолированной микрогематурии может быть нежелательным явлением лечения метотрексатом.

Всем пациентам с подозрением на СКВ с фебрильной лихорадкой и/или другими клиническими проявлениями острого воспалительного ответа (сепсиса) рекомендуется **проведение прокальцитонинового теста** с целью дифференциальной диагностики (уровень достоверности доказательств 5). При остром воспалительном ответе значение будет высоким. При СКВ без инфекционных осложнений прокальцитонин тест — отрицательный.

Всем пациентам с клиническими и лабораторными признаками острого воспалительного ответа (сепсиса) рекомендуется проведение микробиологического исследования крови и мочи (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ при наличии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта **рекомендуется выполнение эзофагогастродуоденоскопии с исследованием биоптата слизистой оболочки желудка** на наличие *Helicobacter pylori* [41, 42] (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ, часто болеющим острой респираторной инфекцией, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР-органов, **рекомендуются консультации врача-оториноларинголога** для выявления очагов хронической инфекции (уровень достоверности доказательств 5\*).

**Исследования, повторяемые перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии**

Всем пациентам с СКВ перед назначением/коррекцией противоревматической терапии рекомендуется **проведение серологических исследований** для исключения микоплазменной, хламидийной и кишечной инфекций [43] (уровень достоверности доказательств 4). Определение антител классов А, М, G в крови к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* проводится пациентам, получающим глюкокортикостерои-

ды и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, а также пациентам с данными о перенесенной кишечной инфекции в течение последнего месяца, и/или клиническими проявлениями кишечной, и/или хламидийной, и/или микоплазменной инфекции. Обследование на хламидийную и микоплазменную инфекцию проводится также пациентам с очаговой и/или интерстициальной пневмонией.

Рекомендуется перед назначением/сменой иммунодепрессантов и/или ГИБП проводить **обследование** пациентов с СКВ **на наличие туберкулеза** в соответствии с клиническими рекомендациями по туберкулезу (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ, получающим противоревматическую терапию, при выявлении признаков пневмонии рекомендуется **определение уровня антител классов М и G к пневмоцистам в сыворотке крови** (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ, получающим глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП, при выявлении очаговой и/или интерстициальной пневмонии рекомендуется **проведение микроскопического исследования смывов из зева/мокроты на пневмоцисты** (уровень достоверности доказательств 5).

**Инструментальная диагностика  
Исследования, проводимые в целях установления  
диагноза и повторяемые перед назначением  
или коррекцией противоревматической терапии  
с целью выявления активности болезни,  
при контроле эффективности и безопасности  
противоревматической терапии**

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **проведение комплексного ультразвукового исследования** (УЗИ) внутренних органов [44] (уровень достоверности доказательств 4). Проводят УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов. Могут выявляться инфаркты печени и/или селезенки, признаки панкреатита, панкреонекроза, холестаза; УЗ-признаки инфаркта почки; нефрита, нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение УЗИ щитовидной железы с целью выявления поражений щитовидной железы [45] (уровень достоверности доказательств 2). При поражении щитовидной железы выявляются увеличение или уменьшение ее размеров, изменение структуры.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **проведение эхокардиографии** с целью выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [46–48] (уровень достоверности доказательств 3). Наиболее существенное влияние на тяжесть и течение СКВ оказывает наличие легочной артериальной гипертензии. УЗ-признаки миокардита выявляются у 5–15% пациентов, выпота в перикард — почти у 70%; также могут выявляться признаки эндокардита — вальвулит, вегетации на клапанах; наиболее часто поражаются митральный, аортальный и трикуспидальный клапаны с развитием недостаточности или стеноза.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **проведение электрокардиографии** (ЭКГ) для выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (уровень достоверности доказательств 5). При СКВ на ЭКГ могут выявляться изменения, характерные для ишемии миокарда; нарушения ритма сердца (полная АВ-блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахикардия).

Всем пациентам с СКВ рекомендуется **проводить оценку функции внешнего дыхания** с целью выяв-

ления поражений легких (уровень достоверности доказательств 5). При поражении легких определяется нарушение легочной вентиляции по обструктивно-рестриктивному типу. Проводится всем пациентам с поражением легких перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии.

Всем пациентам для подтверждения/исключения поражения легких при СКВ, а также для дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, туберкулезом, саркоидозом, объемными образованиями рекомендуется **проведение компьютерной томографии** (КТ) органов грудной полости (при необходимости — с внутривенным болюсным контрастированием) (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ при наличии диспептических явлений и перед назначением или коррекцией противоревматической терапии рекомендуется **проведение эзофагогастроуденоскопии с биопсией** слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (уровень достоверности доказательств 5). Могут выявляться эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Проводится всем пациентам при наличии диспептических явлений и/или длительном применении глюкокортикостероидов, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии.

Всем пациентам с СКВ с подозрением на тромботические осложнения рекомендуется **выполнение магнитно-резонансной томографии** (МРТ) или магнитно-резонансной ангиографии [49] (уровень достоверности доказательств 4). Всем пациентам с СКВ с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения рекомендуется проведение КТ/МРТ головного мозга в сосудистом режиме [50, 51] (уровень достоверности доказательств 4). При СКВ на компьютерных томограммах легких визуализируются двусторонний выпот в плевральную полость, усиление интерстициального рисунка, утолщение костальной плевры, симптом «матового стекла», инфильтративные изменения, характерные для геморрагического альвеолита.

Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии КТ/МРТ проводится всем пациентам для выявления/исключения остеомиелита, остеоонекроза, а также пациентам с артритом, выраженным болевым синдромом, нарушением функции в суставах.

Всем пациентам с подозрением на СКВ для дифференциальной диагностики с объемными образованиями, лимфопролиферативными заболеваниями, туберкулезом внутрибрюшных лимфатических узлов, гнойным воспалением в брюшной полости рекомендуется проведение КТ/МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (при необходимости — с внутривенным болюсным контрастированием) (уровень достоверности доказательств 5). Могут выявляться инфаркты печени, селезенки, почек, признаки гломерулонефрита; панкреатита/панкреонекроза, увеличение мезентериальных лимфоузлов.

Всем пациентам с подозрением на СКВ при наличии суставного синдрома и пациентам с СКВ при наличии признаков вторичного коксартроза перед назначением или коррекцией терапии рекомендуется проведение КТ/МРТ суставов с целью дифференциальной диагностики с юношеским идиопатическим артритом (уровень достовер-

ности доказательств 5). Для поражения суставов при СКВ не характерны деструктивные изменения, типичные для юношеского идиопатического артрита. При КТ/МРТ тазобедренных и/или коленных суставов может выявляться остеонекроз. Перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии КТ/МРТ проводят всем пациентам с признаками вторичного коксартроза.

Всем пациентам с СКВ с клиническими признаками воспалительных заболеваний кишечника и/или в значительной мере повышенным кальпротектином перед назначением или коррекцией терапии рекомендуется **проведение толстокишечной эндоскопии, видеоэндоскопии, биопсии** прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий, гистологическое исследование препарата слизистой оболочки различных отделов толстой кишки для определения степени активности заболевания (уровень достоверности доказательств 5).

#### **Исследования, проводимые в целях установления диагноза**

Всем пациентам с СКВ с очагами деструкции в костях, не типичными для СКВ, рекомендуется **проведение сцинтиграфии** костей для дифференциальной диагностики с новообразованиями и метастатическим поражением костей (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ с очагами деструкции в костях, не типичными для СКВ, при неоднозначных результатах сцинтиграфии костей или невозможности ее выполнения рекомендуется **проведение трепанобиопсии** для дифференциальной диагностики с новообразованиями и метастатическим поражением костей (уровень достоверности доказательств 5). Всем пациентам с СКВ с клиническими и лабораторными признаками гломерулонефрита рекомендуется проведение биопсии почек для установления типа поражения почек по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [52] (уровень досто-

верности доказательств 2). По классификации ВОЗ выделяют 6 типов поражения почек при СКВ (табл. 7).

Всем пациентам с подозрением на СКВ при наличии увеличенных лимфоузлов (периферических, внутригрудных и/или внутрибрюшных) рекомендуется проведение биопсии увеличенного лимфоузла с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биоптата для дифференциальной диагностики с гембластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга (уровень достоверности доказательств 5). Наиболее частым поражением лимфоузлов, ассоциированным с СКВ, является шейный некротизирующий лимфаденит (болезнь Кикучи), который в некоторых случаях может являться манифестацией клинических проявлений СКВ [53–56].

Всем пациентам с подозрением на СКВ для дифференциальной диагностики с гембластозами, лимфопролиферативными заболеваниями, метастатическим поражением костного мозга **рекомендуется проведение пункции костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга** (уровень достоверности доказательств 5).

#### **Иные исследования, проводимые в целях установления диагноза и повторяемые перед назначением или коррекцией противоревматической терапии с целью выявления активности болезни, при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии**

Всем пациентам с подозрением на СКВ с признаками поражения нервной системы **рекомендуется проведение консультации** врачом-неврологом для установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ. Нейропсихические поражения являются признаками заболевания и входят в классификационные

**Таблица 7.** Классификация поражения почек при системной красной волчанке Всемирной организации здравоохранения  
**Table 7.** WHO classification of kidney damage in systemic lupus erythematosus

Тип	Описание	Клинико-лабораторные проявления
I тип	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии	Отсутствуют
II тип	A Мезангиальный гломерулонефрит (ГН) с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии)	Отсутствуют
	B Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии)	Протеинурия < 1 г/сут Эритроциты 5–15 в п/зр
III тип	Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков)	Протеинурия < 2 г/сут Эритроциты 5–15 в п/зр
IV тип	Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III, с вовлечением более 50% клубочков)	Протеинурия > 2 г/сут Эритроциты > 20 в п/зр Артериальная гипертензия Почечная недостаточность
V тип	Мембранозный ГН (равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов)	Протеинурия > 3,5 г/сут Скудный мочевой осадок
VI тип	Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз)	Артериальная гипертензия Почечная недостаточность

критерии и критерии активности СКВ (*уровень достоверности доказательств 5\**). Поражение ЦНС наблюдается у большинства пациентов с СКВ:

- головная боль (95%): рецидивирующая (10–50%), мигрень (3–10%), доброкачественная внутричерепная гипертензия (2–4%);
- когнитивные дисфункции: острая спутанность сознания (10–15%); нарушение настроения — депрессия (5–9%), маниакальное состояние (0–3%); судороги (4–20%) — единичные (4–20%), эпилепсия (0–2%);
- любые цереброваскулярные проявления (4–14%): транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, церебральный васкулит, венозный тромбоз, кровоизлияние в мозг, «хроническая мультифокальная болезнь»; психоз (4–24%);
- нарушение движений: хореза, паркинсонизм; демиелинизирующий синдром (2–3%);
- асептический менингит (0–2%) — идиопатический (острый или хронический) или лекарственный; миелопатия (1–2%);
- поражение периферической нервной системы: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (синдром Гийена–Барре), хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, мононейропатия (множественная, одиночная), миастения гравис, нейропатия краниальная, полинейропатия.

Всем пациентам с подозрением на СКВ с признаками стероидного психоза рекомендуется проведение консультации врачом-психиатром для решения вопроса о назначении специфической терапии (*уровень достоверности доказательств 5\**). Рекомендуются консультации врача-гематолога, врача-онколога с целью дифференциальной диагностики с онкологическими и гематологическими заболеваниями следующим группам пациентов с подозрением на СКВ:

- пациентам с длительной лихорадкой;
- выраженной лимфаденопатией;
- оссалгиями и/или упорными артралгиями, и/или
- тяжелым общим состоянием, и/или
- гематологическими нарушениями;
- объемными образованиями, выявленными в процессе обследования;
- деструктивными изменениями в костях, не типичными для СКВ (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Всем пациентам с СКВ с объемными и деструктивными изменениями, а также с деформациями в костях, не типичными для СКВ, рекомендуется проведение консультации врачом травматологом-ортопедом (*уровень достоверности доказательств 5\**). Всем пациентам с СКВ с признаками поражения желудочно-кишечного тракта рекомендуется проведение консультации врачом-гастроэнтерологом (*уровень достоверности доказательств 5\**). Всем пациентам с СКВ перед назначением/коррекцией противоревматической терапии рекомендуется проведение консультации врачом-оториноларингологом для исключения патологий уха, носа и горла (*уровень достоверности доказательств 5\**). Перед назначением/коррекцией противоревматической терапии рекомендуется пациентам, часто болеющим острой респираторной инфекцией, патологией уха, носа и горла; пациентам с очагами хронической инфекции в ушах, носе и горле, с повышенным титром антистрептолизина-О, получающим глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты, и/или ГИБП.

Всем пациентам с СКВ с подозрением на туберкулез на всех этапах диагностики и лечения рекомендуется консультация врача-фтизиатра (*уровень достоверности дока-*

*зательств 5\**). Показаниями для консультации фтизиатра являются положительные результаты туберкулиновых проб, очаговые, инфильтративные изменения в легких. При подозрении на туберкулез костей рекомендуется также консультация врача травматолога-ортопеда.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение консультации врачом-офтальмологом для диагностики поражения органов зрения (*уровень достоверности доказательств 5\**). Поражение органа зрения развивается у 3–5% пациентов. Наиболее часто у детей с СКВ обнаруживаются так называемые хлопковые пятна — цистодные тельца — проявление васкулита сосудов сетчатки, которые локализируются в задних отделах сетчатки. Окклюзия центральной вены сетчатки, как правило, — это проявление антифосфолипидного синдрома или церебрального васкулита. Также могут развиваться тяжелый диффузный васкулит сосудов сетчатки с субретинальным и ретинальным отеком и геморрагиями; пролиферативная ретинопатия. Поражение сосудов сетчатки приводит к снижению зрения. У пациентов с СКВ могут развиваться эписклерит; склерит; иридоциклит, неврит зрительного нерва; сухой кератоконъюнктивит при вторичном синдроме Шегрена.

Всем пациентам с СКВ с признаками заболеваний эндокринной системы рекомендуется проведение консультации врачом-эндокринологом (*уровень достоверности доказательств 5\**). Наиболее часто у пациентов с СКВ поражается щитовидная железа. Антитела к тиреоглобулину выявляются у 35% пациентов с СКВ. У 10–15% развивается гипотиреозидизм. Также могут развиваться гипо- и гиперпаратиреозидизм, болезнь Аддисона, сахарный диабет первого типа, задержка полового развития, менструальная дисфункция.

Всем пациентам с СКВ с признаками заболеваний полости рта рекомендуется консультация врача-стоматолога (*уровень достоверности доказательств 5\**). Всем пациентам с СКВ на всех этапах лечения и диагностики при наличии функциональной недостаточности суставов, боли в спине, а также для решения вопроса о проведении реконструктивных операций и протезирования суставов рекомендуется консультация врача ортопеда-травматолога (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Всем пациентам с СКВ с патологией желудочно-кишечного тракта рекомендуется консультация врача-гастроэнтеролога (*уровень достоверности доказательств 5\**). Проводится всем пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии и/или колоноскопии, и/или видеоэндоскопии.

Всем пациентам с СКВ рекомендуется проведение консультаций другими специалистами для диагностики и лечения проявлений основного заболевания, сопутствующей патологии и/или осложнений (*уровень достоверности доказательств 5\**).

Критерии качества диагностики представлены в табл. 8.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

Not declared.

**Таблица 8.** Критерии качества диагностики  
**Table 8.** Criteria for the diagnostic quality

№	Критерий	Уровень достоверности
1	Выполнен клинический анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический	5
2	Выполнена коагулограмма	4
3	Выполнен клинический анализ мочи	5
4	Выполнено определение сыровоточной концентрации иммуноглобулинов G, A, M, С-реактивного белка, титра ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антител к SM-антигену, антител к кардиолипинам, $\beta_2$ -гликопротеину, антител к цитоплазме нейтрофилов	3–5
5	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, эхокардиография, электрокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансная томография брюшной полости и головного мозга	2–5
6	Исключены другие ревматические и неревматические заболевания, инфекционные, онкологические заболевания и гемобластозы	5*

**ORCID**

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

**Р. В. Денисова** <https://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538–546. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550–556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
- Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus*. 2007;16(8):550–555. doi: 10.1177/0961203307080636.
- Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):440–444.
- Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British Isles lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1354–1360. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1354::AID-ANR8>3.0.CO;2-4.
- Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, Feldman BM. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):335–341. doi: 10.1002/art.11111.
- Marks SD, Pilkington C, Woo P, Dillon MJ. The use of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index as a valid tool in assessing disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2004;43(9):1186–1189. doi: 10.1093/rheumatology/keh284.
- Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):501–507. doi: 10.1002/art.11205.
- Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty RE, et al. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1650–1654.
- Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(4):272–274. doi: 10.1136/ard.56.4.272.
- Correa JD, Branco LGA, Calderaro DC, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on oral health-related quality of life. *Lupus*. 2018;27(2):283–289. doi: 10.1177/0961203317719147.
- Roberts-Thomson PJ, Nikoloutsopoulos T, Cox S, et al. Antinuclear antibody testing in a regional immunopathology laboratory. *Immunol Cell Biol*. 2003;81(5):409–412. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.01181.x.
- Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus — cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):436–444. doi: 10.1002/art.10072.
- Avcin T, Cimaz R, Falcini F, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):608–611. doi: 10.1136/ard.61.7.608.
- Богмат Л.Ф., Никонова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова И.М. Особенности нарушений функции почек у детей с системной красной волчанкой и ювенильным идиопатическим артритом // *Здоровье ребенка*. — 2017. — Т. 12. — № 6 — 663–669. [Bogmat LF, Nikonova VV, Shevchenko NS, Bessonova IM. Features of renal dysfunction in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Child's health*. 2017;12(6):663–669. (In Russ).] doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112834.
- Lopes VAP, Lourenco DMR, Guariento A, et al. Borderline tuberculoid leprosy in childhood onset systemic lupus erythematosus patient. *Lupus*. 2015;24(13):1448–1451. doi: 10.1177/0961203315593167.
- Iwata N, Mori M, Miyamae T, et al. [Sjogren's syndrome associated with childhood-onset systemic lupus erythematosus. (In Japanese).] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2008;31(3):166–171.
- Lukic A, Lukic IK, Malcic I, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Croatia: demographic, clinical and laboratory features, and factors influencing time to diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):803–812.
- Hoffman IE, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1155–1158. doi: 10.1136/ard.2003.013417.
- Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Lekic B, et al. Importance of low serum DNase I activity and polyspecific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in propylthiouracil-induced lupus-like syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2061–2070. doi: 10.1093/rheumatology/kev243.

21. Соболева М.К., Симантовская Т.П., Соболев Н.М., и др. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 6 — С. 22–28. [Soboleva MK, Simantovskaya TP, Sobol' NM, et al. Porazhenie pochetk pri sistemnoi krasnoi volchanke u detei i podrostkov: osobennosti techeniya i iskhody. *Pediatriia*. 2012;91(6):22–28. (In Russ).]
22. Соболева М.К., Симантовская Т.П., Кольцова Е.В., др. Нефротический синдром у детей и подростков с системной красной волчанкой // *Вестник Новосибирского государственного университета*. — 2013. — Т. 11. — № 4 — С. 136–142. [Soboleva MK, Simantovskaja TP, Koltsova EV, et al. Nephrotic syndrome in kids and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya biologii, klinicheskaja meditsina*. 2013;11(4):136–142. (In Russ).]
23. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, et al. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. 2002;57(2):120–126.
24. Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(4):291–295.
25. Momen T, Madihi Y. Bullous systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in a young girl. *Oman Med J*. 2016;31(6):453–455. doi: 10.5001/omj.2016.91.
26. Gormezano NWS, Kern D, Pereira OL, et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus*. 2017; 26(4):426–430. doi: 10.1177/0961203316676379.
27. Nishihori Y, Yamauchi N, Kuribayashi K, et al. [Severe hemolysis and SIADH-like symptoms induced by vincristine in an ALL patient with liver cirrhosis. (In Japanese).] *Rinsho Ketsueki*. 2000;41(11):1231–1237.
28. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, et al. Features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(11):1736–1741. doi: 10.1002/acr.22881.
29. Lopes SR, Gormezano NW, Gomes RC, et al. Outcome of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus*. 2017;26(9):996–1001. doi: 10.1177/0961203317690616.
30. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Бессонова И.Н., и др. Биохимические маркеры функциональных нарушений печени больных системной красной волчанкой // *Здоровье ребенка*. — 2017. — Т. 12. — № 4 — С. 429–434. [Bogmat LF, Shevchenko NS, Bessonova IN, et al. Biochemical markers of the functional disorders of the liver in patients with systemic lupus erythematosus. *Child's health*. 2017;12(4):429–434. (In Russ).] doi: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107621.
31. Lee WS, Lum SH, Lim CB, et al. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int*. 2015; 9(2):292–302. doi: 10.1007/s12072-014-9558-0.
32. Adil HF, Horii KA, Hoeltzel MF. Picture of the month — a case of neonatal lupus erythematosus and associated hepatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(3):283–284. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.789a.
33. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):223–225. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02443.x.
34. Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, et al. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(8): 747–751. doi: 10.1177/0961203308100559.
35. Yeh SH, Ni YH, Jeng YM, et al. Emerging importance of autoimmune hepatitis in children in Taiwan, an endemic area for viral hepatitis. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(2):65–69. doi: 10.1016/S1875-9572(09)60035-8.
36. Usta Y, Gurakan F, Akcoren Z, Ozen S. An overlap syndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. *World J Gastroenterol*. 2007;13(19):2764–2767. doi: 10.3748/wjg.v13.i19.2764.
37. Irving KS, Sen D, Tahir H, et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus—a retrospective review of cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1171–1173. doi: 10.1093/rheumatology/kem108.
38. Batal I, Liang K, Bastacky S, et al. Prospective assessment of C4d deposits on circulating cells and renal tissues in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus*. 2012;21(1):13–26. doi: 10.1177/0961203311422093.
39. Ronchezel MV, Len CA, Spinola e Castro A, et al. Thyroid function and serum prolactin levels in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(2):165–169. doi: 10.1515/jpem.2001.14.2.165.
40. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, et al. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:55–60. doi: 10.1007/978-1-4615-4857-7\_8.
41. Yucel O. Prevention of Helicobacter pylori infection in childhood. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10348–10354. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10348.
42. Tereschenko SY, Olkhovskiy IA. [The diagnostic of chronic infection Helicobacter pylori in children. (In Russ).] *Klin Lab Diagn*. 2014;(2):48–53.
43. Loizou S, Cofiner C, Weetman AP, Walport MJ. Immunoglobulin class and IgG subclass distribution of anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and associated disorders. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(3):434–439. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05864.x.
44. Richer O, Uliński T, Lemelle I, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):174–178. doi: 10.1136/ard.2005.050070.
45. Zhang M, Li XM, Wang GS, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(9):6270–6273.
46. Zhvaniia MA, Gvenetadze TO, Didebulidze KB, Mandzhgaladze ES. Parallels in clinical, laboratory and instrumental data between systemic lupus erythematosus and infectious endocarditis in children. *Georgian Med News*. 2006;(130):80–84.
47. Sozeri B, Deveci M, Dincel N, Mir S. The early cardiovascular changes in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):471–476. doi: 10.1007/s00467-012-2342-2.
48. Anuardo P, Verdier M, Gormezano NW, et al. Subclinical pulmonary hypertension in childhood systemic lupus erythematosus associated with minor disease manifestations. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(2):234–239. doi: 10.1007/s00246-016-1504-6.
49. Belenkov IuN, Belichenko OI, Fedina ID. Detection of thrombotic vascular lesions by MR tomography. *Kardiologija*. 1987; 27(4):8–11.
50. Shahin AA, Mostafa H, Sami H, Shahin HA. Symptomatic thrombotic events among Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: special consideration for renal vein thrombosis. *Z Rheumatol*. 2003; 62(3):246–250. doi: 10.1007/s00393-003-0462-6.
51. Kuczynska-Zardzewialy A, Palasik W, Jedryka-Goral A, Czlonkowska A. [Neurological and psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. (In Polish).] *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35(5):781–792.
52. Malleson PN. The role of the renal biopsy in childhood onset systemic lupus erythematosus: a viewpoint. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(5):563–566.
53. Feder HM Jr, Liu J, Rezuze WN. Kikuchi disease in Connecticut. *J Pediatr*. 2014;164(1):196–200.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.041.
54. Lin HC, Su CY, Huang SC. Kikuchi's disease in Asian children. *Pediatrics*. 2005;115(1):e92–96. doi: 10.1542/peds.2004-0924.
55. Chuang CH, Yan DC, Chiu CH, et al. Clinical and laboratory manifestations of Kikuchi's disease in children and differences between patients with and without prolonged fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6):551–554. doi: 10.1097/01.inf.0000167246.24500.21.
56. Seo JH, Shim HS, Park JJ, et al. A clinical study of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(11):1637–1642. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.07.019.

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1854

П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова

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

## Типовые формы патологии печени у детей\*

### Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 18.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

В лекции для системы послевузовского медицинского образования анализируются причины, виды, ключевые звенья патогенеза, проявления основных типовых форм патологии печени — печеночной недостаточности, печеночной комы, желтухи, холемии, ахолии, холелитиаза и их осложнений у детей. С целью контроля усвоения лекционного материала приводятся ситуационные задачи и тестовые задания с вариантами ответов.

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, печеночная кома, желтуха, холемия, ахолия, холелитиаз.

**(Для цитирования:** Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д., Морозова О.Л. Типовые формы патологии печени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 38–53. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1854)

38

К основным типовым формам патологии печени у детей относят печеночную недостаточность, печеночную кому, желтуху, холемию, ахолию, холелитиаз [1, 2]. В детском возрасте наиболее часто диагностируются желтухи, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, хронические гепатиты (в основном вирусного генеза), циррозы печени [1–4].

В норме печень — один из основных органов, обеспечивающих гомеостаз организма (рис. 1). Повреждение печени различного характера может привести к ее недостаточности.

### ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печеночная недостаточность (ПН) характеризуется стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Различные формы патологии печени могут быть охарактеризованы согласно критериям недостаточности

функций печени (печеночная недостаточность, включая печеночную кому) и/или синдрома желтухи [1, 2].

### Виды печеночной недостаточности

По различным критериям (масштаб повреждения, происхождение, скорость возникновения, обратимость повреждений) выделяют несколько видов ПН (рис. 2).

По происхождению ПН выделяют две ее формы:

- печеночно-клеточную (син. печеночную), как результат первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции;
- шунтовую (обходную), обусловленную нарушением в печени тока крови и в связи с этим ее сбросом (минуя печень) по анастомозам (портокавальным и кавокавальным) в общий кровоток [1, 2].

По скорости возникновения и развития дифференцируют три варианта ПН:

- молниеносную, или фульминантную (развивается в течение нескольких часов);

\* При написании настоящей лекции использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные в работах [1] и [2].

Peter F. Litvitskiy, Larisa D. Maltseva, Olga L. Morozova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

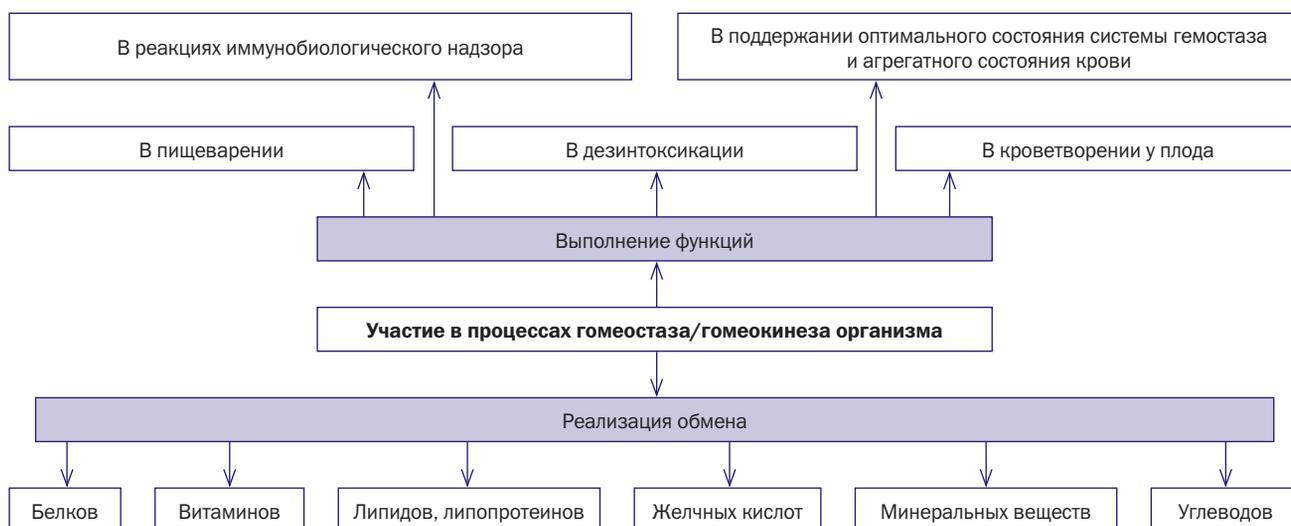
## Typical Forms of Liver Pathology in Children

This lecture for the system of postgraduate medical education analyzes causes, types, key links of pathogenesis, and manifestations of the main typical forms of liver pathology — liver failure, hepatic coma, jaundice, cholemia, acholia, cholelithiasis, and their complications in children. To control the retention of the lecture material, case problems and multiple-choice tests are given.

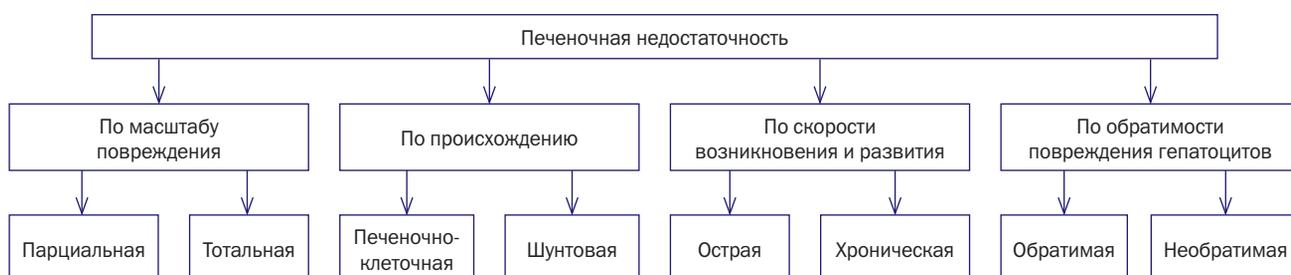
**Key words:** liver failure, hepatic coma, jaundice, cholemia, acholia, cholelithiasis.

**(For citation:** Litvitskiy Peter F., Maltseva Larisa D., Morozova Olga L. Typical Forms of Liver Pathology in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 38–53. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1854)

**Рис. 1.** Участие печени в процессах гомеостаза организма [2]  
**Fig. 1.** Liver participation in the body's homeostasis [2]



**Рис. 2.** Виды печеночной недостаточности [2]  
**Fig. 2.** Types of liver failure [2]



- острую (развивается в течение нескольких суток);
- хроническую (формируется в течение нескольких недель, месяцев или лет) [1, 2].

По обратимости повреждения гепатоцитов ПН подразделяют:

- на обратимую (наблюдается при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия);
- необратимую (прогрессирующую), развивающуюся в результате продолжающегося влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им: такая форма ПН нередко приводит к гибели пациента [1, 2].

#### Причины печеночной недостаточности

Причины развития ПН могут быть двух категорий:

- печеночными (гепатогенными, к которым относят патологические процессы и/или воздействия, прямо повреждающие клетки печени);
- внепеченочными (негепатогенными, которыми являются патологические процессы, протекающие за пределами печени, но вторично повреждающие ее).

Причины обеих категорий недостаточности приведены на рис. 3.

**Дистрофии и дегенеративные изменения в печени** наиболее часто развиваются под действием химических

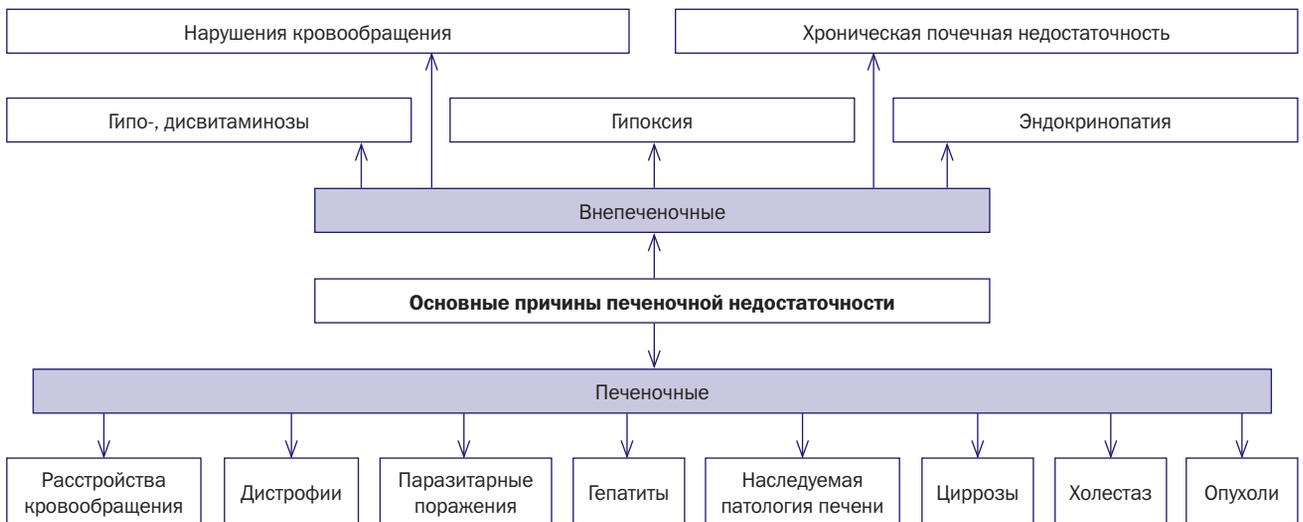
веществ: например, антибиотиков, сульфаниламидов, наркотиков; промышленных ядов (бензола, четыреххлористого углерода, метанола, нитрокрасок), бытовых ядов (этанол и других спиртов), а также вследствие отравлений грибами [1, 2, 5].

**Гепатиты** чаще всего возникают в результате вирусной инфекции или интоксикации различного происхождения.

Вирусные гепатиты — группа полиэтиологических вирусных поражений печени с различными механизмами и путями передачи возбудителей. Впервые отделить инфекционный гепатит от прочих поражений печени предложил выдающийся российский терапевт С.П. Боткин (1888). Клинико-морфологическая картина гепатита характеризуется преимущественным развитием диффузного воспалительного процесса в печеночной ткани с соответствующими астеновегетативными и общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом возможных внепеченочных поражений (артриты, узелковые периартерииты, гломерулонефриты и т.д.) [2–4].

Причиной вирусного поражения печени могут быть вирусы различных групп (например, возбудитель желтой лихорадки или герпесвирусы). Однако развитие тяжелого, клинически манифестирующего поражения печени при этих инфекциях либо непостоянно, либо возникает у пациентов с иммунодефицитами. Возбудителями такой формы

**Рис. 3.** Основные причины печеночной недостаточности [2]  
**Fig. 3.** The main causes of liver failure [2]



гепатита являются вирусы различных таксономических групп. Всех их отличает способность вызывать преимущественно специфические поражения гепатоцитов. В настоящее время выделяют 7 типов возбудителей вирусного гепатита, обозначаемых заглавными латинскими буквами (соответственно от А до G), и вирус ТTV [2–4].

Социальная значимость и экономический ущерб, наносимый вирусными гепатитами, очень высоки, что и определяет их первостепенность для здравоохранения всех стран мира. В частности, гепатитом А ежегодно заболевают более 1 млн человек, а число носителей вируса гепатита В превышает 1 млрд [3, 4, 6].

Путей передачи возбудителя два — парентеральный и энтеральный [2–4].

*Парентеральный вариант* характерен для вирусных гепатитов В, С, D, G. Он реализуется при рождении детей матерями, инфицированными вирусом гепатита В, С, D, G (антенатальный и перинатальный путь заражения детей); трансфузии крови и ее препаратов, гемодиализе, инъекциях, оперативном лечении в течение предыдущих 6 мес; половых контактах с лицом, инфицированным вирусом гепатита В, С, D; тесном бытовом контакте с членом семьи, инфицированным вирусом гепатита В, С, D, G.

*Энтеральный (фекально-оральный) путь передачи* (вирусные гепатиты А и Е) реализуется при контакте с больным за 15–60 сут до начала клинической манифестации заболевания, проживании в эпидемиологически неблагополучном районе. Свойственен также групповым заболеваниям с формированием эпидемических очагов в детских и молодежных коллективах.

**Циррозы печени** — хронически протекающие патологические процессы в печени, характеризующиеся прогрессирующим повреждением и гибелью гепатоцитов, развитием избытка соединительной ткани (фиброзом), замещающей паренхиму [2, 5]. Проявляется недостаточностью функций печени и нарушением кровотока в ней.

Наиболее частой причиной цирроза у детей служат различные заболевания гепатобилиарной системы — вирусные и аутоиммунные гепатиты, токсические поражения печени, билиарная атрезия, гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, метаболические нарушения (дефицит альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз, гликогеновая болезнь IV, семейный внутрипеченочный холестаз,

порфирии, муковисцидоз), первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, правожелудочковая сердечная недостаточность, алкогольное поражение печени. У детей может встречаться врожденный фиброз печени у детей. Основным признаком этого заболевания является более или менее распространенный портальный фиброз, чаще всего клинически проявляется портальной гипертензией [2–4].

**Нарушения кровообращения** наибольшее патогенное и клиническое значение имеют при портальной гипертензии различного происхождения — стойком повышении давления в сосудах системы воротной вены выше нормы (выше 6 мм рт. ст.) [2–4].

Наиболее частыми причинами развития внутрипеченочной портальной гипертензии являются цирроз печени, ее опухоли, шистосомоз, гемохроматоз. Портальная гипертензия надпеченочного генеза обусловлена блокадой притока крови по портальным сосудам (например, в результате сдавления, окклюзии, аневризм, тромбозов ствола воротной или селезеночной вены). Подпеченочная портальная гипертензия вызывается каким-либо препятствием оттоку крови от печени (например, при констриктивном перикардите в результате кальцификации ткани перикарда, при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней полой вены). Длительно текущая портальная гипертензия нередко приводит к дистрофии печени и ее недостаточности. Нарушения кровообращения центрального, органно-тканевого, в сосудах микроциркуляторного русла наиболее часто наблюдаются при коллапсе, шоке, коме, сепсисе, обширных ожогах [2, 5, 6].

Существует множество других причин возникновения ПН. К наиболее клинически значимым относятся [2, 5, 6]:

- наследуемые поражения печени (например, гликогеноз типа IV или гемохроматоз);
- паразитарные инфекции (например, шистосомоз, клонорхоз, описторхоз, фасциолез);
- опухоли печени;
- холестаз;
- гипоксия различного генеза (например, циркуляторная при сердечной недостаточности, тканевая при интоксикациях, субстратная при сахарном диабете);
- хроническая почечная недостаточность;
- гипо-, дисвитаминозы (например, гиповитаминозы E, D, A);

- эндокринопатии (например, гипокортицизм, патология паращитовидных желез).

### Ключевые звенья патогенеза печеночной недостаточности

Воздействие фактора, повреждающего гепатоциты, формирует разветвленную сеть взаимозависимых и взаимопотенцирующих изменений. Ведущие звенья патогенеза ПН представлены на рис. 4.

Модификация и/или деструкция плазмолеммы, других мембран и цитоскелета гепатоцитов, развитие иммунопатологических, воспалительных, свободнорадикальных процессов, активация гидролаз приводят к массивному разрушению клеток печени, выходу в интерстиций их содержимого, включая многочисленные гидролитические ферменты. Названные факторы дополнительно потенцируют воспалительные, иммунопатологические и свободнорадикальные реакции. Это, в свою очередь, делает процесс поражения печени тотальным и нарастающим по степени [2, 5].

### Проявления печеночной недостаточности

ПН характеризуется типичными расстройствами обмена веществ и функций печени [2, 6].

### Нарушения обмена веществ [2, 3, 6]

*Расстройства обмена белков* характеризуются:

- 1) нарушением синтеза альбуминов гепатоцитами, что проявляется гипоальбуминемией (обуславливающей развитие отеков, а также способствующей формированию асцита в условиях повышенного давления крови в сосудах воротной вены) и диспротеинемией;
- 2) торможением синтеза белков системы гемостаза (проконвертина, проакцелерина, фибриногена, протромбина, факторов Кристмаса и Стюарта Прауэра, антикоагулянтных белков С и S), проявляющимся гипокоагуляцией белков крови, развитием геморрагического синдрома (кровоизлияния в ткани, кровотечения);
- 3) снижением эффективности реакций дезаминирования аминокислот, что приводит к увеличению в крови и моче содержания аминокислот;
- 4) подавлением в гепатоцитах орнитинового цикла синтеза мочевины из токсичного для организма аммиака, что проявляется повышением концентрации аммиака в крови.

*Расстройства обмена липидов* проявляются:

- 1) нарушением синтеза в печеночных клетках липопротеинов низкой и очень низкой плотности (обладающих атерогенными эффектами), а также липопротеинов высокой плотности (оказывающих антиатерогенное действие), что нередко сопровождается развитием липидной дистрофии печени (жирового гепатоза);
- 2) повышением в плазме крови уровня холестерина (обладающего проатерогенным свойством).

*Расстройства обмена углеводов* характеризуются подавлением процессов гликогенеза, снижением эффективности гликогенолиза, нарушением образования глюкозы. Указанные расстройства проявляются снижением резистентности организма к нагрузке глюкозой — гипогликемией натощак и гипергликемией вскоре после приема пищи, особенно углеводной.

*Расстройства обмена витаминов.* При ПН развиваются гипо- и дисвитаминозы:

- за счет нарушения высвобождения из продуктов питания и всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, E, K;
- снижения эффективности трансформации провитаминов в витамины (например, каротина в витамин А);
- торможения образования коферментов из витаминов (например, тиаминпирофосфата из витамина В<sub>1</sub>, флавиномононуклеотида и динуклеотида из витамина В<sub>2</sub>, пиридоксаль-5-фосфата из витамина В<sub>6</sub>, коэнзима А из пантотеновой кислоты).

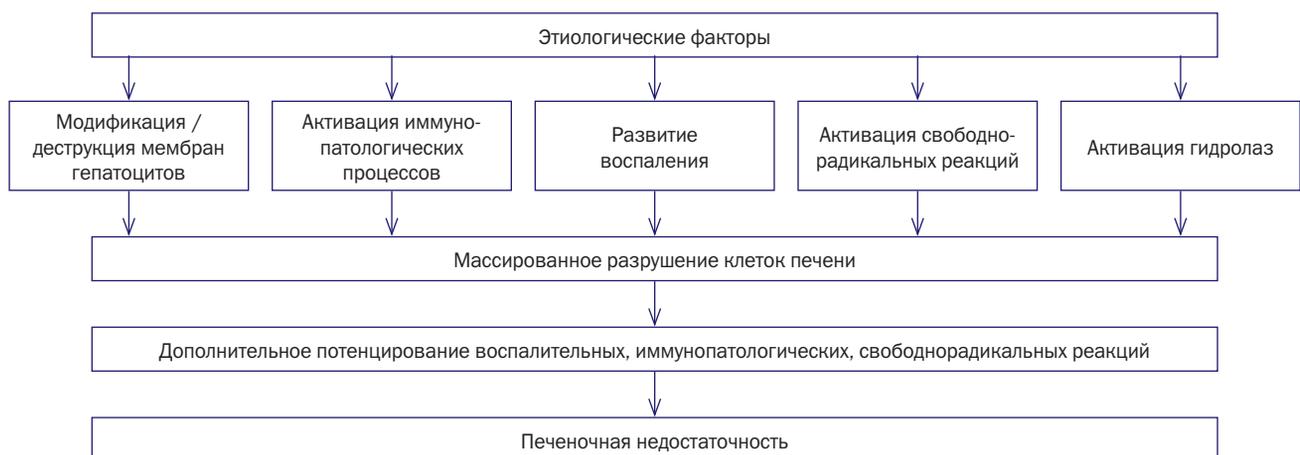
*Расстройства обмена микроэлементов*, как правило, проявляются нарушением содержания в организме таких минеральных веществ, как железо, медь, хром. Например, при наследственной патологии — гемохроматозе — в ткани печени накапливается железо, развиваются гепатомегалия и цирроз [2, 5].

### Нарушения функций печени

При ПН существенно снижается дезинтоксикационная функция печени. В результате этого в организме накапливаются:

- эндогенные токсины (образующиеся и/или накапливающиеся в кишечнике: фенолы, скатолы, аммиак, путресцин, кадаверины и патогенные продукты метаболизма — низкомолекулярные жирные кислоты, сульфатированные аминокислоты и др.);

Рис. 4. Общие звенья патогенеза печеночной недостаточности [2]  
Fig. 4. The main common links of liver failure pathogenesis [2]



- экзогенные ядовитые вещества (например, токсины грибов и микробов; ядохимикаты; лекарственные средства).

*Нарушение антимикробной функции при ПН характеризуется снижением эффективности фагоцитоза микроорганизмов клетками Купфера, транспорта иммуноглобулина класса А в желчь, где он оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие.*

*Нарушение желчеобразования и желчевыделения проявляется желтухой, холемией, ахолией, диспептическими расстройствами [2–4].*

### ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

Финалом прогрессирующей печеночной недостаточности является кома, которая характеризуется потерей сознания, подавлением или значительным снижением выраженности рефлексов и расстройствами жизнедеятельности организма (включая нарушения дыхания и кровообращения), чреватými смертью [2–4].

### Виды печеночной комы

В зависимости от причины возникновения печеночной комы выделяют две основных ее разновидности:

- *шунтовую (обходную) вследствие нарушения (вплоть до прекращения) кровотока по портальным венам, например при портальной гипертензии, в связи с чем токсические вещества (избыток продуктов нормального обмена веществ, например аммиака, фенолов или скатолов; вещества, образующиеся в результате нарушения метаболизма, например липидные перекисные соединения, ряд альдегидов; экзогенные соединения, в норме обезвреживаемые гепатоцитами, например метанол, продукты метаболизма этанола; отдельные лекарственные средства — цитостатики, гликозиды) не инактивируются в гепатоцитах и остаются в общем кровотоке. Такие вещества минуя печень по портокавальным анастомозам и, находясь в циркулирующей крови, оказывают повреждающее действие на ткани и органы;*
- *паренхиматозную (печеночно-клеточную) кому, причиной которой наиболее часто является эндогенная интоксикация организма в связи с повреждением и гибелью значительной массы печени (например, при ее травме, некрозе, удалении). В результате этого нарушаются все функции печени. Наибольшее патогенное значение при этом имеет утрата ее дезинтоксикационной функции.*

### Патогенез печеночных ком

Основные факторы патогенеза печеночных ком представлены на рис. 5.

*К числу общих ключевых звеньев патогенеза печеночных ком относят [1, 2, 6]:*

- гипогликемию: является результатом нарушения гликогенеза и гликогенолиза;
- ацидоз (метаболический, на финальных стадиях комы могут дополнительно развиваться респираторный и выделительный ацидоз);
- дисбаланс ионов в клетках, интерстициальной жидкости и в крови (в крови нарастает  $[K^+]$ , в клетках —  $[Na^+]$ ,  $[Ca^{2+}]$ ,  $[H^+]$ );
- интоксикацию организма — эндотоксинемию (особенно продуктами белкового и липидного метаболизма, а также непрямым билирубином, что обусловлено нарушением его трансформации и конъюгации с глюкуроновой кислотой);
- нарушение центральной, органно-тканевой и микрогемодинамики как следствие сердечной недостаточности, изменения тонуса артериол, развития феномена сладжа;
- полиорганную недостаточность: раньше всего и наиболее выражено нарушаются функции сердца, дыхательного и сердечно-сосудистого центров. Последнее может привести к смешанной гипоксии, прекращению сердечной деятельности, дыхания и смерти пациента.

### ЖЕЛТУХА

Многие формы патологии печени начинаются и/или сопровождаются желтухой.

Желтуха характеризуется избыточным содержанием в крови и интерстициальной жидкости компонентов желчи (включая желчные пигменты), а также желтушным окрашиванием кожи, слизистых оболочек и мочи [1, 2].

Развитие желтухи обусловлено расстройствами желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Эти расстройства могут характеризоваться развитием синдрома холемии, холестаза, ахолии, желчнокаменной болезни [1–4].

Все виды желтух объединены одним признаком — гипербилирубинемией. Именно от нее зависит яркость окраски кожи и слизистых оболочек: от светло-лимонной до оранжево-желтой, зеленой или оливково-желтой (пожелтение кожи и склер начинается при концентрации билирубина более 26 ммоль/л) [2–4].

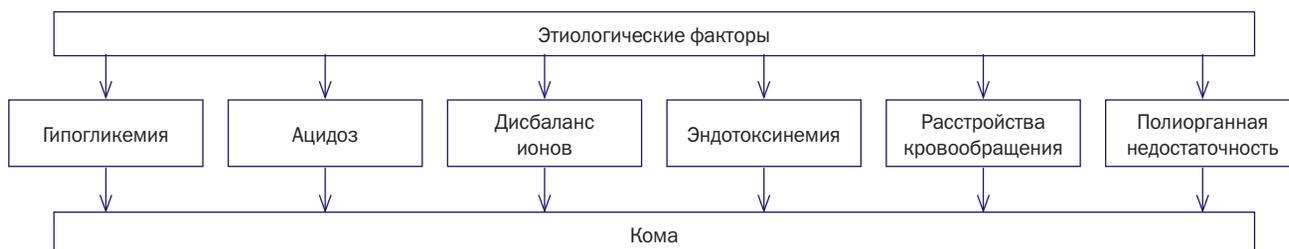
Метаболизм билирубина представлен на рис. 6.

### Виды желтух

*По этиопатогенезу дифференцируют механическую, паренхиматозную и гемолитическую желтухи [2–4].*

Нарушения обмена желчных пигментов наблюдаются при расстройствах функций гепатоцитов (развивается паренхиматозная желтуха), внепеченочных формах патологии (например, при выраженном гемолизе эритроцитов возникает гемолитическая желтуха), а также при нарушениях оттока желчи от печени (развивается механическая желтуха).

**Рис. 5.** Основные факторы патогенеза печеночных коматозных состояний [2]  
**Fig. 5.** The main factors of hepatic coma pathogenesis [2]



В общем виде выделяют две группы желтух — печеночные и внепеченочные (рис. 7) [1–3]:

- печеночные желтухи (печеночно-клеточные, паренхиматозные и энзимопатические) возникают при первичном повреждении гепатоцитов;
- непеченочные желтухи первично не связаны с повреждением гепатоцитов; к ним относят гемолитические (надпеченочные) и механические (подпеченочные) желтухи [1, 4, 6].

### Печеночно-клеточные желтухи

Причинами их могут быть инфекционные и неинфекционные факторы [2–4].

К *инфекционным причинам* относят вирусы, бактерии, плазмодии, к *неинфекционным* — органические и неорганические гепатотоксические вещества (например, четыреххлористый углерод, этанол, парацетамол и др.), гепатотропные иммуноглобулины, гепатотоксические лимфоциты и макрофаги, новообразования.

Печеночная желтуха новорожденных может возникать вследствие нарушения функциональной дифференцировки печени. Развивающаяся при этом гипербилирубинемия временна и умеренно выражена. Это состояние нередко наблюдается у недоношенных детей [2–4].

Характер и выраженность нарушений функций при печеночно-клеточных желтухах зависят от степени альтерации и массы поврежденных гепатоцитов. В значительной части случаев повреждение, начинаясь с изменения структуры клеточных мембран и/или подавления активности ферментов, нарастает и может завершиться деструкцией печеночных клеток [2, 3, 5]. В любом случае при повреждении паренхимы печени происходят расстройства желчеобразования и желчевыведения.

Характер расстройств и степень их выраженности на разных этапах (стадиях) патологического процесса (следовательно — выраженности желтухи) различны.

### Стадии печеночно-клеточной желтухи [2–4]

1. Первая стадия (преджелтушная; рис. 8) характеризуется повреждением и снижением активности ферментов, разрушающих уробилиноген [2, 5, 6]. Проявляется эта стадия:

- уробилиногемией и уробилиногенурией;
- альтерацией мембран гепатоцитов, повышением их проницаемости и выходом в интерстиций и кровь компонентов цитоплазмы (характеризуется ферментемией, когда в крови увеличивается активность трансаминаз — АЛТ и АСТ, а также других печеночных ферментов, и гиперкалиемией вследствие повреждения большого числа гепатоцитов);
- снижением активности глюкуронилтрансферазы (проявляется уменьшением образования прямого билирубина и, как следствие, содержания стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах).

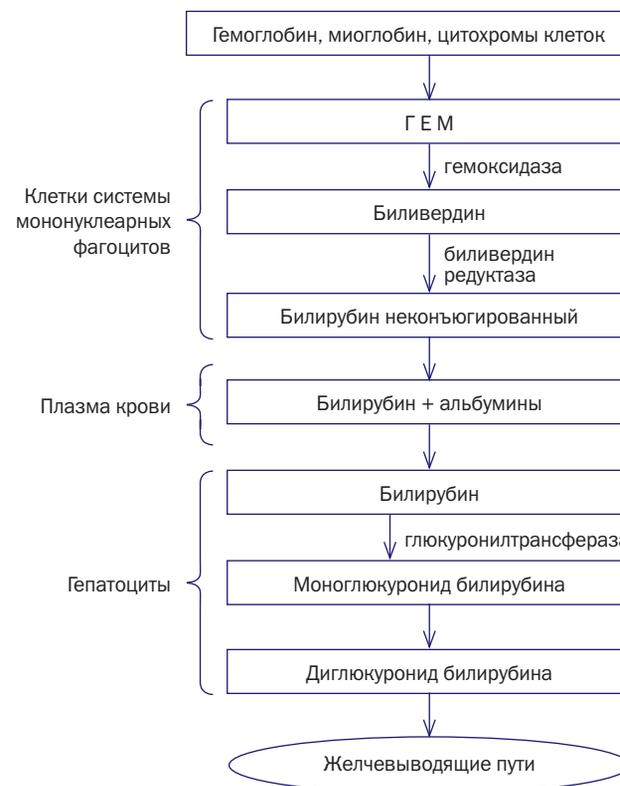
Рис. 7. Виды желтух по происхождению [1, 2]

Fig. 7. Types of jaundice by origin [1, 2]



Рис. 6. Основные этапы метаболизма билирубина [1, 2]

Fig. 6. The main stages of bilirubin metabolism [1, 2]

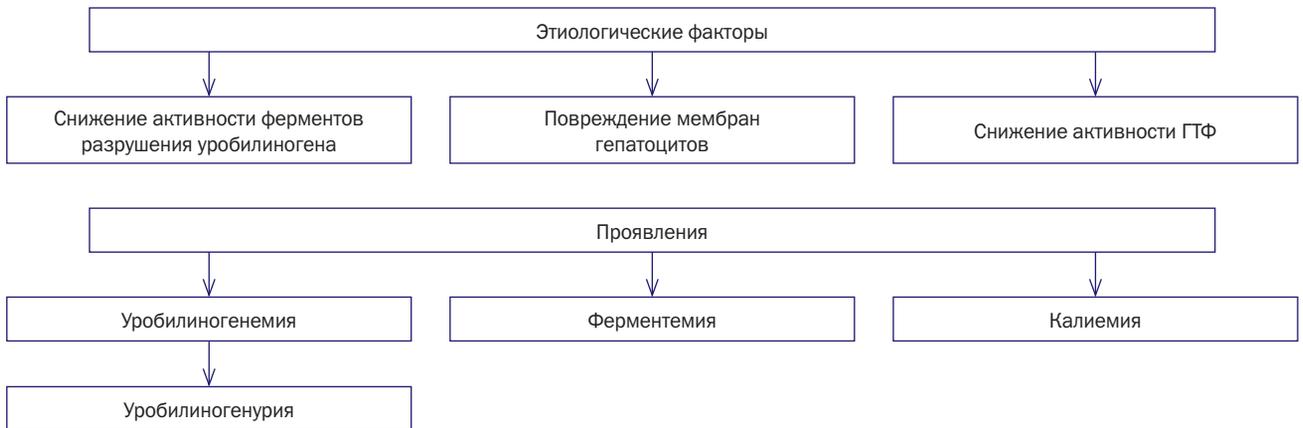


2. Вторая стадия (желтушная; рис. 9) характеризуется дальнейшим усугублением альтерации гепатоцитов и их ферментов [1, 5, 6], что приводит к нарушению работы «билирубинового конвейера» (цитоплазматический белок гепатоцитов — лигандин и глюкуронилтрансфераза). Лигандин способствует транспорту желчных пигментов из региона гепатоцита, обращенного к кровеносному капилляру, в регион, прилежащий к желчному капилляру. Расстройство этого механизма в совокупности с повреждением мембран клеток обуславливает нарушение однонаправленного транспорта билирубина. Проявляется вторая стадия печеночно-клеточной желтухи выходом прямого билирубина в кровь и развитием билирубинемии, фильтрацией прямого билирубина почками и его экскрецией с мочой, попаданием компонентов желчи в кровь и развитием холемии [1, 2, 4].

3. Третья стадия (рис. 10) характеризуется [2, 4, 6]:

- прогрессирующим снижением активности глюкуронилтрансферазы гепатоцитов, что приводит к

**Рис. 8.** Основные звенья патогенеза и проявления первой стадии печеночно-клеточной желтухи [1, 2]  
**Fig. 8.** The main links of pathogenesis and manifestations of the first stage of hepatocellular jaundice [1, 2]



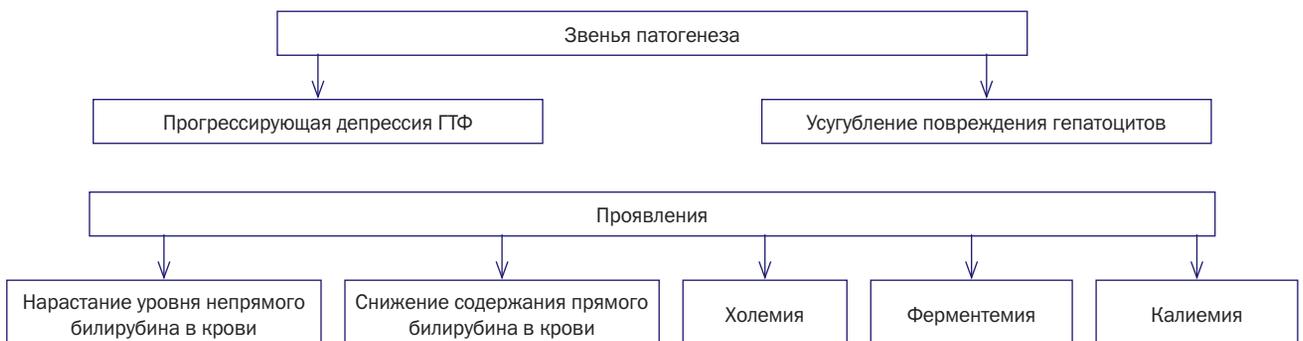
Примечание. ГТФ — глюкуронилтрансфераза.  
 Note. ГТФ — glucuronyltransferase.

**Рис. 9.** Основные звенья патогенеза и проявления второй стадии печеночно-клеточной желтухи [1, 2]  
**Fig. 9.** The main links of pathogenesis and manifestations of the second stage of hepatocellular jaundice [1, 2]



Примечание. ГТФ — глюкуронилтрансфераза.  
 Note. ГТФ — glucuronyltransferase.

**Рис. 10.** Основные звенья патогенеза и проявления третьей стадии печеночно-клеточной желтухи [1, 2]  
**Fig. 10.** The main links of pathogenesis and manifestations of the third stage of hepatocellular jaundice [1, 2]



Примечание. ГТФ — глюкуронилтрансфераза.  
 Note. ГТФ — glucuronyltransferase.

нарушению трансмембранного переноса конъюгированного билирубина в гепатоциты и торможению процесса глюкуронизации билирубина (проявляется нарастанием уровня непрямого билирубина в крови; уменьшением содержания в крови прямого билирубина вследствие подавления реакции глюкуронизации и снижением в этой связи концентрации стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах; уменьшением содержания уробилиногена вплоть до полного исчезновения в крови и, как результат, в моче, что является следствием малого поступления прямого билирубина в желчевыводящие пути и кишечник);

- усугублением повреждения структур и ферментов гепатоцитов, что проявляется нарастанием холемии, сохранением степени ферментемии и гиперкалиемии, прогрессированием печеночной недостаточности, чреватой развитием комы.

### Энзимопатические желтухи

Выделяют две группы энзимопатических желтух — наследуемые (первичные) и приобретенные (вторичные) [1, 2].

#### Наследуемые (первичные) энзимопатические желтухи

Первичные энзимопатии гепатоцитов развиваются при генных дефектах их ферментов и некоторых белков, обеспечивающих метаболизм пигментного обмена в них. Первичные (наследуемые) желтухи характерны именно для детей, так как проявляют себя уже в раннем возрасте или в период новорожденности [2, 3, 6]. К таким наследуемым желтухам относят:

- 1) синдром Криглера–Найяра: наследуется по аутосомно-рецессивному типу; патогенетической основой его развития является недостаточное образование билирубинглюкуронида (прямого билирубина) из непрямого билирубина вследствие выраженной недостаточности фермента глюкоронилтрансферазы. У детей этот синдром проявляется наследуемой негемолитической желтухой; при тяжелых формах развиваются пораже-

ния головного мозга по типу ядерной желтухи. Дети часто погибают в первые месяцы и годы жизни. При выживании детей повышенный уровень билирубина сохраняется на всю жизнь [1, 2, 6];

- 2) синдром Жильбера: наследуется по аутосомно-доминантному типу и также относится к наследуемой семейной негемолитической желтухе (аналогично синдрому Криглера–Найяра) [1, 2, 6]. При синдроме Жильбера наблюдается снижение активности глюкоронилтрансферазы I примерно на 25%, в связи с чем этому типу свойственны более легкая форма течения с отсроченным временем дебюта (чаще манифестирует в возрасте 15–25 лет), без тяжелого поражения головного мозга в форме ядерной желтухи. В патогенезе имеет место нарушение захвата билирубина печеночной клеткой;
- 3) синдром Дабина–Джонсона представляет собой наследственный пигментный гепатоз [2, 4, 6], обусловленный нарушением транспорта билирубина из гепатоцитов в желчь вследствие мутации гена белка, отвечающего за гепатобилиарный перенос билирубина;
- 4) синдром Ротора сходен по патогенезу с синдромом Дабина–Джонсона, но в отличие от него сопровождается экскрецией копропорфина (промежуточный продукт обмена гема и билирубина) с мочой [1, 2, 6]. Основные проявления наследуемых желтух представлены на рис. 11.

#### Приобретенные (вторичные) энзимопатические желтухи

Приобретенные (вторичные) нарушения свойств ферментов, участвующих в метаболизме желчных пигментов и синтезе компонентов мембран гепатоцитов, развиваются вследствие интоксикации организма, особенно гепатотропными ядами (например, этанолом или четыреххлористым углеродом), некоторыми лекарственными средствами (например, парацетамолом, левомецетином), веществами для холецистографии, а также в связи с инфекционными поражениями печени (например, вирусами, бактериями, их эндо- и экзотоксинами), поврежде-

Рис. 11. Наиболее частые виды энзимопатических желтух [1, 2]  
Fig. 11. The most common types of enzyme jaundice [1, 2]



ниями гепатоцитов антителами, цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами.

**Внепеченочные желтухи:** к ним относят гемолитическую и механическую желтухи [2, 4, 6].

1. Гемолитическая желтуха (причины и проявления гемолитических желтух представлены на рис. 12). К группе гемолитических желтух относят желтуху новорожденных. Выделяют две разновидности желтухи новорожденных — физиологическую и патологическую [1–3].

— *Физиологическая желтуха (icterus neonatorum)*

Физиологическая желтуха наблюдается у 30–50% детей [2–4]. Характеризуется разрушением эмбриональных эритроцитов у здоровых новорожденных, появляется на 2–5-й день жизни ребенка и исчезает на 7–10-й. Механизмы развития желтухи заключаются в том, что новорожденный ребенок продуцирует непрямого билирубин в 3 раза больше, чем взрослый человек (за счет распада эмбриональных эритроцитов). Однако гепатоциты печени новорожденного не способны полностью связывать его из-за недостатка фермента, обеспечивающего конъюгацию пигмента. Такая физиологическая желтуха отражает временно сниженную способность печени детей в образовании билирубина [1, 2, 6].

— *Патологическая желтуха*

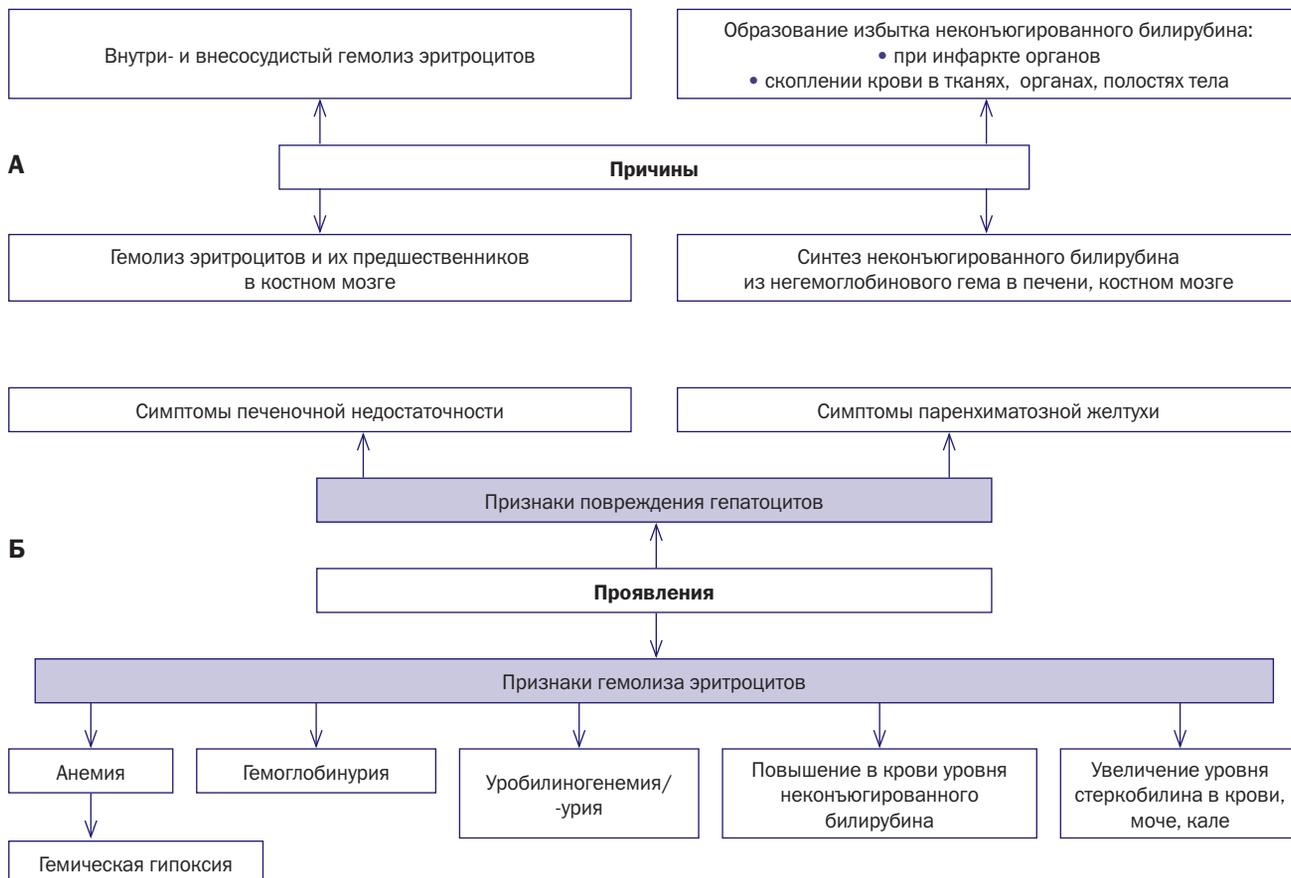
Патологическая форма желтухи проявляется гемолитической болезнью новорожденных при резус-конфликтной беременности [2–4]: в организме резус-отрицательной матери образуются антитела против резус-положительных эритроцитов плода. Возникает иммуно-

генный гемолиз, который в период новорожденности может сопровождаться желтухой с увеличением в крови уровня непрямого — очень токсичного — билирубина, вызывающего значительные нарушения функций нейронов центральной нервной системы [1, 2, 6]. В этих условиях может развиваться ядерная желтуха. Ядерная желтуха новорожденных патоморфологически характеризуется желтым билирубиновым прокрашиванием ядер ствола мозга и мозжечка. Этот термин используют одинаково часто для описания как ранних, так и отдаленных проявлений билирубиновой энцефалопатии. При билирубиновой энцефалопатии наблюдаются нарушения деятельности центральной нервной системы, вызванные токсическим действием билирубина на базальные ганглии и различные ядра мозга. При этом нарушается физическое и интеллектуальное развитие ребенка, в дальнейшем у него может развиваться слабоумие [1, 2, 5].

В генезе гипербилирубинемии имеет значение не только активный гемолиз эритроцитов, но и способность печени конъюгировать билирубин. При незрелости конъюгационных систем печени и быстро прогрессирующем гемолизе эритроцитов билирубин может достигать высоких цифр, поражая все органы и системы (печень, почки, легкие, сердце), но большую опасность имеет повреждение головного мозга — серого вещества коры и подкорковых ядер (гиппокампа, миндалин мозжечка, ядер зрительного бугра, дна IV желудочка, ядер оливы, зубчатого ядра и др.), обуславливающее развитие ядерной желтухи [1, 2, 4]. Высокий уровень свободного неконъюгированного билирубина в сыворотке крови обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический

**Рис. 12.** Основные причины (А) и проявления (Б) надпеченочных (гемолитических) желтух [1, 2]

**Fig. 12.** The main causes (A) and manifestations (B) of cythemolytic (hemolytic) icterus [1, 2]



барьер с дальнейшим накоплением в центральной нервной системе и последующим проявлением токсического действия. Повышают токсичность неконъюгированного билирубина такие факторы, как гипоксия, ацидоз, гипогликемия, гипоальбуминемия, охлаждение, инфекции, а также поступление в организм веществ, конкурирующих с билирубином за места для прочного связывания на альбумине (например, незэтерифицированные жирные кислоты, ряд лекарственных препаратов — сульфаниламиды, анальгетики, противовоспалительные средства и др.) [1, 2, 6]. До 30% доношенных новорожденных развивают ядерную желтуху при показателе билирубина 428–496 мкмоль/л и до 70% — при 518–684 мкмоль/л; для недоношенных детей III–IV степени критической становится отметка ~171 мкмоль/л. Патологическому процессу способствуют высокое содержание ганглиозидов и сфингомиелина, к которым неконъюгированный билирубин имеет большое сродство; сниженная способность выведения из цереброспинальной жидкости билирубина; повышенная проницаемость стенок капилляров; отсутствие специфического белка, связывающего в цитоплазме гепатоцита билирубин, — лигандин; низкая активность билирубиноксигеназной системы, обеспечивающей нетоксичность желчного пигмента. Разрушительное действие неконъюгированного билирубина связано с гибелью клеток, демиелинизацией периферических нервных волокон нейронов, некротическими изменениями в почках, кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках; другие органы менее подвержены токсическому влиянию непрямого билирубина. Токсичность неконъюгированного билирубина проявляется в случае, когда он не связан с альбумином плазмы крови и потому легко проникает за пределы кровяного русла. Достаточная обеспеченность альбумином предупреждает поражение мозга, которое может развиваться при уровне билирубина, значительно превышающем критический [2–4].

Клинически гемолитическая болезнь проявляется отечным, желтушным и анемическим вариантом болезни у новорожденного либо внутриутробной смертью плода [3, 4, 6].

У детей имеются некоторые особенности функций желчеобразования, желчеотделения и желчевыделения, что влияет на тяжесть состояния и симптоматику при желтухе [3, 4, 6]. Процесс образования желчи у детей

протекает менее интенсивно. Детская желчь отличается по своему составу от желчи взрослого человека: она содержит больше слизи, воды, желчных пигментов, меньше — желчных кислот, холестерина и солей. Таурохолевая кислота образуется в печени как соединение холевой кислоты и таурина и поэтому относится к так называемым парным кислотам. Кроме таурина холевая кислота также конъюгирует с глицином, в результате чего возникает другая парная кислота — гликохолевая. В детской желчи преобладает содержание таурохолевой кислоты над гликохолевой, что имеет существенное значение, так как таурохолевая кислота обладает меньшей токсичностью и более сильным антисептическим действием. В связи с меньшей токсичностью таурохолевой кислоты, содержащейся в желче ребенка, клинические проявления синдрома холемии у детей менее выражены [2, 3, 6].

2. Механическая желтуха (подпеченочная, застойная, обтурационная) возникает вследствие стойкого нарушения выведения желчи по желчным капиллярам (что приводит к внутрипеченочному холестазу), желчным протокам и из желчного пузыря. Две последние группы причин вначале приводят к внепеченочному (подпеченочному) холестазу, а при хроническом действии — и к внутрипеченочному [1, 2, 6].

Наиболее частыми факторами, приводящими к внутрипеченочному и внепеченочному холестазу, являются [1, 2]:

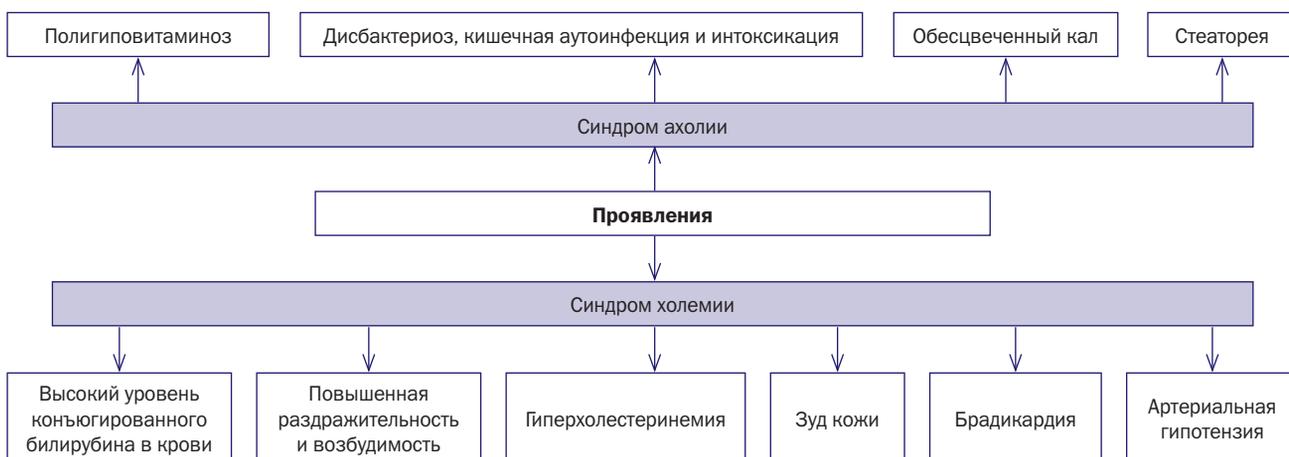
- закрывающие желчевыводящие пути изнутри (например, конкременты, опухоли, паразиты, гранулематозная ткань при билиарном циррозе);
- сдавливающие желчные пути снаружи (например, новообразования головки поджелудочной железы или большого дуоденального сосочка; рубцовые изменения ткани вокруг желчевыводящих путей; увеличенные лимфоузлы);
- нарушающие тонус и снижающие моторику стенок желчевыводящих путей (дискинезии).

Указанные и другие факторы обуславливают повышение давления в желчных капиллярах, перерастяжение (вплоть до микроразрывов) и повышение проницаемости стенок желчеотводящих путей, диффузию компонентов желчи в кровь. При этом развивается билиарный гепатит [1, 2, 4].

Механическая желтуха у детей часто возникает при дисфункции желчевыводящей системы и желчнокаменной болезни.

**Рис. 13.** Основные проявления подпеченочных (механических) желтух [1, 2]

**Fig. 13.** The main manifestations of obstructive (post-hepatic) jaundice [1, 2]



У новорожденных причиной механической желтухи может стать атрезия желчных путей — тяжелый порок развития, который может быть связан с перенесенными заболеваниями билиарной системы внутриутробно. Ребенок рождается с желтухой, или она появляется в первые дни, интенсивно нарастая: кал обесцвечен, моча темная, затем увеличиваются печень и селезенка, появляется расширение венозной сети на животе, печень становится очень плотной [1, 3, 4].

Для механической желтухи характерно развитие холемии и ахолии (рис. 13) [1, 2, 6].

#### *Синдром холемии («желчекровие»)*

Холемия — комплекс расстройств, обусловленных появлением в крови компонентов желчи, главным образом желчных кислот (гликохолевой, таурохолевой и др.), прямого билирубина и холестерина [2–4].

Признаки холемии [1, 6]:

- высокая концентрация конъюгированного билирубина в крови (с развитием желтухи) и, как следствие, в моче (в сочетании с желчными кислотами), что придает моче темный цвет;
- гиперхолестеринемия: избыток холестерина поглощается макрофагами и накапливается в виде ксантом (в коже кистей, предплечий, стоп) и/или ксантелазм (в коже вокруг глаз);
- зуд кожи вследствие раздражения желчными кислотами нервных окончаний;
- артериальная гипотензия в результате снижения базального тонуса гладкомышечных клеток артериол, адренореактивных свойств рецепторов сосудов и сердца, повышения тонуса бульбарных ядер блуждающего нерва под действием жирных кислот;
- брадикардия: развивается вследствие прямого тормозного влияния желчных кислот на клетки синусно-предсердного узла;
- повышенная раздражительность и возбудимость пациентов в результате снижения активности тормозных нейронов коры больших полушарий под действием компонентов желчи;
- депрессия, нарушение сна и бодрствования, повышенная утомляемость (развивается при хронической холемии).

#### *Синдром ахолии*

Ахолия — состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления желчи в кишечник, сочетающееся с нарушением полостного и мембранного пищеварения [1, 2].

Признаки ахолии [1, 6]:

- стеаторея — потеря организмом жиров с экскрементами в результате нарушения эмульгирования, переваривания и усвоения жира в кишечнике в связи с дефицитом желчи;
- дисбактериоз;
- кишечная аутоинфекция и интоксикация: как и при дисбактериозе, отсутствует бактерицидное и бактериостатическое действие желчи, что активизирует процессы гниения и брожения в кишечнике и обуславливает развитие метеоризма;
- полигиповитаминоз (в основном за счет дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е, К). Дефицит указанных витаминов приводит к нарушению сумеречного зрения, деминерализации костей с развитием остеопороза и переломов, снижению эффектив-

ности системы антиоксидантной защиты тканей, развитию геморрагического синдрома;

- обесцвеченный кал вследствие уменьшения или отсутствия желчи в кишечнике.

#### *Дисфункция желчевыводящей системы*

Дисфункция желчевыводящей системы у детей занимает 2-е место среди болезней желудочно-кишечного тракта. Частота возникновения гипомоторных дискинезий желчного пузыря у детей варьирует от 40 до 99% [2, 3, 6].

Наиболее частыми причинами формирования у детей дисфункции желчевыводящей системы, в частности билиарного тракта, являются общий невроз, дизэнцефальный вегетативный криз, вирусный гепатит, инфекции, интоксикации. Холецистэктомия является пусковым фактором дисфункции сфинктера Одди. При удалении желчного пузыря нарушаются депонирование желчи и регуляция моторики сфинктера Одди [2, 3, 6]. Свободное, постоянное выделение желчи в двенадцатиперстную кишку провоцирует развитие дуоденита, повышение частоты дуоденогастральных рефлюксов, стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта. Дискинезии двенадцатиперстной кишки, особенно по гипертоническому типу, часто вызывают спастическое сокращение сфинктера Одди, препятствуя нормальному оттоку желчи [1, 3, 6].

Симптоматика дисфункции желчевыводящей системы включает утомляемость, раздражительность, плаксивость, снижение работоспособности у школьников, а в зависимости от типа личности ребенка — двигательную расторможенность или, напротив, гиподинамию. Ребенка беспокоят чувство тяжести в эпигастральной области, тошнота, рвота, отрыжка, горечь во рту, изменение частоты стула, потливость, сердцебиение и другие нарушения, свойственные несвоевременному выделению желчи в двенадцатиперстную кишку.

Функциональные нарушения билиарного тракта детей тесно взаимосвязаны с вегетативными дисфункциями, вследствие чего манифестируют в дошкольном возрасте, прогрессируют в раннем школьном периоде, а в возрасте старше 10 лет приобретают стабильную форму болезни [3, 4, 6].

#### *Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)*

В развитии холелитиаза у детей важное значение придается наследственным факторам — врожденному нарушению обмена фосфолипидов, снижению активности лецитин-холестерил-ацетилтрансфераз, дефекту липопротеина, где главная роль принадлежит генам и белкам-транспортёрам (участие во внутрипеченочной экскреции желчи в каналы), а также генам, детерминирующим липидный состав крови и желчи (антигены гистосовместимости I класса — В12 и В18) [3, 4, 6].

В развитии холелитиаза велика роль аномалий развития желчевыводящей системы, приводящих к застою желчи не только в пузыре, но и во внутрипеченочных желчных ходах. Формирование камней обусловлено также особенностями питания детей (употребление жиров, легкоусвояемых белков и углеводов; дефицит витаминов, свежих овощей и фруктов). Снижение детоксикационной функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта приводит к метаболическим и структурным повреждениям клеточных органов, гепатоцитов и печени в целом. Желчь приобретает литогенные свойства, в связи с чем возможен как врожденный, так и приобретенный характер камнеобразования. Другими факторами образования камней

у детей являются гиподинамия с нарушением внешнесекреторной функции печени, пассажа желчи и гипотонией желчного пузыря, невротизирующие условия школьной программы, а также детский алкоголизм, активное/пассивное курение, токсикомании. В патогенезе желчнокаменной болезни у детей существенную роль играет изменение соотношения желчных кислот и других компонентов желчи. В механизме образования холестериновых желчных камней ведущее значение имеет нарушение циркуляции холестерина, желчных кислот, гиперсекреция мукоидных субстанций, снижение эвакуаторной функции желчного пузыря. При пигментном литогенезе основное значение имеет высокая концентрация неконъюгированного билирубина в желчи. Формированию пигментных камней в детском возрасте способствует постепенное накопление в желчи меди и железа: оба микроэлемента образуют прочные соединения с высокомолекулярными белками и свободным билирубином желчи. Черные конкременты встречаются при гемолитических желтухах, тиреотоксикозах, коричневые — при вторичном инфицировании желчных путей [3, 4, 6].

Диспепсическая форма — наиболее частый клинический вариант желчнокаменной болезни в детском возрасте, при этом клиническая картина не имеет характерных для взрослых пациентов симптомов, наблюдающихся при обострении калькулезного холецистита желчнокаменной болезни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология*. — М.: ГЭОТАР-Мед; 2012. — Т. 2. — С. 257–274. [Litvitsky PF. *Pathophysiology*. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Med; 2012. pp. 257–274 (In Russ).]
2. Литвицкий П.Ф. *Клиническая патофизиология*. — М.; 2015. — С. 213–240. [Litvitsky PF. *Klinicheskaya pathophysiology*. Moscow; 2015. pp. 213–240. (In Russ).]
3. *Педиатрия. Национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — Т. 1. — С. 823–835. [Pediatriya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 1. pp. 823–835. (In Russ).]
4. *Педиатрия. Национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — Т. 2. — С. 570–584. [Pediatriya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2. pp. 570–584. (In Russ).]
5. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Пер. с англ / Под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. — М.:

Следует обратить внимание, что пожизненную профилактику гиперлипидемии, гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии и ожирения обеспечивает естественное вскармливание ребенка [4, 6]: в женском молоке много таурина, улучшающего всасывание липидов, повышающего секрецию желчных кислот, снижающего скорость секреции холестерина, обладающего протективным эффектом в отношении образования холестериновых камней.

#### 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

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

Л. Д. Мальцева <http://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

О. Л. Морозова <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Логосфера; 2016. — Т.2. — С. 945–1011. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 2. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 945–1011. (In Russ).]

6. Мальцева Л.Д., Дьячкова С.Я., Карпова Е.Л. *Патология. Учебник для фармацевтических факультетов*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 422–434. [Maltseva LD, Diachkova SYa, Karpova EL. *Patologiya. Uchebnik dlya farmatsevticheskikh fakultetov*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. pp. 422–434. (In Russ).]

7. Литвицкий П.Ф. *Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии (профессиональные задачи и тестовые задания)*. — М.: Практическая медицина; 2015. — С. 302–313. [Litvitsky PF. *Algorithmy obrazovatel'nykh modulei po klinicheskoi patofiziologii (professional'nye zadachi i testovye zadaniya)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. pp. 302–312. (In Russ).]

#### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ [7]

##### ЗАДАЧА 1

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
АЛТ	Активность увеличена	-	-
АСТ	Активность увеличена	-	-
Билирубин общий	1,5 мг%	-	-
Билирубин прямой	0,5 мг%	Следы	-
Уробилиноген(ин)	Обнаружен	Обнаружен	-
Стеркобилиноген(ин)	Норма	Норма	Норма
Желчные кислоты	Нет	Нет	Нет

Примечание. К задачам 1–3: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

**ЗАДАЧА 2**

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
АЛТ	Активность увеличена	-	-
АСТ	Активность увеличена	-	-
Билирубин общий	2,4 мг%	-	-
Билирубин прямой	1,4 мг%	Обнаружен	-
Уробилиноген(ин)	Следы	Следы	-
Стеркобилиноген(ин)	Следы	Следы	Значительно уменьшен
Желчные кислоты	Обнаружены	Обнаружены	Нет

**ЗАДАЧА 3**

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
АЛТ	Норма	-	-
АСТ	Норма	-	-
Билирубин общий	2,4 мг%	-	-
Билирубин прямой	1,4 мг%	Обнаружен	-
Уробилиноген(ин)	Нет	Нет	-
Стеркобилиноген(ин)	Нет	Нет	Нет
Желчные кислоты	Обнаружены	Обнаружены	-

**ЗАДАЧА 4**

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
Билирубин общий	3,4 мг%	-	-
Билирубин прямой	0,2 мг%	Нет	-
Уробилиноген(ин)	В большом количестве	В большом количестве	-
Стеркобилиноген(ин)	Увеличен	Увеличен	Увеличен
Желчные кислоты	Нет	Нет	-

**СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ [7]****ЗАДАЧА 1**

Пациент С., 17 лет, поступил в клинику с жалобами на боли в правом подреберье постоянного характера, диспептические расстройства, общую слабость, быструю утомляемость. В трехлетнем возрасте С. перенес желтуху неизвестной этиологии. При осмотре: кожные покровы и склеры желтушны; печень увеличена, при пальпации — мягкая, безболезненная. Селезенка значительно увеличена. Кал обычного цвета. Анализ крови: лейкоциты  $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без особенностей; СОЭ 6 мм/ч; общий белок 8 г%, альбумин 5,2 г%, общий билирубин 5,8 мг%, глюкоза 115 мг%.

**ВОПРОСЫ**

1. Какие расстройства системы пищеварения имеются у С.? Каковы их причины?
2. Может ли желтушное окрашивание кожи не сопровождаться кожным зудом?
3. Могут ли диспептические расстройства, желтуха, увеличение печени быть патогенетически взаимосвязаны?
4. Можно ли утверждать, что у С. нарушены функции печени? Если да, то какие?

5. Какие дополнительные данные Вам необходимы для уточнения Вашего заключения о форме патологии и ее патогенезе у С.?
6. Можно ли с учетом дополнительных данных исключить поражение печени?
7. Какой тип желтухи развился у С., и каково ее происхождение?

**ЗАДАЧА 2**

Пациент К., 18 лет, доставлен в клинику машиной скорой медицинской помощи. При поступлении: пассивен, заторможен, апатичен, не всегда сразу и адекватно отвечает на вопросы. Язык обложен. Температура  $36,5^\circ\text{C}$ . Кожные покровы и слизистые оболочки желтушны, на коже верхней части туловища — телеангиэктазии; выявлена эритема ладоней. Живот увеличен за счет асцитной жидкости. Отеки нижних конечностей. Граница левого желудочка сердца расширена. Артериальное давление (АД) 160/95 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 90, пульс ритмичный.

Общий анализ крови: Hb 108 г/л; эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4,8 \times 10^{12}$ /л; СОЭ 35 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: общий билирубин 7,1 мг%; глюкоза 80 мг%; кетоновые тела выше нормы; содержание мочевины снижено; протромбиновый индекс понижен; активность холинэстеразы снижена.

Австралийский антиген не обнаружен.

### ВОПРОСЫ

1. Каковы механизмы развития изменений кожных сосудов и стойкой эритемы ладоней у К.? Какие еще симптомы обусловлены этим же эффектом?
2. Каковы причины портальной гипертензии и асцита? Какова роль асцита во вторичных нарушениях функций организма?
3. Есть ли у К. признаки печеночной недостаточности? Если да, то какие и каков механизм их развития?
4. Есть ли основания допускать у К. сахарный диабет/острый гепатит/цирроз печени? Если да/нет, то почему?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ [7]

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

#### 1. Для печеночной комы характерны: (4)

- 1) снижение содержания ионов аммония и аммиака в крови
- 2) повышение содержания ионов аммония и аммиака в крови
- 3) повышение содержания аминокислот в крови
- 4) снижение содержания аминокислот в крови
- 5) снижение содержания мочевины в крови и в моче
- 6) повышение содержания мочевины в крови и в моче
- 7) повышение содержания свободного (непрямого) билирубина в крови
- 8) понижение содержания свободного (непрямого) билирубина в крови

#### 2. Для нарушений белкового обмена при печеночной недостаточности характерны: (5)

- 1) уменьшение содержания протромбина и фибриногена в крови
- 2) уменьшение содержания аммиака и ионов аммония в крови
- 3) увеличение содержания аммиака и ионов аммония в крови
- 4) уменьшение содержания мочевины в крови и в моче
- 5) гипоаминоацидемия
- 6) гиперпротеинемия
- 7) диспротеинемия
- 8) гипопропротеинемия

#### 3. Уробилинурия наблюдается при желтухе: (2)

- 1) гемолитической
- 2) гепатоцеллюлярной
- 3) механической
- 4) всех, указанных выше

#### 4. Непрямой (свободный) билирубин появляется в моче при желтухе: (1)

- 1) механической
- 2) гепатоцеллюлярной
- 3) гемолитической
- 4) отсутствует при всех выше перечисленных

#### 5. При прекращении или существенном уменьшении поступления желчи в кишечник наблюдаются: (3)

- 1) усиление моторики кишечника
- 2) ослабление моторики кишечника
- 3) уменьшение всасывания витаминов А, D, Е, К
- 4) уменьшение всасывания витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С
- 5) усиление пристеночного расщепления жиров
- 6) усиление гниения белков в кишечнике
- 7) усиление секреции поджелудочной железы
- 8) усиление эмульгирования жиров

#### 6. Тотальной печеночной недостаточности свойственны: (5)

- 1) увеличение содержания протромбина в крови
- 2) гипогликемия натощак
- 3) гипергликемия натощак
- 4) гипербилирубинемия
- 5) гипопропротеинемия
- 6) диспротеинемия
- 7) гиперонкия крови
- 8) гипоонкия крови

#### 7. Одним из способов предотвращения развития комы при печеночной недостаточности является ограничение в диете: (1)

- 1) углеводов
- 2) жиров
- 3) белков
- 4) жидкости
- 5) солей

#### 8. Для печеночной недостаточности характерны: (3)

- 1) гипогликемия при длительных физических нагрузках
- 2) усиление глюконеогенеза
- 3) алиментарная гипергликемия
- 4) гипогликемия натощак

#### 9. Для холемии характерны: (4)

- 1) артериальная гипертензия
- 2) артериальная гипотензия
- 3) гипорефлексия
- 4) брадикардия
- 5) гиперрефлексия
- 6) кожный зуд
- 7) тахикардия

#### 10. Для ахолии характерны: (5)

- 1) усиление всасывания витамина К
- 2) понижение свертываемости крови
- 3) повышение свертываемости крови
- 4) кишечная аутоинтоксикация
- 5) гиперкоагуляция белков крови
- 6) метеоризм
- 7) креаторея
- 8) стеаторея

#### 11. Для механической желтухи характерны: (5)

- 1) повышение содержания прямого (конъюгированного) билирубина в крови
- 2) повышение содержания непрямого (неконъюгированного) билирубина в крови
- 3) появление прямого билирубина в моче
- 4) уменьшение или исчезновение стеркобилина в кале и в моче
- 5) увеличение стеркобилина в кале и в моче
- 6) холемия
- 7) тахикардия
- 8) брадикардия

**12. Для выраженной гемолитической желтухи характерны: (3)**

- 1) повышение содержания прямого билирубина в крови
- 2) повышение содержания непрямого билирубина в крови
- 3) появление прямого билирубина в моче
- 4) появление непрямого билирубина в моче
- 5) появление уробилиногена в моче
- 6) уменьшение стеркобилиногена в моче и кале
- 7) увеличение стеркобилиногена в моче и кале
- 8) холемия

**13. Для клинически выраженной паренхиматозной желтухи свойственны: (5)**

- 1) повышение содержания прямого билирубина в крови
- 2) повышение содержания непрямого билирубина в крови
- 3) появление прямого билирубина в моче
- 4) появление непрямого билирубина в моче
- 5) уменьшение стеркобилиногена в кале и в моче
- 6) увеличение стеркобилиногена в кале и в моче
- 7) холемия

**14. Появление в крови печеночных трансаминаз характерно для желтухи: (1)**

- 1) печеночно-клеточной
- 2) гемолитической
- 3) энзимопатической
- 4) любого типа

**15. К химическим гепатотропным ядам относятся: (5)**

- 1) фосфорорганические соединения
- 2) четыреххлористый углерод
- 3) мышьяковистые соединения
- 4) органические растворители
- 5) двуокись углерода
- 6) этанол
- 7) стрихнин
- 8)  $\alpha$ -динитрофенол

**16. Портальная гипертензия может возникнуть вследствие: (2)**

- 1) левожелудочковой сердечной недостаточности
- 2) правожелудочковой сердечной недостаточности
- 3) наложения портокавального анастомоза
- 4) цирроза печени
- 5) гиповолемии

**17. Цирроз печени чаще приводит к развитию комы: (1)**

- 1) печеночно-клеточного типа
- 2) энзимопатического типа
- 3) шунтового типа

**18. Образование асцита при циррозе печени обусловлено: (3)**

- 1) гипоальбуминемией
- 2) гиперальбуминемией
- 3) вторичным гиперальдостеронизмом
- 4) гиповитаминозом А, D, E, K
- 5) гиперфибриногенемией
- 6) портальной гипертензией

**19. Какие соединения обладают выраженным токсическим действием на организм: (2)**

- 1) билирубин прямой (конъюгированный)
- 2) билирубин непрямо́й (неконъюгированный)
- 3) желчные кислоты

- 4) уробилиноген
- 5) стеркобилиноген

**20. В клинически выраженной стадии желтухи печеночно-клеточного типа в крови и в моче исчезает уробилиноген, потому что: (1)**

- 1) нормализуются захват и разрушение уробилиногена гепатоцитами
- 2) нарушается выделение билирубина в кишечник
- 3) ухудшается всасывание уробилиногена в кишечнике

**21. Брадикардию при холемии вызывают: (2)**

- 1) активация парасимпатических влияний на сердце
- 2) блокада проведения импульса по ножкам пучка Гиса
- 3) прямое действие желчных кислот на синусно-предсердный узел
- 4) активация механизма повторного входа импульса в синусно-предсердный узел

**22. Для механической желтухи характерны: (4)**

- 1) понижение АД
- 2) повышение АД
- 3) понижение свертываемости крови
- 4) брадикардия
- 5) тахикардия
- 6) холемия

**ОТВЕТЫ К КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАДАЧАМ****Задача 1**

Заключение: паренхиматозная (печеночно-клеточная) желтуха (о чем свидетельствует наличие в крови АЛТ и АСТ), стадия I (обнаружен уробилин в крови и моче, в норме не выявляемый рутинными методами клинических лабораторий).

**Задача 2**

Заключение: паренхиматозная (печеночно-клеточная) желтуха (наличие в крови АЛТ и АСТ); стадия II (имеется холемия и ахолия).

**Задача 3**

Заключение: обтурационная (подпеченочная) желтуха (имеется холемия, отсутствуют компоненты желчи в кале).

**Задача 4**

Заключение: гемолитическая желтуха [увеличение в связи с гемолизом эритроцитов уровня желчных пигментов в крови (билирубина, уробилина, стеркобилина), моче (уробилина, стеркобилина), экскрементах (стеркобилина)].

**ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ****К задаче 1**

1. У С. в связи с нарушением желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени наблюдаются диспептические расстройства (тошнота, отрыжка, рвота, сухость во рту, неустойчивый стул, метеоризм).
2. Желтушное окрашивание кожи может не сопровождаться кожным зудом. Это наблюдается в тех случаях, когда нарушение обмена билирубина не сочетается с нарушением желчевыделительной функции печени (например, при энзимопатических и гемолитических желтухах).
3. Да, отдельные диспептические расстройства, желтуха, увеличение печени весьма часто взаимосвязаны, как

- и в данном случае. Причиной этого является поражение печени, сопровождающееся нарушением в ней процессов желчеобразования и желчевыделения.
4. Прямых признаков нарушения функции печени у С. нет. Все основные функциональные показатели ее в норме, за исключением повышенного уровня общего билирубина. Гепатолиенальный синдром и желтушность могут быть как при поражении печени, так и при других формах патологии (например, при гемолитической анемии или опухолях двенадцатиперстной кишки).
  5. Для уточнения заключения о патологическом процессе у С. необходимы анализы крови и мочи, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. Такие данные были получены:
    - анализ крови: а) Hb 92 г/л, эритроциты —  $3,15 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты — 15%; б) мазок крови: анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, сфероцитоз; в) осмотическая резистентность эритроцитов снижена;
    - биохимический анализ крови: прямой билирубин 0,25 мг%, АСТ, АЛТ 12 МЕ; холинэстераза в норме;
    - анализ мочи: объем 1450 мл, уд. вес 1,028, цвет темный; белок, глюкоза — нет; реакция на Hb положительная, желчные пигменты (уробилиноген) — нет.
    - УЗИ печени: незначительно увеличена, желчный пузырь без особенностей, признаков холестаза нет.
  6. С учетом дополнительных данных есть основания утверждать, что функции печени существенно не нарушены. Гипербилирубинемия обусловлена увеличением уровня непрямого билирубина; глюкуронизацией билирубина, его выведением в желчь, хотя при этом трансформация уробилиногена не нарушена. Сохранены и другие функции печени: синтез белка, холинэстеразы; участие в обмене углеводов. Нормальный уровень печеночных ферментов в крови, нормальная лейкограмма и СОЭ позволяют исключить повреждение гепатоцитов.
  7. У С. надпеченочная (гемолитическая) желтуха. Это подтверждается наличием умеренной нормохромной анемии гиперрегенераторного типа, вызванной гемолизом эритроцитов. Есть основания считать, что анемия у С. гемолитического генеза. Доказательством этому служат низкая осмотическая резистентность эритроцитов, наличие Hb в моче, обнаружение в мазке крови анизоцитоза, пойкилоцитоза, микроцитоза, сфероцитоза. Совокупность гематологических и клинических признаков позволяет сделать заключение о развитии у С. гемолитической наследственной анемии.

#### К задаче 2

1. Эритема ладоней вызвана изменением структуры стенок микрососудов, в том числе с расширением капилляров, утолщением адвентиции венул и сужением их просвета (телеангиэктазии). Структурные изменения обусловлены в основном избытком эстрогенов. Обычно эти симптомы появляются при дистрофических поражениях печени, т.к. гепатоциты утрачивают способность инактивировать стероидные гормоны.

2. Причиной портальной гипертензии и асцита являются: а) длительное повышение системного венозного давления при правожелудочковой недостаточности сердца. Венозное полнокровие печени ведет к дистрофическим изменениям в ней и деструкции стенок микрососудов в связи с развитием склероза печени (цирроза); б) прямое поражение паренхимы печени (вирусное, токсическое, алкогольное), завершающееся деструкцией значительного количества гепатоцитов и развитием цирроза печени. Это делает невозможным нормальное прохождение крови через печеночные капилляры, что приводит к венозной гиперемии в стенках кишечника. Нарушение транскапиллярного обмена обуславливает выход жидкости из микрососудов и накопление ее в брюшной полости (развитие асцита). Вторичные последствия развития асцита заключаются в уменьшении общего объема циркулирующей крови (гиповолемия), механическом сдавлении органов брюшной полости, формировании портокавальных анастомозов (вследствие портальной гипертензии).
3. Да, у К. есть типичные признаки печеночной недостаточности: нарушение белкового обмена (гипоальбуминемия, гипоонкия крови, онкотические отеки); понижение уровня протромбина (нарушение свертываемости крови); снижение синтеза холестерина и холинэстеразы; низкий уровень мочевины в крови; повышение содержания билирубина (прямого и непрямого) в крови; наличие компенсированного негазового ацидоза.
4. Сахарный диабет у К. можно исключить, т.к. нет ни одного его кардинального признака. Возрастание уровня кетоновых тел обусловлено нарушением их метаболизма в печеночных клетках. Можно исключить также и острый гепатит: у К. нет лихорадки и лейкоцитоза. В то же время в наличии признаки повреждения печеночных клеток невоспалительного характера: увеличение и уплотнение печени, расширение воротной вены, вен пищевода, снижение барьерной функции печени, что типично для цирроза печени. В целом, учитывая и неврологические изменения, есть основания говорить о развитии у К. прекоматозного состояния.

#### ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 — 2, 3, 5, 7	2 — 1, 3, 4, 7, 8	3 — 1, 2
4 — 4	5 — 2, 3, 6	6 — 2, 4, 5, 6, 8
7 — 3	8 — 1, 3, 4	9 — 2, 3, 4, 6
10 — 2, 4, 6, 7, 8	11 — 1, 3, 4, 6, 8	12 — 2, 5, 7
13 — 1, 2, 3, 5, 7	14 — 1	15 — 1, 2, 3, 4, 6
16 — 2, 4	17 — 3	18 — 1, 3, 6
19 — 2, 3	20 — 2	21 — 1, 3
22 — 1, 3, 4, 6		

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1855

Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов, Е.В. Реброва

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

# Клинико-фармакологические подходы к оптимизации режима дозирования антибактериальных препаратов в педиатрии

## Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 13.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Рациональное использование антибактериальных препаратов у детей подразумевает адекватный выбор необходимого лекарственного средства, режима его дозирования и продолжительности лечения с целью достижения максимальной эффективности и минимизации токсических эффектов. Критическое значение для оптимизации режима дозирования имеет знание фармакокинетического и фармакодинамического профиля антибактериального препарата. Стратегия индивидуального выбора режима дозирования с учетом принципов фармакокинетики и фармакодинамики может быть особенно эффективна у пациентов с ожидаемо измененными параметрами фармакокинетики и при инфекциях, вызванных штаммами бактерий с низкой чувствительностью к антибиотикам. В обзоре изложены современные представления о показателях фармакокинетического и фармакодинамического профиля антибактериальных препаратов, наиболее часто используемых в педиатрии, и их связи с клинической эффективностью проводимой терапии.

**Ключевые слова:** дети, антибиотики, фармакокинетика, фармакодинамика, дозирование, резистентность.

**(Для цитирования):** Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Реброва Е.В. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации режима дозирования антибактериальных препаратов в педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 54–60. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1855)

## ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики являются одним из наиболее часто назначаемых в педиатрии классов лекарственных средств. В частности, в амбулаторной практике антибиотики выписываются при каждом пятом обращении [1]. При стационарном лечении антибиотики получают около 40% госпитализированных детей [2]. Рациональное использование антибактериальных препаратов у детей вклю-

чает адекватный выбор необходимого лекарственного средства, режима его дозирования и продолжительности лечения с целью достижения максимальной эффективности и минимизации токсических эффектов.

Более 100 лет назад доктор Абрахам Якоби, основоположник американской педиатрии, подчеркивая необходимость особого подхода к фармакотерапии у детей, писал: «Педиатрия имеет дело не с «маленькими»

Natal'ya B. Lazareva, Evgeniya V. Chikh, Vladimir N. Drozdov, Ekaterina V. Rebrova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Clinical and Pharmacological Approaches to Optimize the Dosing Regimen of Antibacterial Drugs in Pediatrics

The rational use of antibacterial drugs in children implies an adequate choice of the necessary medication, its dosing regimen, and the duration of treatment in order to achieve maximum efficacy and minimize toxic effects. The knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antibacterial drug plays a crucial role for optimizing the dosing regimen. The strategy of individual choice of the dosing regimen, taking into account the principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics, can be especially effective in patients with the expectedly changed parameters of pharmacokinetics and in infections caused by bacteria strains with low sensitivity to antibiotics. The review presents a contemporary view of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of antibacterial drugs most commonly used in pediatrics and their relationship to the clinical efficacy of the administered therapy.

**Key words:** children, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dosing, resistance.

**(For citation):** Lazareva Natal'ya B., Chikh Evgeniya V., Drozdov Vladimir N., Rebrova Ekaterina V. Clinical and Pharmacological Approaches to Optimize the Dosing Regimen of Antibacterial Drugs in Pediatrics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 54–60. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1855)

мужчинами и женщинами, для которых требуется «механическое» снижение дозы» [3]. И действительно, при выборе антибактериального препарата и режима его дозирования у детей необходимо опираться на возрастные характеристики фармакокинетических процессов, учитывать степень зрелости систем распределения, метаболизма и выведения лекарственного вещества [4]. Кроме того, в педиатрии особое внимание необходимо уделить фармакотерапии пациентов с тяжелыми инфекциями, муковисцидозом, иммунокомпрометированным больным (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, в т.ч. гемобластозы, трансплантация солидных органов или стволовых клеток, аспления, врожденные иммунодефициты), когда стандартные режимы антибактериальной терапии могут быть неэффективными. Такие пациенты требуют персонализированных подходов к проведению антибактериальной терапии. Критическую роль для оптимизации режима дозирования имеет понимание фармакокинетического и фармакодинамического профиля назначаемого антибактериального препарата.

### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АНТИБИОТИКОВ

Для антибиотиков, в отличие от других групп лекарственных средств, сложнее определить корреляцию между концентрацией лекарственного препарата в плазме крови или тканях организма и клиническим эффектом. Эффективность антибактериального препарата определяется значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) — наименьшей концентрации антибиотика, способной подавить видимый рост микроорганизма в условиях *in vitro*. При развитии инфекционного процесса в организме человека на фармакодинамику антибактериальных средств могут оказывать влияние следующие факторы: локализация инфекции, pH среды в месте инфекции, величина микробной нагрузки [5, 6]. В этой связи при оценке эффективности антибактериальных препаратов в условиях *in vivo* ориентируются на такие

фармакокинетические параметры, как отношение максимальной (пиковой) концентрации к МПК ( $C_{max}/MПК$ ), отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК ( $AUC_{0-24}/MПК$ ) и время, в течение которого концентрация препарата в плазме крови превышает МПК ( $T > MПК$ ) [7].

В соответствии с механизмом противомикробной активности все антибактериальные препараты можно разделить на три категории (табл.). Антибактериальная активность первой группы препаратов зависит от концентрации и постантибиотического эффекта (временное прекращение размножения микроорганизмов в сравнении с контрольной популяцией, содержащей такое же число микроорганизмов, после ограниченного периода воздействия антибиотика). Антибактериальная активность второй группы препаратов зависит от продолжительности действия. В третьей группе активность антибиотиков определяется как продолжительностью действия препарата, так и его концентрацией.

#### Антибактериальные препараты, активность которых зависит от концентрации в плазме и постантибиотического действия

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от концентрации в плазме и постантибиотического действия, демонстрируют максимальную эффективность при достижении высоких концентраций, обеспечивая возможность увеличения интервалов между введениями [10]. Среди антибиотиков этой группы в педиатрии наиболее часто применяются аминогликозиды [1].

#### Аминогликозиды

Аминогликозиды используются в педиатрической практике на протяжении более 60 лет. Наиболее изученным в детской практике представителем данной группы является гентамицин. Бактерицидное действие аминогликозидов осуществляется за счет образования ковалентных связей с белками бактериальных рибосом и нарушения их синтеза, а степень их активности зависит от максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке

**Таблица.** Механизмы противомикробной активности, связанные с фармакокинетикой и фармакодинамикой антибактериальных препаратов [8, 9]

**Table.** Mechanisms of antimicrobial activity associated with pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial drugs [8, 9]

Характеристика противомикробной активности	Группа антибиотиков	ФК и ФД параметры эффективности	Цель при выборе режима дозирования
Антибактериальная активность зависит от концентрации и постантибиотического действия	Аминогликозиды Фторхинолоны Метронидазол Даптомицин Кетолиды	$C_{max} / MПК$ $AUC_{0-24} / MПК$	Увеличение концентрации в плазме: повышение дозы
Антибактериальная активность зависит от продолжительности действия. Постантибиотическое действие минимальное или отсутствует	$\beta$ -Лактамы Карбенемины Азтреонам Эритромицин	$T > MПК$	Увеличение продолжительности действия: увеличение продолжительности инфузии или частоты назначения
Антибактериальная активность зависит как от продолжительности действия, так и от дозы. Пролонгированное постантибиотическое действие	Макролиды Тетрациклины Гликопептиды Клиндамицин Линезолид	$AUC_{0-24} / MПК$	Увеличение продолжительности действия: увеличение дозы, частоты введения или продолжительности инфузии

**Примечание.** ФК — фармакокинетика, ФД — фармакодинамика,  $C_{max}$  — максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови, МПК — минимальная подавляющая концентрация,  $AUC_{0-24}$  — площадь под фармакокинетической кривой, характеризующая суммарную концентрацию лекарственного вещества в плазме крови в течение всего времени наблюдения.

**Note.** ФК — pharmacokinetics, ФД — pharmacodynamics,  $C_{max}$  — maximum drug concentration in the blood plasma, МПК — minimum inhibitory concentration,  $AUC_{0-24}$  — area under the pharmacokinetic curve, indicating the total drug concentration in the blood plasma during the whole follow-up period.

крови [9]. R. Moore и соавт. впервые описали взаимосвязь между достижением благоприятного клинического исхода у взрослых пациентов с инфекционным процессом грамотрицательной природы и соотношением  $C_{max}/MP \geq 8-10$  [11]. Данный диапазон используется в качестве целевого при подборе индивидуального режима дозирования у детей [12]. Несмотря на то, что в инструкциях по медицинскому применению аминогликозидов традиционно значатся суточные многократные режимы дозирования, оптимальными считаются стратегии назначения аминогликозидов в больших дозах с увеличенными интервалами (один раз в сутки) [13–15]. Такие увеличенные интервалы дозирования имеют преимущества в отношении дозозависимой активности аминогликозидов, клинически проявляющейся развитием существенного постантибиотического эффекта, увеличением активности лейкоцитов [16], минимизацией бактериального роста при падении концентрации антибиотика в плазме ниже уровня МПК [17]. Пролонгирование интервалов между введениями препаратов аминогликозидного ряда является обоснованным также и с точки зрения фармакодинамического эффекта, известного как адаптивная резистентность, когда бактерии развивают обратимое сопротивление к действию антибиотиков. Увеличение интервала между введениями позволяет полностью удалить антибиотик из плазмы, обеспечив таким образом достаточный временной промежуток для восстановления бактериями чувствительности и снижения риска возникновения осложнений, связанных с развитием резистентности к аминогликозидам [18].

Опасения врачей, связанные с развитием нефро- и ототоксичности, серьезно ограничивают применение антибиотиков группы аминогликозидов в терапии тяжелых инфекций, в том числе вызванных полирезистентными возбудителями. Нефротоксические эффекты связаны с накоплением аминогликозидов нефроцитами [19]. Постоянные невысокие концентрации аминогликозидов в плазме ассоциируются с более активным накоплением препаратов в почках, чем при использовании высоких доз, но с увеличенным интервалом [14]. Ототоксичность аминогликозидов связана с продукцией свободных радикалов кислорода, повреждающих кохлеарные и волосковые клетки вестибулярного аппарата [20]. Ототоксичность в большинстве случаев является необратимой; нефротоксичность, напротив, в подавляющем большинстве случаев обратима, однако оба побочных эффекта ведут к пролонгированию сроков госпитализации и, как следствие, существенному увеличению расходов на лечение [21]. Индивидуализация режима дозирования аминогликозидов с использованием фармакокинетических данных способствует значительному снижению развития нефротоксических эффектов [22].

Режим дозирования аминогликозидов у недоношенных детей должен определяться с учетом фармакокинетических параметров антибиотика. С учетом сниженной функции почек у таких детей ожидаемый период выведения препаратов увеличивается со стандартных 2–3 ч до 8–12 [23]. Таким образом, по нашему мнению, стандартный режим дозирования с высокой долей вероятности может привести к развитию токсических эффектов у недоношенных детей. У недоношенных детей также наблюдаются пониженные пиковые концентрации аминогликозидов вследствие увеличенного объема распределения (отношение общего содержания лекарственного препарата в организме к его сывороточной концентра-

ции,  $V_d$ ), что указывает на необходимость применения у недоношенных детей высоких доз аминогликозидов при увеличенном интервале дозирования (24–48 ч) [23].

При использовании гентамицина в лечении неонатального сепсиса целевая пиковая концентрация должна быть более 8–10 мкг/мл при чувствительности микроорганизмов к МПК менее 1 мкг/мл, целевая концентрация перед введением каждой следующей дозы гентамицина должна составлять менее 0,5–1 мкг/мл [14]. Данный пример демонстрирует возможности персонализации антибактериальной терапии неонатального сепсиса на основании фармакокинетического профиля гентамицина [14]. Во многих случаях с целью определения постоянной концентрации лекарственного препарата в плазме (steady-state concentration) взятие крови проводят в интервале между введением третьей и четвертой дозы [24]. Однако в случае аминогликозидов задержка с определением концентрации в плазме крови может привести к отсрочке изменения режима дозирования и, как следствие, развитию токсических эффектов [25].

Пациенты с муковисцидозом также могут иметь дополнительную пользу от назначения аминогликозидов в режиме с увеличенными интервалами дозирования [26]. Высокие дозы аминогликозидов показаны при муковисцидозе для борьбы с грамотрицательными микроорганизмами, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, по трем причинам: пониженная чувствительность микроорганизмов к антибиотикам; пациенты с муковисцидозом характеризуются повышенными показателями общего клиренса (Cl) и объема распределения ( $V_d$ ), вследствие чего нуждаются в больших дозах для достижения пиковых концентраций; более высокие дозы антибиотиков требуются для создания высоких концентраций в легочной ткани [27]. Увеличенные интервалы дозирования при назначении высоких доз аминогликозидов позволяют достичь высоких пиковых концентраций и, как следствие, максимальной эффективности, в том числе и при инфицировании микроорганизмами с низкой чувствительностью к антибиотикам [28]. На этом основании данная стратегия была рекомендована Фондом кистозного фиброза (Cystic Fibrosis Foundation, США) как приоритетная [29].

#### **Антибактериальные препараты, активность которых зависит от продолжительности действия**

Антибактериальные препараты, активность которых зависит от продолжительности действия, демонстрируют максимальную эффективность при длительной экспозиции в концентрациях, превышающих МПК [30]. Поскольку такие антибиотики не обладают выраженным постантибиотическим действием, бактериальный рост в очаге инфекции может наблюдаться непосредственно после падения концентрации препарата ниже уровня МПК. Достижение максимальной эффективности для данной категории антибактериальных препаратов возможно путем увеличения продолжительности инфузии или частоты назначения.

#### **Бета-лактамы**

Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) зачастую используются в педиатрической практике в качестве препаратов первого выбора по причине высокого профиля безопасности. В качестве примеров использования фармакокинетических и фармакодинамических принципов с целью оптимизации антибиотикотерапии можно рассмотреть острый средний отит и бактериемиию.

Основными микроорганизмами, вызывающими острый средний отит у детей и новорожденных, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [31]. Резистентность *S. pneumoniae* к  $\beta$ -лактамам может быть преодолена путем увеличения дозы антибиотика. К примеру, в исследовании P. Flume и соавт. чувствительность наиболее часто выделяемых изолятов *S. pneumoniae* составляла (МПК)  $< 2$  мкг/мл для пенициллина при внутривенном введении,  $< 0,06$  мкг/мл для пенициллина при пероральном введении и менее 1 мкг/мл для цефалоспоринов (внутривенный путь) [29]. Таким образом, вероятность эрадикации возбудителя (исчезновение возбудителя в биологических жидкостях — мокроте, моче, плевральном выпоте, крови, при микробиологическом исследовании) составит 80–85% при  $T > \text{МПК}$  40–50% и порядка 100% при  $T > \text{МПК}$  60–70% [32]. Высокие дозы амоксициллина, назначаемые дважды в сутки, позволяющие достичь высокой концентрации антибиотика в жидкости среднего уха и преодолеть возможную резистентность *S. pneumoniae* [33]. В этой связи рекомендованный режим дозирования лечения пенициллинрезистентных форм *S. pneumoniae* составляет 75–90 мг/кг в сутки [34]. Однократное внутримышечное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг позволяет достичь через 72 ч концентрации антибиотика в жидкости среднего уха на уровне 9,5 мг/кг и 4,8 мг/кг через 96 ч, достигая показателя  $T > \text{МПК}$  около 100% на протяжении нескольких суток даже для устойчивых штаммов *S. pneumoniae* [35].

При лечении бактериемии и других серьезных инфекций клиническая эффективность проводимой антибактериальной терапии зависит от концентрации свободной фракции антибактериального препарата в плазме крови [36]. У больных, находящихся в критическом состоянии, и иммунокомпрометированных пациентов особенно важно достижение бактерицидного эффекта, в связи с чем продленная или постоянная инфузия имеет преимущества перед традиционным (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению) режимом дозирования  $\beta$ -лактамов антибиотиков. В случае продленной инфузии время, в течение которого концентрация антибиотика в плазме превышает МПК, значительно увеличивается, что особенно важно для борьбы с микроорганизмами с низкой чувствительностью [37]. В исследовании J. Courter и соавт. проведен сравнительный анализ продленного и традиционного режима введения  $\beta$ -лактамов (цефепим, цефтазидим, имипенем/циластатин, меропенем, пиперациллин/тазобактам) у детей в возрасте 2–12 лет при инфекции, вызванной *P. aeruginosa* [38]. Использование продленного режима введения позволяет достичь более высоких плазменных концентраций  $\beta$ -лактамов [39] и, как результат, снижения летальности, а также сроков и стоимости госпитализации у взрослых пациентов с бактериемией [40]. Несмотря на это, результаты единственного систематического обзора не поддерживают рутинного использования продленной инфузии у детей [41]. В этой связи необходимы клинические исследования в отношении оценки влияния продленной инфузии  $\beta$ -лактамов антибиотиков на исход заболевания в педиатрической практике.

#### **Антибактериальные препараты, активность которых зависит от продолжительности действия и длительности постантибиотического действия**

В то время как для достижения адекватного бактерицидного эффекта  $\beta$ -лактамам необходимо поддержа-

ние постоянной концентрации в плазме, превышающей МПК, другие антибиотики, эффективность которых также зависит от времени, превышающего МПК, обладают дополнительной антибактериальной активностью даже после падения их концентрации ниже уровня МПК. К этой категории относятся макролиды, тетрациклины, клиндамицин, линезолид и ванкомицин. К примеру, постантибиотический эффект ванкомицина зависит от типа микроорганизма и может составлять от 0,7 до 2,6 ч для *Staphylococcus aureus* и от 4,3 до 6,5 ч для *Staphylococcus epidermidis* [42]. Для данной категории антибиотиков основным параметром фармакокинетического и фармакодинамического профиля, определяющим клиническую эффективность, является отношение «площадь под фармакокинетической кривой (AUC)/МПК» [43].

#### **Ванкомицин**

История применения ванкомицина в клинике берет свое начало в 1958 г. Ванкомицин оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий, и основное значение имеет как препарат для терапии инфекций, возбудителями которых являются метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), а также энтерококки, резистентные к ампициллину и аминогликозидам [9]. У взрослых пациентов при инфекциях, вызванных MRSA, достижение значения  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$  ассоциируется с достижением благоприятного клинического исхода заболевания по сравнению с пациентами, у которых соотношение  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК}$  составляет менее 400 [44]. Современные клинические рекомендации по лечению MRSA-инфекций опираются именно на данный параметр фармакокинетического/фармакодинамического профиля [45]. Для детей с MRSA-инфекцией рекомендовано внутривенное введение ванкомицина в дозе 15 мг/кг каждые 6 ч для изолятов с чувствительностью менее 1 мг/мл ( $\text{МПК} \leq 1$  мг/мл) [43]. Однако исследования, подтверждающие более высокую вероятность достижения благоприятных клинических исходов у детей при  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$ , до настоящего времени не проводились.

С участием детей было проведено несколько исследований, посвященных фармакокинетическому моделированию достижения оптимальных значений показателя  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$  при различных режимах дозирования ванкомицина. Так, А. Фрумоуер и соавт. провели фармакокинетическое моделирование для детей в возрасте от 2 до 12 лет с изучением двух режимов дозирования ванкомицина — 40 и 60 мг/кг в сутки [46]. Авторы показали, что достижение  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$  более вероятно при использовании ванкомицина в дозе 60 мг/кг в сутки (целевой показатель достигнут у 88–98% детей в сравнении с 58–66% при использовании препарата в дозе 40 мг/кг в сутки) [47]. Однако такой результат далеко не всегда достижим в условиях реальной клинической практики: R. Chhim и соавт. показали, что значение  $\text{AUC}_{0-24}/\text{МПК} > 400$  было достигнуто только у 40% из 96 детей, получавших ванкомицин в дозе 60 мг/кг в сутки [48].

Современные клинические рекомендации указывают на необходимость поддержания концентрации ванкомицина на уровне 15–20 мкг/мл у взрослых пациентов с генерализованной MRSA-инфекцией для изолятов с чувствительностью, соответствующей  $\text{МПК} \leq 1$  мкг/мл [45]. К такому же уровню концентраций обычно стремятся и при применении ванкомицина в педиатрической практике [49]. А. Фрумоуер и соавт. полагают, что концентрация

ванкомицина на уровне 7–10 мкг/мл позволяет достичь целевого значения  $AUC_{0-24}/MPK > 400$  у 90% детей при введении препарата в дозе 15 мг/кг каждые 6 ч [50]. Однако в условиях реальной клинической практики (Детский госпиталь штата Огайо, США) только у 67% детей был достигнут целевой уровень  $AUC_{0-24}/MPK > 400$ , когда концентрация ванкомицина в плазме составляла 8–10 мкг/мл [51]. Это позволило предположить, что указанная концентрация может обеспечить адекватный бактерицидный эффект при инфицировании штаммами MRSA с чувствительностью на уровне  $MPK < 1$  мкг/мл и не сможет обеспечить адекватного эффекта для штаммов с  $MPK \geq 1$  мкг/мл.

Таким образом, на сегодняшний день нет уверенности в том, что целевые фармакокинетические показатели эффективной дозы ванкомицина, улучшающие прогноз у взрослых пациентов, применимы для детей. Возможно, это связано с увеличенным клиренсом ванкомицина у детей, что потенциально может потребовать применения препарата в более высоких дозах при сокращении интервалов между введениями. Требуется проведение дополнительных исследований в детской популяции с целью определения оптимальных значений  $AUC_{0-24}/MPK$ .

### Линезолид

Линезолид оказывает ингибирующее действие на синтез белка микроорганизмами, обладает бактериостатическим действием, является препаратом выбора для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками [10]. В настоящее время линезолид широко используется в мировой педиатрической практике в связи с ростом инфекций, обусловленных MRSA (с промежуточной чувствительностью к ванкомицину) и VRE (ванкомицинрезистентные энтерококки) [52]. Линезолид характеризуется времязависимой эффективностью с постантибиотическими эффектами средней продолжительности, зависящими от величины превышения  $MPK$  [53]. Исследование С. Rayner и соавт. продемонстрировало взаимосвязь между значением  $AUC_{0-24}/MPK$  на уровне 80–120, показателем  $T > MPK > 85\%$  и благоприятным исходом лечения бактериемии при инфекциях нижних дыхательных путей и инфекциях мягких тканей у взрослых пациентов [54].

Для линезолида, как и для многих других лекарственных препаратов, при применении у детей характерно увеличение общего клиренса, меньшее значение  $AUC$ , более короткий период полувыведения [55]. В исследованиях с участием детей продемонстрировано, что более частое введение (каждые 8 ч) линезолида требуется пациентам в возрасте до 12 лет с целью достижения оптимального фармакокинетического и фармакодинамического профиля препарата [55]. При сепсисе, когда объем распределения ( $V_d$ ) и клиренс ( $Cl$ ) зачастую увеличены, применение линезолида в традиционных режимах дозирования может привести к достижению всего лишь субоптимальных концентраций антибиотика у детей [56].

Дети, страдающие муковисцидозом, отличаются от здоровых детей более высоким общим клиренсом, что требует введения более высоких доз лекарственных препаратов. Подтверждение этому было получено в исследовании R. Santos и соавт., которые показали, что введение линезолида в стандартном режиме (10 мг/кг каждые 8 ч) не позволяет достичь целевых показателей, достаточных для подавления роста *S. aureus* [57]. Важно

отметить, что для линезолида характерна дозозависимая гематотоксичность (тромбоцитопения, анемия) [58]. Введение линезолида в режиме продленной инфузии, может, с большей вероятностью обеспечить достижение оптимальных показателей фармакокинетического профиля ( $AUC_{0-24}/MPK$  на уровне 80–120,  $T > MPK > 85\%$ ) с возможным снижением общей суточной дозы по сравнению со стандартным режимом, однако требуются дополнительные клинические исследования в педиатрической популяции.

### ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ

Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов в рамках регистрационных исследований дают усредненное описание фармакокинетических параметров препарата в популяции, не предоставляя врачу рекомендаций по выбору оптимального режима дозирования у отдельных категорий пациентов. Антибиотики, в свою очередь, относятся к препаратам с высокой межличностной вариабельностью фармакокинетических характеристик, напрямую зависящих от тяжести состояния и сопутствующих заболеваний конкретного пациента. Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии основываются на данных популяционного изучения фармакокинетики/фармакодинамики и позволяют увеличить вероятность достижения терапевтического эффекта. Однако в отдельных случаях, требующих персонализированных подходов к назначению антибактериальных препаратов, оптимален терапевтический лекарственный мониторинг (повторное измерение концентрации свободной фракции антибактериального препарата в плазме крови) для подбора адекватного режима дозирования. Терапевтический лекарственный мониторинг доступен для небольшого количества антибактериальных препаратов, таких как аминогликозиды и ванкомицин. Прямое измерение свободной концентрации антибиотика в крови позволяет выработать оптимальный режим дозирования препарата, особенно у пациентов с ожидаемыми нарушениями фармакокинетических процессов и, как следствие, высокой вероятностью развития токсических эффектов и неэффективностью антибактериальной терапии. В настоящее время доступны компьютерные программы (NONMEM, PDx-MCPDM, S-ADAPT, MONOLIX и др.) [59], позволяющие на основании данных о концентрации лекарственного препарата в плазме крови рассчитать оптимальный режим дозирования препарата, основываясь на параметрах фармакокинетического/фармакодинамического профиля. В частности, S. Rayner и соавт. показали возможности расчета основных фармакокинетических параметров ципрофлоксацина у детей, страдающих муковисцидозом, на основании индивидуального измерения концентрации в разные промежутки времени при использовании программы NONMEM, что позволит избежать назначения препарата в заведомо низких дозах у пациентов с тяжелым течением инфекций в условиях реальной клинической практики [60].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация о фармакокинетическом/фармакодинамическом профиле конкретного антибактериального препарата является ключевой при выборе режима дозирования у детей, особенно с тяжелым течением инфек-

ции, а также у особых категорий пациентов с ожидаемо измененными фармакокинетическими параметрами. Несмотря на то, что стандартные режимы дозирования подходят для большинства детей, очень важно выделить популяции, требующие персонализированных подходов к выбору стратегии антибактериальной терапии. Кроме того, в настоящее время педиатры часто имеют дело с инфекциями, вызванными резистентными возбудителями. В этом случае особую актуальность представляет разработка индивидуализированных режимов дозирования на основании параметров фармакокинетического/фармакодинамического профиля препарата.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(6):1053–1061. doi: 10.1542/peds.2011-1337.
2. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):e242–253. doi: 10.1097/INF.0b013e318286c612.
3. Демецкая А. Дети и лекарства // *Фармацевт практик*. — 2015. — №6. [Demetskaya A. Deti i lekarstva. *Farmatsevt praktik*. 2015;(6). (In Russ).] Доступно по: <http://fp.com.ua/articles/8005-5013-2/> Ссылка активна на 12.01.2018.
4. Anderson BJ, Holford NH. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(3):222–237. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03536.x.
5. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, et al. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223–230. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.11.006.
6. Яковлев С.В. Фармакодинамические и фармакокинетические подходы к оптимизации применения ломефлоксацина // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — Т. 43. — № 10 — С. 42–45. [Yakovlev SV. Farmakodinamicheskie i farmakokineticheskie podkhody k optimizatsii primeneniya lomefloksatsina. *Antibiotics and chemotherapy*. 1998;43(10):42–45. (In Russ).]
7. Trivedi A, Lee RE, Meibohm B. Applications of pharmacometrics in the clinical development and pharmacotherapy of anti-infectives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(2):159–170. doi: 10.1586/esp.13.6.
8. Craig WA. *Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications*. In: Nightingale CH, Ambrose PG, Murakawa T, editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. 2nd ed. New York: CRC Press; 2007. pp. 1–22.
9. *Клиническая фармакология*. Учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 1024 с. [Klinicheskaya farmakologiya. Uchebnik dlya vuzov. Ed by V.G. Kukesa, D.A. Sychev. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ).]
10. *Справочник по антимикробной терапии* / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. — Смоленск: МАКМАХ; 2010. — 415 с. [Spravochnik po antimikrobnoi terapii. Ed by R.S. Kozlov, A.V. Dekhnich. Smolensk: MAKMAKH; 2010. 415 p. (In Russ).]
11. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987;155(1):93–99. doi: 10.1093/infdis/155.1.93.
12. van Donge T, Pfister M, Bielicki J, et al. Quantitative analysis of gentamicin exposure in neonates and infants calls into question its current dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;AAC.02004-17. doi: 10.1128/AAC.02004-17.
13. Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**Н. Б. Лазарева** <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

**Е. В. Ших** <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

**В. Н. Дроздов** <http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

**Е. В. Реброва** <http://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):179–188. doi: 10.1128/AAC.00694-11.

14. Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD005091. doi: 10.1002/14651858.CD005091.pub3.

15. McDade EJ, Wagner JL, Moffett BS, Palazzi DL. Once-daily gentamicin dosing in pediatric patients without cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2010;30(3):248–253. doi: 10.1592/phco.30.3.248.

16. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, et al. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother*. 1995;7(4):355–362. doi: 10.1179/joc.1995.7.4.355.

17. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, et al. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs*. 2011;71(17):2277–2294. doi: 10.2165/11597020-000000000-00000.

18. Salehifar E, Rafati MR. Extended-interval dosing of aminoglycosides in pediatrics: a narrative review. *Journal of Pediatrics Review*. 2015;3(2):e2652. doi: 10.17795/jpr-2652.

19. Rougier F, Claude D, Maurin M, Maire P. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2004;4(2):153–162. doi: 10.2174/1568005043340858.

20. Beaubien AR, Desjardins S, Ormsby E, et al. Incidence of amikacin ototoxicity: a sigmoid function of total drug exposure independent of plasma levels. *Am J Otolaryngol*. 1989;10(4):234–243. doi: 10.1016/0196-0709(89)90002-1.

21. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):144–150. doi: 10.1093/ndt/gfq375.

22. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med*. 2003;114(3):194–198. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01476-6.

23. Nielsen EI, Sandstrom M, Honore PH, et al. Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modelling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(4):253–263. doi: 10.2165/00003088-200948040-00003.

24. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS, Jr. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):443–451. doi: 10.1592/phco.21.5.443.34490.

25. Neely M, Jelliffe R. Practical, individualized dosing: 21st century therapeutics and the clinical pharmacometrician. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):842–847. doi: 10.1177/0091270009356572.

26. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(4):313–329. doi: 10.2165/00003088-199835040-00004.

27. Lam W, Tjon J, Seto W, et al. Pharmacokinetic modelling of a once-daily dosing regimen for intravenous tobramycin in paediatric cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1135–1140. doi: 10.1093/jac/dkm097.
28. Smyth AR, Bhatt J, Smyth AR. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3):CD002009. doi: 10.1002/14651858.CD002009.pub6.
29. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802–808. doi: 10.1164/rccm.200812-1845MP.
30. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al. An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1416–1423. doi: 10.1093/jac/dkt523.
31. Reid S, Ngo CC, Massa HM, et al. Predominant bacteria detected from the middle ear fluid of children experiencing otitis media: a systematic review. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150949. doi: 10.1371/journal.pone.0150949.
32. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(3):255–259. doi: 10.1097/00006454-199603000-00015.
33. Parra A, Ponte C, Cenjor C, et al. Optimal dose of amoxicillin in treatment of otitis media caused by a penicillin-resistant pneumococcus strain in the gerbil model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):859–862. doi: 10.1128/Aac.46.3.859-862.2002.
34. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, et al. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(2):149–156. doi: 10.1097/00006454-199802000-00014.
35. Gudnason T, Gudbrandsson F, Barsanti F, Kristinsson KG. Penetration of ceftriaxone into the middle ear fluid of children. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(3):258–260. doi: 10.1097/00006454-199803000-00022.
36. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):755–773. doi: 10.2165/00003088-200645080-00001.
37. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action — a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs.* 2005;65(17):2499–2511. doi: 10.2165/00003495-200565170-00006.
38. Courter JD, Kuti JL, Giroto JE, Nicolau DP. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):379–385. doi: 10.1002/pbc.22051.
39. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):2907–2912. doi: 10.1128/AAC.02365-12.
40. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(5):598–606. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282e2a98f.
41. Walker MC, Lam WM, Manasco KB. Continuous and extended infusions of beta-lactam antibiotics in the pediatric population. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1537–1546. doi: 10.1345/aph.1R216.
42. Lowdin E, Odenholt I, Cars O. In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(10):2739–2744.
43. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S35–39. doi: 10.1086/491712.
44. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975–981. doi: 10.1093/cid/cir124.
45. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285–292. doi: 10.1093/cid/cir034.
46. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):398–402. doi: 10.1097/INF.0b013e3181906e40.
47. Frymoyer A, Hersh AL, Coralic Z, et al. Prediction of vancomycin pharmacodynamics in children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a Monte Carlo simulation. *Clin Ther.* 2010;32(3):534–542. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.005.
48. Chhim RF, Arnold SR, Lee KR. Vancomycin dosing practices, trough concentrations, and predicted area under the curve in children with suspected invasive staphylococcal infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(3):259–262. doi: 10.1093/jpids/ps083.
49. Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):e155–e163. doi: 10.1097/INF.0b013e318286378e.
50. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant staphylococcal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):1077–1079. doi: 10.1097/INF.0b013e318299f75c.
51. Hahn A, Vinks AA. Lower vancomycin serum trough concentrations might not be the answer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1403–1404. doi: 10.1097/Inf.0000000000000003.
52. McCracken M, Wong A, Mitchell R, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999–2009. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(7):1505–1509. doi: 10.1093/jac/dkt054.
53. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 2:17–25. doi: 10.1093/jac/dkg248.
54. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(15):1411–1423. doi: 10.2165/00003088-200342150-00007.
55. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(9):S153–S157. doi: 10.1097/01.inf.0000086954.43010.63.
56. Dong HY, Wang X, Dong YL, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill Intensive Care Unit patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(4):296–300. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.05.007.
57. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(2):148–154. doi: 10.1002/ppul.20966.
58. Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(1):60–64. doi: 10.3109/00365548.2011.608712.
59. Bauer RJ, Guzy S, Ng C. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. *AAPS Journal.* 2007;9(1):e60–e83. doi: 10.1208/aapsj0901007.
60. Payen S, Serreau R, Munck A, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric and adolescent patients with acute infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3170–3178. doi: 10.1128/Aac.47.10.3170-3178.2003.

Ю.В. Горина<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>1</sup>, Е.Л. Пеньков<sup>1</sup>, С.А. Красовский<sup>2</sup>, О.И. Симонова<sup>1,3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций

## Контактная информация:

Горина Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения муковисцидоза НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-24-21, e-mail: ygorinova@yandex.ru

Статья поступила: 21.12.2017 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Кистозный фиброз — наследственное заболевание, возникающее в результате мутаций в гене регулятора трансмембранного транспорта ионов хлора (CFTR). Установление мутаций в гене CFTR необходимо для выявления клинических особенностей кистозного фиброза. **Цель исследования:** выявить генотип-фенотипические корреляции между мутациями первого класса патогенности и клиническими проявлениями кистозного фиброза на основе изучения распространенности и структуры мутаций гена CFTR. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте до 18 лет с кистозным фиброзом, госпитализированных в период с 2013 по 2017 г. Критерием невключения были биаллельные мутации в гене CFTR. Варианты гена CFTR анализировали методом секвенирования нового поколения. **Результаты.** У 125 пациентов с кистозным фиброзом обнаружено 59 различных вариантов гена CFTR, из них 11, не описанных ранее. Наиболее распространенными были делеция с.1521\_1523del, обнаруженная в 98 (39,2%) из 250 проанализированных аллелей гена CFTR, и делеция с.1545\_1546del, выявленная в 22/250 (8,8%) аллелях. Показано, что мутация с.1545\_1546del, p.Y515\* чаще обнаруживалась у детей чеченской народности — отношение шансов (ОШ) 139 (95% доверительный интервал 15–1257). Установлено, что мекониевый илеус, панкреатическая недостаточность и цирроз печени чаще встречаются у пациентов с мутациями первой категории патогенности — ОШ 3,9 (95% ДИ 1,0–15,0), 4,4 (95% ДИ 1,8–11,1) и 351 (95% ДИ 17,5–7046) соответственно. Не обнаружена связь мутаций гена CFTR с развитием бронхоэктазов и полипозного пансинусита. **Заключение.** Установлены корреляции между генотипом и клиническими проявлениями кистозного фиброза у российских детей с мутациями гена CFTR первого класса патогенности.

**Ключевые слова:** дети, кистозный фиброз, ген CFTR, новые мутации, секвенирование нового поколения, фенотип, генотип, корреляции.

**(Для цитирования:** Горина Ю. В., Савостьянов К. В., Пушков А. А., Никитин А. Г., Пеньков Е. Л., Красовский С. А., Симонова О. И., Намазова-Баранова Л. С. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 61–69. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1856)

## ОБОСНОВАНИЕ

Кистозный фиброз поджелудочной железы (код в МКБ-10 E84.0, E84.8 E84.9) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, характеризующееся поражением всех экзокринных желез. В России заболеваемость кистозным фиброзом составляет в среднем 1:10 000 [1], в Европе — 0,7:10 000, в США — 0,8:10 000 новорожденных [2]. При этом каждый 20-й европеец является гетерозиготным носителем мутаций, приводящих к развитию кистозного фиброза [1]. В последнее десятилетие отмечено значительное повышение продолжительности жизни пациентов с кистозным фиброзом [3]. Сегодня в неко-

торых странах Европы медиана продолжительности жизни таких пациентов колеблется в диапазоне между 30 и 40 годами [4].

Клонирование гена CFTR, кодирующего белок — муковисцидозный трансмембранный регулятор (МВТР) [5, 6], и последующее его изучение позволили идентифицировать более 2000 мутаций, являющихся этиологическими причинами развития кистозного фиброза [7]. В современной лабораторной практике для диагностики кистозного фиброза используется большой набор скрининговых методов, включая такие специфические методы, как анализ кривых плавления [8], денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография

(DHPLC) [9], либо метод диагностики кистозного фиброза с использованием микрочипов [10] с его различными модификациями [11]. Данные методы молекулярной диагностики достаточно просты в использовании и позволяют идентифицировать одновременно несколько наиболее распространенных мутаций гена *CFTR*, однако не всегда обладают надлежащим диагностическим разрешением. Бóльшей разрешающей способностью обладает метод классического секвенирования по Сэнгеру. Этот метод позволяет выявлять мутации гена *CFTR*, расположенные как в кодирующих, так и в некодирующих областях гена, за исключением протяженных делеций, вставок и перестроек [12]. К недостаткам этого метода относят его высокую стоимость. В последние годы для молекулярно-генетической диагностики кистозного фиброза стали широко использоваться методы исследования, созданные на основе технологии секвенирования нового поколения. При этом применяются различные модификации этой технологии, позволяющие как анализировать набор определенных мутаций, так и проводить анализ всего гена, включая его некодирующие области [13]. В случае необнаружения биаллельных мутаций вышеперечисленными методами применяются дополнительные методы исследования, такие как количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и мультиплексная лигазная ПЦР (MLPA), позволяющие выявлять протяженные структурные изменения гена *CFTR*, носящие патогенный характер [14].

Доступность методов генетического скрининга привела к описанию большого числа мутаций, характерных для больных разной географической и этнической при-

надлежности [15]. Подробный перечень мутаций, встречающихся у пациентов с кистозным фиброзом на территории России, был опубликован в 2015 г. [16]. Однако только у 70% представленных пациентов были описаны биаллельные мутации, что, по всей видимости, связано с использованием методов, позволяющих выявлять лишь наиболее распространенные мутации. Выявление недостающих мутаций гена *CFTR* у 30% недообследованных пациентов, по мнению авторов, будет способствовать обнаружению новых мутаций и, скорее всего, приведет к снижению относительной частоты наиболее распространенных мутаций. Именно поэтому в целях обнаружения 100% патогенных вариантов гена *CFTR* авторы выбрали наиболее информативный метод секвенирования нового поколения, позволяющий одновременно исследовать целевые области генома нескольких десятков пациентов, существенно экономя материальные и временные ресурсы по сравнению с методом Сэнгера.

Неоднородность клинической картины кистозного фиброза у различных больных была описана за 20 лет до открытия гена *CFTR* [17]. Описание существенного разнообразия мутаций гена *CFTR* отчасти прояснило гетерогенность фенотипических проявлений кистозного фиброза. Было установлено, что помимо этиологических мутаций гена *CFTR* фенотип больных может формироваться под влиянием других генетических и негенетических (питание, образ жизни, наличие/отсутствие вредных привычек) факторов [18]. За последние 25 лет с момента обнаружения гена *CFTR* некоторые часто встречающиеся мутации были описаны как мутации высокого или низкого риска, обуславливающие различную тяжесть клинических проявлений болезни [19]. В современной

Yulia V. Gorinova<sup>1</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>, Alexandr A. Pushkov<sup>1</sup>, Alexey G. Nikitin<sup>1</sup>, Evgeniy L. Pen'kov<sup>1</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>2</sup>, Olga I. Simonova<sup>1, 3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Genotype-Phenotype Correlations of the Course of Cystic Fibrosis in Russian Children. The First Description of Eleven New Mutations

**Background.** Cystic fibrosis is a hereditary disease that occurs as a result of mutations in the regulator gene of chloride ion transmembrane transport (*CFTR*). Finding mutations in the *CFTR* gene is necessary for identification of the clinical features of cystic fibrosis. **Objective.** Our aim was to identify genotype-phenotype correlations between mutations of the first class of pathogenicity and clinical manifestations of cystic fibrosis based on studying the prevalence and structure of *CFTR* gene mutations. **Methods.** The study included children under 18 years with cystic fibrosis admitted to hospital between 2013 and 2017. Biallelic mutations in the *CFTR* gene were the non-inclusion criterion. The *CFTR* gene variants were analyzed by next-generation sequencing method. **Results.** In 125 patients with cystic fibrosis, 59 different variants of the *CFTR* gene were detected, 11 of them not previously described. The most common was the deletion c.1521\_1523del found in 98 (39.2%) of the 250 analyzed *CFTR* gene alleles and the deletion c.1545\_1546del found in 22/250 (8.8%) alleles. It has been shown that the mutation c.1545\_1546del, p.Y515\* was more often found in children of the Chechen nation — odds ratio (OR) 139 (95% confidence interval 15–1,257). It has been established that meconium ileus, pancreatic deficiency and cirrhosis are more common in patients with mutations of the first category of pathogenicity: OR 3.9 (95% CI 1.0–15.0), 4.4 (95% CI 1.8–11.1), and 351 (95% CI 17.5–7,046), respectively. The association of *CFTR* gene mutations with the development of bronchiectases and polypous pancinusitis has not been found. **Conclusion.** Correlations between the genotype and clinical manifestations of cystic fibrosis in Russian children with *CFTR* gene mutations of the first class of pathogenicity have been established.

**Key words:** children, cystic fibrosis, *CFTR* gene, new mutations, next-generation sequencing, phenotype, genotype, correlations.

(For citation: Gorinova Yulia V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexandr A., Nikitin Alexey G., Pen'kov Evgeniy L., Krasovskiy Stanislav A., Simonova Olga I., Namazova-Baranova Leyla S. Genotype-Phenotype Correlations of the Course of Cystic Fibrosis in Russian Children. The First Description of Eleven New Mutations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 61–69. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1856)

классификации молекулярных причин развития кистозного фиброза мутации гена *CFTR* сгруппированы в 6 функциональных классов патогенности, определяющих тяжесть проявлений болезни на белковом уровне [20]. Однако и эта схема имеет недостатки. Например, некоторые мутации имеют характеристики нескольких функциональных классов (например, *p.F508del* и *p.R117H*) [21]. Кроме того, понимание патогенности мутаций гена *CFTR* на молекулярном уровне является необходимым шагом для разработки модуляторов МВТР, которые, как ожидается, позволят уже в ближайшее время персонализировать лечение больных кистозным фиброзом с любыми мутациями гена *CFTR* [22].

Целью настоящего исследования было выявить генотип-фенотипические корреляции между мутациями первого класса патогенности и клиническими проявлениями кистозного фиброза на основе изучения распространенности и структуры мутаций гена *CFTR*.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено кросс-секционное (одномоментное) исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- пациенты с установленным диагнозом «кистозный фиброз» в возрасте до 18 лет;
- отсутствие мутаций в гене *CFTR* либо мутация в одной аллели гена;
- подписанное родителями или законными представителями пациента информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и обработку данных.

#### Критерии невключения:

- подтвержденный кистозный фиброз методом молекулярно-генетического исследования (наличие биаллельных мутаций гена *CFTR*).

### Диагностические критерии

Информация о диагнозе и диагностических мероприятиях (включая молекулярно-генетические исследования при исключении случаев биаллельных мутаций гена *CFTR*) извлекалась из медицинских карт. Согласно имеющейся информации, диагноз «Кистозный фиброз» устанавливали на основании клинической картины болезни и положительного результата потового теста на содержание хлоридов (> 80 ммоль/л методом проводимости и > 60 ммоль/л методом титрования по Гибсону и Куку).

### Условия проведения

В исследование включали больных, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с ноября 2013 по октябрь 2017 г.

### Исходы исследования

*Основной исход:* распространенность и структура мутаций гена *CFTR*.

*Дополнительные исходы:* корреляции между мутациями первого класса патогенности в гене *CFTR* и клиническими проявлениями кистозного фиброза — наличием мекониевого илеуса, панкреатической недостаточности, цирроза печени, бронхоэктазов и полипозного пансинусита.

### Генетический скрининг

Для молекулярно-генетического исследования в момент госпитализации осуществляли забор цельной венозной крови в количестве 1–2 мл в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), после чего образцы направлялись в лабораторию молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Выделение геномной ДНК выполнено с использованием набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия). Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовалось при помощи флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Критерием качества ДНК было отношение поглощения при длинах волн 260 и 280 нм, лежащее в диапазоне значений 1,8–2,0. Необходимое суммарное количество ДНК для исследования составляло 500 нг. ДНК необходимого качества и количества была получена для всех субъектов исследования.

Нуклеотидную последовательность определяли методом массового параллельного секвенирования. Амплификация целевых областей гена *CFTR*, включающих все кодирующие, прилегающие интронные, а также 3'-UTR области, была осуществлена с использованием олигонуклеотидов Ion AmpliSeq™ *CFTR* Panel (Thermo Fisher Scientific, США). Дальнейшее обогащение, очистка и эмульсионная ПЦР 102 ампликонов, общей протяженностью 8487 пар нуклеотидов (п.н.), проводилась на приборе Ion Chef (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование нового поколения осуществлялось на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Патогенность всех обнаруженных минорных вариантов гена *CFTR* с частотой встречаемости менее 1% согласно информации баз данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) и ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>), а также патогенность ранее не описанных нуклеотидных замен оценивали в программах Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция).

Валидация обнаруженных вариантов гена *CFTR* выполнена методом двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. С этой целью вся исходная геномная ДНК подвергалась амплификации на приборе ProFlex PCR System (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием олигонуклеотидов, подобранных в программе Beacon Designer 8.10. Проверка специфичности праймеров проводилась с помощью программы Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>). Продукты амплификации секвенировались с использованием реактивов BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) на оборудовании ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Все нуклеотидные замены были подтверждены (специфичность 100%).

Все выявленные варианты гена *CFTR* были описаны согласно номенклатуре HGVS с учетом принятых рекомендаций Европейского общества по генетике человека (European Society of Human Genetics, ESHG) (<http://www.eurogentest.org>) и информации баз данных по муковисцидозу ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org); [www.cff.org](http://www.cff.org)).

### Фенотипическое описание кистозного фиброза

Фенотипическое описание болезни включало случаи мекониевого илеуса, панкреатической недостаточности, цирроза печени, бронхоэктазов и полипозного пансинусита. Перечисленные признаки кистозного фиброза устанавливали на основании записей в медицинских картах больных по результатам исследований, выполненных до (мекониевый илеус) или в период пребывания в НМИЦ здоровья детей. Возникновение панкреатической недостаточности определяли при снижении концентрации панкреатической эластазы  $1 < 200$  мкг/г. Диагностику цирроза печени проводили методом фиброэластометрии с помощью аппарата «Фиброскан 502» (Echosens, Франция) с использованием шкалы METAVIR F0-F4 [23]. Наличие цилиндрических бронхоэктазов и полипозного пансинусита определяли с использованием мультиспирального компьютерного томографа Discovery CT750 HD (General Electric, США) с применением следующих параметров: 100–120 кВт, 80–100 мА, толщина среза 0,625 мм, pitch-1.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 10 от 19.11.2013 г.).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение качественных показателей в группах детей с различными вариантами гена *CFTR* выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат или точного дву-

стороннего теста Фишера, в случае если частота хотя бы в одной ячейке таблицы  $2 \times 2$  была меньше или равна 5. Определение генотип-фенотипических корреляций проведено на основании анализа бинарных признаков (наличие/отсутствие мутации и наличие/отсутствие фенотипического признака), расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследование включены 125 пациентов (девочек 63%) в возрасте от 5 мес до 17 лет, медиана 7,2 года (4,4; 13,0). Мекониевый илеус отмечался у 13/117 (11%) пациентов, панкреатическая недостаточность — у 97/123 (79%), цирроз печени — у 14/123 (11%), бронхоэктазы — у 64/123 (52%), полипозный пансинусит — у 40/123 (33%) пациентов. У 122/125 (98%) пациентов результат неонатального скрининга был положительным, у 3/125 (2%) детей — отрицательным.

### Распространенность и структура мутаций гена *CFTR*

В результате молекулярно-генетического исследования биаллельные мутации гена *CFTR* были обнаружены у всех 125 обследованных пациентов, всего 59 различных вариантов гена *CFTR*. Наиболее распространенной оказалась мутация *c.1521\_1523del, p.F508del*, обнаруженная в гомозиготном состоянии у 23/125 (18,4%) пациентов. Второй по частоте встречаемости была делеция *c.1545\_1546del, p.Y515\**: гомозиготными по данной мутации были 4% пациентов. Наиболее частой миссенс-мутацией и третьей по частоте встречаемости была мутация *c.274G>A, p.E92K*. Протяженная делеция *c.54-5940\_273+10250del/21kb* обнаружена менее чем в 5% случаев, причем только у одного пациента она была выявлена в гомозиготном состоянии. Остальные мутации встретились с частотой менее 3% (табл. 1).

Среди 59 выявленных вариантов гена *CFTR* чаще всего встречались миссенс-мутации, реже обнаруживались делеции, включая одну протяженную делецию, нонсенс-

**Таблица 1.** Сравнительный анализ частоты встречаемости мутаций у детей с кистозным фиброзом по данным настоящего исследования и российского регистра больных кистозным фиброзом (данные 2015 г.)

**Table 1.** Comparative analysis of the incidence of mutations in children with cystic fibrosis according to the present study and the Russian register of patients with cystic fibrosis (data from 2015)

№	Мутация	Тип мутации	Частота аллелей, абс. (%)	
			<i>n</i> = 125 <sup>#</sup>	По данным [3]
1	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Делеция	96 (38,4)	51,7
2	<i>c.1545_1546del, p.Y515*</i>	Делеция	22 (8,8)	1,3
3	<i>c.274G&gt;A, p.E92K</i>	Миссенс	17 (6,8)	2,4
4	<i>c.54-5940_273+10250del/21kb</i>	Делеция	12 (4,8)	5,7
5	<i>c.3846G&gt;A, W1282*</i>	Нонсенс	7 (2,8)	1,8
6	<i>c.1766+1G&gt;C</i>	Интронная	5 (2,0)	0,1
7	<i>c.2052dup, p.Q685Tfs*4</i>	Инсерция	5 (2,0)	1,8
8	<i>c.3909C&gt;G, p.N1303K</i>	Миссенс	5 (2,0)	1,4
9	<i>c.1243_1247del, p.N415*</i>	Делеция	4 (1,6)	0,2
10	<i>c.4004T&gt;C, p.L1335P</i>	Миссенс	4 (1,6)	0,1

Таблица 1. Продолжение

№	Мутация	Тип мутации	Частота аллелей, абс. (%)	
			n = 125 <sup>#</sup>	По данным [3]
11	c.580-1G>T	Интронная	4 (1,6)	0,2
12	c.1000C>T, p.R334W	Миссенс	4 (1,6)	0,8
13	c.2012del, p.L671*	Делеция	4 (1,6)	1,9
14	c.3196C>T, p.R1066C	Миссенс	4 (1,6)	0,3
15	c.3844T>C, p.W1282R	Миссенс	3 (1,2)	0,3
16	c.1397C>G, p.S466*	Нонсенс	2 (0,8)	0,3
17	c.3209G>A, p.R1070Q	Миссенс	2 (0,8)	нд
18	c.1624G>T, p.G542*	Нонсенс	2 (0,8)	1,2
19	c.287C>A, p.A96E	Миссенс	2 (0,8)	0,04
20	c.3718-2477C>T	Интронная	2 (0,8)	2,1
21	c.550del, p.L184Ffs*5	Делеция	2 (0,8)	нд
22	c.1735G>T, p.D579Y	Миссенс	2 (0,8)	0,1
23	c.3816_3817del, p.S1273Lfs*28	Делеция	2 (0,8)	0,3
24	c.442del, p.I148Lfs*5	Делеция	2 (0,8)	нд
25	c.349C>T, p.R117C	Миссенс	2 (0,8)	0,02
26	c.174_177del, p.D58Efs*32	Делеция	2 (0,8)	нд
27	c.3107C>A, p.T1036N	Миссенс	1 (0,4)	нд
28	c.412_413insACT, p.L137_L138insH	Инсерция	1 (0,4)	1,1
29	c.3475T>C, p.S1159P	Миссенс	1 (0,4)	0,1
30	c.2589_2599del, p.I864Sfs*28	Делеция	1 (0,4)	нд
31	c.43del, p.L15Ffs*10	Делеция	1 (0,4)	0,04
32	c.254G>A, p.G85E	Миссенс	1 (0,4)	0,1
33	c.358G>A, p.A102T	Миссенс	1 (0,4)	нд
34	<b>c.4298A&gt;G, p.E1433G</b>	Миссенс	1 (0,4)	0,02
35	<b>c.1219del, p.E407Nfs*35</b>	Делеция	1 (0,4)	0,02
36	<b>c.353del, p.S118Lfs*6</b>	Делеция	1 (0,4)	нд
37	c.1657C>T, p.R553*	Нонсенс	1 (0,4)	0,2
38	c.2834C>T, p.S945L	Миссенс	1 (0,4)	0,1
39	<b>c.1488G&gt;A, p.W496*</b>	Нонсенс	1 (0,4)	0,02
40	<b>c.831G&gt;A, p.W277*</b>	Нонсенс	1 (0,4)	нд
41	c.1584+1G>A	Интронная	1 (0,4)	0,1
42	<b>c.237G&gt;A, p.W79*</b>	Нонсенс	1 (0,4)	0,02
43	c.2125C>T, p.R709*	Нонсенс	1 (0,4)	0,02
44	c.1735G>T, p.D579Y	Миссенс	1 (0,4)	0,04
45	c.3140-26A>G	Интронная	1 (0,4)	0,02
46	c.1399C>T, p.L467F	Миссенс	1 (0,4)	нд
47	<b>c.1853_1863del, p.I618Rfs*2</b>	Делеция	1 (0,4)	нд
48	c.3691del, p.S1231Pfs*4	Делеция	1 (0,4)	0,5
49	c.2491G>T, p.E831*	Нонсенс	1 (0,4)	нд
50	<b>c.252T&gt;A, p.Y84*</b>	Нонсенс	1 (0,4)	0,1
51	c.1130dup, p.Q378Afs*4	Инсерция	1 (0,4)	нд
52	c.3929G>A, p.W1310*	Нонсенс	1 (0,4)	0,13
53	c.3454G>C, p.D1152H	Миссенс	1 (0,4)	0,1
54	<b>c.580G&gt;A, p.G194R</b>	Миссенс	1 (0,4)	нд
55	<b>c.3927_3938del, p.W1310_Q1313del</b>	Делеция	1 (0,4)	нд

Таблица 1. Продолжение

№	Мутация	Тип мутации	Частота аллелей, абс. (%)	
			n = 125 <sup>#</sup>	По данным [3]
56	<i>c.3528del, p.K1177Sfs*15</i>	Делеция	1 (0,4)	0,1
57	<b>c.1708_1712del, p.L570Rfs*17</b>	Делеция	1 (0,4)	нд
58	<b>c.2619+1G&gt;A</b>	Интронная	1 (0,4)	нд
59	<i>c.328G&gt;C, p.D110H</i>	Миссенс	1 (0,4)	0,02

Примечание. <sup>#</sup> — частота рассчитана для 250 секвенированных аллелей. Жирным шрифтом выделены варианты гена *CFTR*, ранее не описанные в базе данных HGMD. Среди них 4 варианта представлены в российском регистре больных кистозным фиброзом за 2015 г. под номерами 34, 35, 39 и 42 (на основании результатов настоящего исследования). нд — нет данных.

Note. <sup>#</sup> — the frequency is calculated for 250 sequenced alleles. The boldface characters the *CFTR* gene variants previously not described in the HGMD. Four variants of them are presented in the Russian register of patients with cystic fibrosis for 2015 under the numbers 34, 35, 39, and 42 (based on the results of this study). нд — not available.

мутации, мутации, приводящие к нарушению сплайсинга, и небольшие инсерции встречались с частотой менее 10% (рис.). К первому классу патогенности (нонсенс-мутации; мутации, сдвигающие рамку считывания; мутации первого и последнего нуклеотида интронов) относятся 33/59 (55,9%) мутации, обнаруженные у 76/125 (60,8%) пациентов.

Анализ полученных результатов с учетом географического проживания пациентов и их этнической принадлежности позволил определить, что мутация *c.1545\_1546del, p.Y515\** обнаружена в подавляющем большинстве случаев у детей чеченской народности (ОШ 139; 95% ДИ 15–1257).

#### Анализ генотип-фенотипических корреляций

Установлено, что мекониевый илеус чаще встречался у пациентов с мутациями первой категории патогенности. Наличие мутаций первого класса патогенности даже в гетерозиготном состоянии статистически значимо повышало вероятность поражения печени. Развитие панкреатической недостаточности чаще встречалось у пациентов с нонсенс-мутациями и мутациями, сдвигающими рамку считывания. Наличие миссенс-мутации хотя бы по одному аллелю, напротив, было благоприятным прогностическим фактором, указывающим на низкий риск поражения поджелудочной железы. Связи мутаций первого класса патогенности с развитием бронхоэктазов и полипозного пансинусита не выявлено (табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

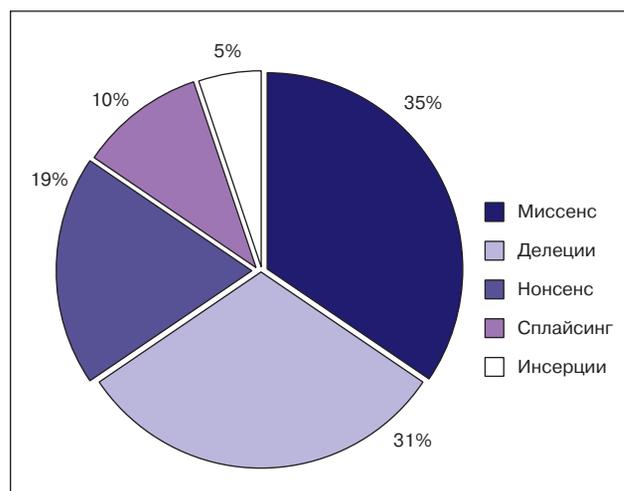
Исследовано распределение частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у 125 пациентов с кистозным фиброзом, на основании чего определена частота встречаемости каждого из выявленных аллелей гена *CFTR* и установлены генотип-фенотипические корреляции. Проведен анализ корреляций между различными типами мутаций с наличием панкреатической недостаточности, поражением печени, наличием бронхоэктазов и полипозного пансинусита. Анализ полученных данных с учетом этнической принадлежности пациентов позволил впервые описать мутацию *c.1545\_1546del, p.Y515\** как мутацию, характерную для чеченского этноса.

#### Обсуждение основного результата исследования

Результаты большинства российских исследований, имеющих молекулярно-генетическую направленность, отражаются в ежегодно публикуемом отчете Регистра больных кистозным фиброзом в РФ, тем самым объективизируется качественный и количественный состав мутаций гена *CFTR* в РФ [15]. По всей видимости, значительные различия в частоте встречаемости выявленных нами делеций *c.1521\_1523del, p.F508del* и *c.1545\_1546del, p.Y515\** в сравнении с данными Регистра могут быть связаны с большим числом больных детей чеченской национальности, включенных в наше исследование, а также со значительным числом генотипов, представленных в Регистре лишь одним аллелем. Относительная частота большинства обнаруженных в данном исследовании мутаций превышает частоту этих же мутаций, приведенных в Регистре. Это также может свидетельствовать о генетической недообследованности российских пациентов ввиду использования большинством лабораторий лишь методики выявления частых мутаций. Кроме того, в Регистре отсутствует частота встречаемости 17 (29,3%) мутаций гена *CFTR*, обнаруженных нами на сравнительно

Рис. Частота встречаемости различных типов мутаций у 125 детей с кистозным фиброзом

Fig. The incidence of different mutation types in 125 children with cystic fibrosis



**Таблица 2.** Генотип-фенотипические корреляции у детей с кистозным фиброзом  
**Table 2.** Genotype-phenotype correlations in children with cystic fibrosis

Фенотипический признак	Тип мутаций	Отсутствие/наличие признака, абс (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		Нет	Есть		
Мекониевый илеус	Мутации класса 1	48 (41,0)	10 (8,5)	3,9 (1,0–15,0)	0,043
	Другие мутации	56 (47,9)	3 (2,6)		
Панкреатическая недостаточность	Мутации класса 1	9 (7,3)	68 (54,3)	4,4 (1,8–11,1)	0,001
	Другие мутации	17 (13,8)	29 (23,5)		
Панкреатическая недостаточность	Миссенс-мутации	5 (4,1)	8 (6,5)	0,47 (0,14–0,55)	0,302
	Другие мутации	21 (17,1)	89 (72,4)		
Цирроз печени	Мутации класса 1	44 (35,8)	13 (10,6)	19,2 (2,4–152,1)	0,001
	Другие мутации	65 (52,8)	1 (0,8)		
Бронхоэктазы	Мутации класса 1	34 (27,6)	40 (32,5)	1,2 (0,6–2,4)	0,661
	Другие мутации	25 (20,3)	24 (19,5)		
Полипы	Мутации класса 1	49 (39,8)	25 (20,3)	0,9 (0,4–1,9)	0,771
	Другие мутации	34 (27,6)	15 (12,2)		

*Примечание.* В статистический анализ по показателю «мекониевый илеус» включено 117 пациентов, в анализ по панкреатической недостаточности, циррозу печени, бронхоэктазам и полипам — 123 пациента. Для остальных пациентов данные о фенотипическом признаке отсутствовали.

*Note.* The statistical analysis for meconium ileus indicator included 117 patients; the analysis for pancreatic deficiency, cirrhosis, bronchiectases and polyps — 123 patients. For the rest of the patients, there was no evidence of a phenotypic trait.

небольшой, по меркам Регистра, выборке пациентов. При этом 12 (21,1%) вариантов гена *CFTR* отсутствуют в двух ведущих международных базах данных по мутациям — HGMD [24] и *cftr2.org*.

Обращает на себя внимание тот факт, что три нон-сенс-мутации — *c.237G>A*, *p.W79\**, *c.252T>A*, *p.Y84\** и *c.1488G>A*, *p.W496\**, две из которых описаны нами, содержатся в Регистре, однако до сих пор не упомянуты в ведущих международных базах данных. Кроме того, делеция *c.1243\_1247del*, *p.N415\** и миссенс-мутация *c.3196C>T*, *p.R1066C*, каждая из которых встретилась у четырех обследованных нами пациентов, не представлены в базе *cftr2.org*, однако уже неоднократно встречались среди российских больных ранее [25]. Таким образом, 11 вариантов гена *CFTR* — *c.2619+1G>A*; *c.353del*, *p.S118Lfs\*6*; *c.1708\_1712del*, *p.L570Rfs\*17*; *c.3927\_3938del*, *p.W1310\_Q1313del*; *c.580G>A*, *p.G194R*; *c.1853\_1863del*, *p.I618Rfs\*2*; *c.4298A>G*, *p.E1433G*; *c.1219del*, *p.E407Nfs\*35*; *c.237G>A*, *p.W79\**; *c.831G>A*, *p.W277\** и *c.1488G>A*, *p.W496\** — являются новыми, не описанными ранее вариантами гена *CFTR*. Патогенность всех 11 вариантов была подтверждена сегрегационным анализом. Все эти варианты являются синглтонами.

Большая доля выявленных нами мутаций определяет тяжелый фенотип пациентов, располагаясь на стыке экзонов и интронов и нарушая сплайсинг, приводя к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминции трансляции. Логично, что и крупные перестройки гена (в нашем исследовании делеция второго и третьего экзонов гена *CFTR*) также относятся к мутациям, вызывающим тяжелый фенотип. Генотипы, формирующиеся двумя такими мутациями, сопровождаются классическим

течением заболевания с развитием панкреатической недостаточности и, соответственно, необходимостью приема адекватных доз панкреатических ферментов с первых недель жизни [26].

Для мутаций первого класса патогенности характерно существенное изменение аминокислотной последовательности кодируемого белка и его функциональной активности, что в свою очередь может проявляться тяжелым клиническим течением [27]. С целью проверки этой гипотезы мы провели статистическую обработку полученных данных для установки возможных корреляций между выявленным генотипом и фенотипическими проявлениями болезни у обследованных пациентов. Обнаружены следующие закономерности:

- взаимозависимость между наличием мутаций первой категории патогенности и развитием у пациентов мекониевого илеуса, что частично совпадало с результатами исследования российских авторов, опубликованного в 2016 г. [28];
- мутации первого класса патогенности ассоциированы с наличием у пациентов панкреатической недостаточности и цирроза печени.

Таким образом, настоящее исследование на выборке из 125 российских детей, больных муковисцидозом, продемонстрировало корреляции тяжести клинической картины кистозного фиброза с классом патогенности выявленных мутаций. Кроме того, геногеографическая оценка полученных данных с последующим анализом национальностей впервые позволили описать мутацию *c.1545\_1546del*, *p.Y515\** как мутацию, характерную для чеченского этноса, что указывает на эффект основателя.

Среди выявленных нами патогенных вариантов гена *CFTR* мутации *p.E831\**, *p.D110H*, *p.S945L*, *p.R117C*,

c.3718–2477C>T и p.D1152H входят в список мутаций, одобренных для назначения препарата ивакафтор. Потенциаторы МВТР, направленные на активацию функции ионного канала (например, ивакафтор), корректоры, улучшающие процессинг и транспортировку МВТР к поверхности клетки (например, люмакафтор), и малые молекулы, направленные на предотвращение преждевременной терминации трансляции у пациентов с нон-сенс-мутациями, проходят стадию разработки либо уже одобрены для терапии кистозного фиброза [22].

### Ограничения исследования

В исследование были включены только дети, проживающие на территории Российской Федерации на момент госпитализации. Выявленную частоту мутаций в гене *CFTR* невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. В литературе описаны мутации гена *CFTR*, располагающиеся глубоко в интронных областях гена, варианты, представляющие собой протяженные делеции/дупликации, а также структурные перестройки гена [24]. Данные варианты не могли быть выявлены ввиду ограничений метода массового параллельного секвенирования. Для их обнаружения необходимо использование других методов исследования, например количественной ПЦР в режиме реального времени и мультиплексной лигазной ПЦР (MLPA). Кроме того, используемый в исследовании метод не позволяет выявлять количество повторяющихся элементов генома (экспансии ди-/тринуклеотидных повторов), уровень метилирования ДНК, сбалансированные хромосомные перестройки и полиплоидии, а также однородительские дисомии, делеции и инсерции, протяженностью более 20 п.н., в некоторых случаях — мутации в генах, имеющих псевдогены, мозаичные варианты мутаций, мутации в интронных областях, находящихся на расстоянии более 20 п.н. от экзонов, а также мутации в других областях генома, не являющихся таргетными, эпигенетические и ненаследственные (соматические) мутации. И, наконец, еще одним ограничением исследования являлось отсутствие многофакторного анализа генотип-фенотипических корреляций с учетом всех особенностей течения заболевания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое обследование 125 российских детей с кистозным фиброзом позволило выявить 59 различных мутаций гена *CFTR*, 11 из которых оказались новыми, не описанными ранее: c.2619+1G>A; c.353del, p.S118Lfs\*6; c.1708\_1712del, p.L570Rfs\*17; c.3927\_3938del, p.W1310\_Q1313del; c.580G>A, p.G194R; c.1853\_1863del, p.I618Rfs\*2; c.4298A>G, p.E1433G; c.1219del, p.E407Nfs\*35; c.237G>A, p.W79\*; c.831G>A, p.W277\*; c.1488G>A, p.W496\*. Мутация

c.1545\_1546del, p.Y515\* характерна для чеченской популяционной группы. Было показано, что такие фенотипические признаки кистозного фиброза, как развитие мекониевого илеуса, панкреатическая недостаточность и наличие цирроза печени, чаще встречаются у пациентов с мутациями первой категории патогенности, а гетерозиготные миссенс-мутации, в свою очередь, являются благоприятным прогностическим фактором отсутствия поражения поджелудочной железы.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**С. А. Красовский** — чтение лекций для компании Chiesi.

**О. И. Симонова** — чтение лекций для компании ООО «Генфа».

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

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Stanislav A. Krasovskiy** — lecturing for Chiesi.

**Olga. I. Simonova** — lecturing for Genfa LLC.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CAS, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc. / PPD Development (Smolensk) LLC, Stallergen SA / Quintiles GesmbH (Austria).

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

### ORCID

**Ю. В. Горинова** [http:// orcid.org/ 0000-0002-2209-7531](http://orcid.org/0000-0002-2209-7531)

**К. В. Савостьянов** [http:// orcid.org/0000-0003-4885-4171](http://orcid.org/0000-0003-4885-4171)

**А. А. Пушков** [http:// orcid.org/0000-0001-6648-2063](http://orcid.org/0000-0001-6648-2063)

**А. Г. Никитин** [http:// orcid.org/0000-0001-9672-3383](http://orcid.org/0000-0001-9672-3383)

**Е. Л. Пеньков** [https:// orcid.org/0000-0001-8250-5405](https://orcid.org/0000-0001-8250-5405)

**С. А. Красовский** [http:// orcid.org/0000-0001-9642-0947](http://orcid.org/0000-0001-9642-0947)

**О. И. Симонова** [http:// orcid.org/ 0000-0002-2367-9920](http://orcid.org/0000-0002-2367-9920)

**Л. С. Намазова-Баранова** [http:// orcid.org/0000-0002-2209-7531](http://orcid.org/0000-0002-2209-7531)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. — М.: Медпрактика-М; 2014. — 672 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mucoviscidosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ).]
2. Farrell P. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450–453. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007.
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., и др. Муковисцидоз в России: Создание национального регистра // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 4 — С. 44–55. [Krasovsky SA, Chernyak AV, Kashirskaya NYu, et al. Cystic fibrosis in Russian Federation: establishment of the national registry. *Pediatrriia*. 2014;93(4):44–55. (In Russ).]
4. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 503–508. [Kashirskaya NY, Krasovsky SA, Chernyak AV, et al. Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013. *Current pediatrics*. 2015;14(4):503–508. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066–1073. doi: 10.1126/science.2475911.
6. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073–1080. doi: 10.1126/science.2570460.
7. genet.sickkids.on.ca [Internet]. Cystic Fibrosis Mutation Database [cited 2017 Dec 24]. Available from: www.genet.sickkids.on.ca/cftr.
8. Audrezet MP, Dabricot A, Le Marechal C, Ferec C. Validation of high-resolution DNA melting analysis for mutation scanning of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *J Mol Diagn*. 2008;10(5):424–434. doi: 10.2353/jmoldx.2008.080056.
9. Le Marechal C, Audrezet MP, Quere I, et al. Complete and rapid scanning of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC): major implications for genetics counseling. *Hum Genet*. 2001;108(4):290–298. doi: 10.1007/s004390100490.
10. Galvin P, Clarke L, Harvey S, Amaral M. Microarray analysis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3(2):29–33. doi: 10.1016/j.jcf.2004.05.006.
11. Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 6 — С. 16–23. [Baranov AA, Kapranov NI, Kashirskaya NY, et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(6):16–23. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i6.1211.
12. Lucarelli M, Narzi L, Piergentili R, et al. A 96-well formatted method for exon and exon/intron boundary full sequencing of the CFTR gene. *Anal Biochem*. 2006;353(2):226–235. doi: 10.1016/j.ab.2006.03.022.
13. A new targeted CFTR mutation panel based on next-generation sequencing technology. *J Mol Diagn*. 2017;19(5):788–800. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.06.002.
14. Schrijver I, Rappahahn K, Pique L, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification identification of whole exon and single nucleotide deletions in the CFTR gene of Hispanic individuals with cystic fibrosis. *J Mol Diagn*. 2008;10(4):368–375. doi: 10.2353/jmoldx.2008.080004.
15. Mehdizadeh Hakkak A, Keramatipour M, Talebi S, et al. Analysis of CFTR gene mutations in children with cystic fibrosis, first report from North-East of Iran. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(8):918–921.
16. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год / Под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, А.Ю. Воронковой, и др. — М.: Медпрактика-М; 2016. — 72 с. [Registry of cystic fibrosis patients in Russian Federation. 2015. Ed by E.I. Kondrat'eva, S.A. Krasovsky, A.Yu. Voronkova, et al. Moscow: Medpraktika-M; 2016, 72 p. (In Russ).]
17. Gurwitz D, Corey M, Francis PW. Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 1979;26(3):603–615. doi: 10.1016/S0031-3955(16)33752-X.
18. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet*. 2003;67(Pt 5):471–485. doi: 10.1046/j.1469-1809.2003.00028.x.
19. Green DM, McDougal KE, Blackman SM, et al. Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res*. 2010;11:140. doi: 10.1186/1465-9921-11-140.
20. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):180–193. doi: 10.1055/s-0035-1547318.
21. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45–56. doi: 10.1038/nrg3849.
22. Elborn JS. Personalised medicine for cystic fibrosis: treating the basic defect. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):3–5. doi: 10.1183/09059180.00008112.
23. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403–408. doi: 10.1136/gut.2005.069153.
24. hgmd.cf.ac.uk [Internet]. HGMD® Professional 2017.4. [cited 2018 Feb 20]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
25. Одинокова О.Н. Расширенный поиск мутаций гена CFTR в выборке больных муковисцидозом из Сибирского региона. / VII ежегодная Северо-Западная с международным участием научно-практическая конференция по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза»; Май 27–28, 2016; Санкт-Петербург. [Odinokova ON. Rasshirennyi poisk mutatsii gena CFTR v vyborke bol'nykh mukovistsidozom iz Sibirskogo regiona. (Conference proceedigs) VII ezhegodnaya Severo-Zapadnaya s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-prakticheskaya konferentsiya po mukovistsidozu «Praktika lecheniya mukovistsidoza»; 2016 may 27–28; St. Petersburg. (In Russ).] Доступно по: <http://ostrovaru.com/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D1%8B/2015/01/08/%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D0%B8-%D1%81%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%8B/>. Ссылка активна на 12.02.2018.
26. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51–75. doi: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
27. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
28. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 6 — С. 77–81. [Kondratyeva EI, Sherman VD, Amelina EL, et al. The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(6):77–81. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81.

С.Г. Макарова<sup>1,2</sup>, О.А. Вржесинская<sup>3</sup>, В.М. Коденцова<sup>3</sup>, О.Г. Переверзева<sup>3</sup>, С.Н. Леоненко<sup>3</sup>, Т.В. Турти<sup>1,2</sup>, Д.С. Ясаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

## Экскреция водорастворимых витаминов (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>) с мочой у здоровых детей дошкольного и школьного возраста: одномоментное исследование

### Контактная информация:

Ясаков Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: dmyasakov@mail.ru

Статья поступила: 12.12.2017 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Дети дошкольного и школьного возраста относятся к группе риска развития недостаточности витаминов. Скрининг обеспеченности детей витаминами остается актуальной проблемой педиатрии. **Цель исследования:** определить распространенность низкой экскреции водорастворимых витаминов среди здоровых детей дошкольного и школьного возраста. **Методы.** Исследование проведено в марте-апреле 2017 г. У здоровых детей определяли экскрецию с мочой (утренняя порция, собранная натощак в течение 30–120 мин после ночного мочеиспускания) метаболитов витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>. Рибофлавин (метаболит витамина В<sub>2</sub>) определяли спектрофлуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком; 4-пиридоксильную кислоту (метаболит витамина В<sub>6</sub>) и тиамин (метаболит витамина В<sub>1</sub>) — флуоресцентным методом, аскорбиновую кислоту (метаболит витамина С) — методом визуального титрования реактивом Тильманса. Низкой (эквивалент недостаточности витамина) считали экскрецию тиамина < 7, 10, 11 и 12 мкг/ч и рибофлавина < 6, 9, 10 и 13 мкг/ч у детей в возрасте 3–5, 6–8, 9–11 и старше 12 лет соответственно; 4-пиридоксильной кислоты — < 40, 60 и 70 мкг/ч у детей 3–5, 6–8 и ≥ 9 лет, аскорбиновой кислоты — < 0,2 и 0,4 мг/ч у детей в возрасте 3–11 и ≥ 12 лет соответственно. **Результаты.** Экскрецию метаболитов определили у 39 детей (20 девочек), из них 14 детей в возрасте 4–6 лет и 25 детей в возрасте 7–14 лет. Низкий уровень экскреции аскорбиновой кислоты обнаружен у 13 (33%) детей, тиамина — у 24 (62%), рибофлавина — у 16 (41%), 4-пиридоксильной кислоты — у 26 (67%). Низкая экскреция хотя бы одного метаболита витамина была обнаружена у 30 (77%) детей, 3 и более метаболитов одновременно — у 15 (39%). **Заключение.** Низкий уровень экскреции с мочой метаболитов хотя бы одного водорастворимого витамина (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>) встречается у большинства детей дошкольного и школьного возраста.

**Ключевые слова:** дети, водорастворимые витамины, метаболиты, экскреция, моча, недостаточность, скрининг.

**(Для цитирования:** Макарова С.Г., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н., Турти Т.В., Ясаков Д.С. Экскреция водорастворимых витаминов (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>) с мочой у здоровых детей дошкольного и школьного возраста: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (1): 70–75. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1857)

### ОБОСНОВАНИЕ

Недостаточность витаминов у детей связана с признаками метаболических нарушений — повышенным индексом массы тела [1–3], повышенными уровнями инсулина и С-пептида [1, 3], нарушениями липидного обмена [1], признаками дисфункции эндотелия сосудов (повышение уровня С-реактивного белка и гомоцистеина на фоне низкой концентрации в крови витаминов группы В [1]), нарушением функции печени (повышение активности аланинаминотрансферазы) [1, 4]. Недостаточная обеспеченность детей витаминами А, С, РР, D, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> повышает риск задержки темпов физического развития в 2 раза и развития алиментарно-

зависимых заболеваний [5]. Ранее при обследовании российских детей, посещающих детские дошкольные образовательные учреждения, было обнаружено, что лишь каждый пятый ребенок обеспечен всеми водорастворимыми витаминами [6, 7], у 40% детей отмечался полигиповитаминоз [8, 9].

Низкое содержание витаминов в моче является маркером поступления витаминов с пищей [10, 11], поскольку почечная экскреция витаминов снижается раньше, чем происходит снижение их уровня в крови [12]. В этой связи мониторинг экскреции витаминов с мочой остается перманентной клинической задачей, поскольку позволяет оценить, достаточно ли витаминов

поступает с рационом питания, состав и способы приготовления блюд которого претерпевают постоянные изменения.

**Целью нашего исследования** было определить распространенность низкой экскреции водорастворимых витаминов среди здоровых детей дошкольного и школьного возраста с утренней порцией мочи, собранной натощак.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- дети в возрасте от 3 до 18 лет;
- дети без тяжелой соматической патологии, на момент обследования практически здоровые;
- подписанное информированное согласие родителей на участие в исследовании.

*Критерии невключения:*

- прием витаминных или витаминно-минеральных комплексов, а также биологически активных добавок, содержащих витамины, в течение последних 2 мес (по данным опроса родителей/законных представителей ребенка).

### Условия проведения

В исследование включали детей после консультации врачом-педиатром, проведенной с профилактической

целью в Клинико-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва). Лабораторные исследования выполнены в лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (Москва).

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 13 марта по 14 апреля 2017 г.

### Исходы исследования

В исследовании определяли долю (%) детей, имевших низкий уровень экскреции с мочой водорастворимых витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>. Кроме того, устанавливали наличие полигиповитаминоза (низкая экскреция с мочой одновременно 3 и более витаминов). Дополнительно оценивали различия в экскреции с мочой витаминов у детей дошкольного и школьного возраста.

### Методы регистрации исходов

Оценка обеспеченности организма витаминами проведена по величине экскреции их метаболитов с утренней порцией мочи, собранной в домашних условиях в течение 30–120 мин натощак после ночного мочеиспускания [13]. Вместе с образцом мочи родители детей предоставляли информацию о возрасте ребенка, времени первого (после ночного сна) и второго (утреннего) мочеиспускания.

Рибофлавин (метаболит витамина В<sub>2</sub>) определяли спектрофлуориметрически титрованием рибофлавин-

Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Oksana A. Vrzhesinskaya<sup>3</sup>, Vera M. Kodentsova<sup>3</sup>, Olga G. Pereverzeva<sup>3</sup>, Svetlana N. Leonenko<sup>3</sup>, Tatiana V. Turti<sup>1, 2</sup>, Dmitry S. Yasakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

## Urinary Excretion of Water-Soluble Vitamins (C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>6</sub>) in Healthy Children of Preschool and School Age: A Cross-Sectional Study

**Background.** Children of preschool and school age are at risk of developing vitamin deficiency. Screening of the vitamin provision of children remains an urgent problem of pediatrics. **Objective.** Our aim was to determine the prevalence of low excretion of water-soluble vitamins among healthy preschool and school-age children. **Methods.** The study was conducted in March-April 2017. We determined the urinary excretion (fasting morning portion collected during 30–120 min after night-time urination) of metabolites of vitamins C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>6</sub> in healthy children. Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub> metabolite) was determined spectrophotometrically by titration with a riboflavin-binding apoprotein; 4-pyridoxyl acid (vitamin B<sub>6</sub> metabolite) and thiamine (vitamin B<sub>1</sub> metabolite) — by fluorescent method, ascorbic acid (vitamin C metabolite) — by visual titration with Tillman's reagent. The excretion considered to be low (equivalent to vitamin deficiency) when thiamine excretion was < 7, 10, 11, and 12 µg/h and riboflavin < 6, 9, 10, and 13 µg/h in children aged 3–5, 6–8, 9–11, and above 12 years, respectively; 4-pyridoxyl acid — < 40, 60, and 70 µg/h in children aged 3–5, 6–8, and ≥ 9 years, ascorbic acid — < 0.2 and 0.4 mg/h in children aged 3–11 and ≥ 12 years, respectively. **Results.** Metabolites were excreted in 39 children (20 girls), 14 of them aged 4–6 years and 25 children aged 7–14 years. A low level of ascorbic acid excretion was found in 13 (33%) children, of thiamine — in 24 (62%), of riboflavin — in 16 (41%), of 4-pyridoxyl acid — in 26 (67%). Low excretion of at least one vitamin metabolite was detected in 30 (77%) children, of 3 or more metabolites simultaneously — in 15 (39%). **Conclusion.** A low level of urinary excretion of metabolites of at least one water-soluble vitamin (C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>6</sub>) occurs in most preschool and school-age children.

**Key words:** children, water-soluble vitamins, metabolites, excretion, urine, deficiency, screening.

**(For citation:** Makarova Svetlana G., Vrzhesinskaya Oksana A., Kodentsova Vera M., Pereverzeva Olga G., Leonenko Svetlana N., Turti Tatiana V., Yasakov Dmitry S. Urinary Excretion of Water-Soluble Vitamins (C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>6</sub>) in Healthy Children of Preschool and School Age: A Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 70–75. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1857)

связывающим апобелком [14]; 4-пиридоксильную кислоту (метаболит витамина В<sub>6</sub>) и тиамин (метаболит витамина В<sub>1</sub>) — флуоресцентными методами [13]. Аскорбиновую кислоту (витамин С) определяли методом визуального титрования реактивом Тильманса [13]. Порог чувствительности (предел обнаружения) для рибофлавина установлен на уровне 0,03 мкг/мл, для 4-пиридоксильной кислоты — 0,01 мкг/мл, для тиамина — 0,05 мкг/мл, для аскорбиновой кислоты — 0,02 мкг/мл. Воспроизводимость методов определения рибофлавина и тиамина — 6,4%, 4-пиридоксильной кислоты — 3,6%, аскорбиновой кислоты — 5,4% [13]. Часовую экскрецию метаболита тиамина рассчитывали по формуле:

$$c \times V \times 60/t \text{ (мкг/ч)},$$

где  $c$  — концентрация метаболита витамина в мкг/см<sup>3</sup>;  $V$  — объем мочи, собранной натощак (в см<sup>3</sup>) за время  $t$  (мин); 60 — коэффициент пересчета минут в час.

Низкой (эквивалент недостаточности витамина) считали экскрецию тиамина (мкг/ч) < 7 для детей в возрасте 3–5 лет [15], < 10 — для детей 6–8 лет [16], < 11 — для детей 9–11 лет [17], < 12 — для детей ≥ 12 лет [18], рибофлавина — < 6 [15], < 9 [16], < 10 [17] и < 13 мкг/ч [18] соответственно; 4-пиридоксильной кислоты — < 40 для детей 3–5 лет [15], < 60 мкг/ч для детей 6–8 лет [16] и < 70 для детей ≥ 9 лет [17]; аскорбиновой кислоты — < 0,2 мг/ч для детей в возрасте 3–11 лет [15] и < 0,4 мг/ч для детей ≥ 12 лет [19].

#### Антропометрические измерения

Оценка физического развития детей проведена с использованием программы WHO AnthroPlus. Нормальными показателями физического развития считали значения Z-scores WAZ (масса тела для возраста), HAZ (длина тела/рост для возраста) и BAZ (индекс массы тела для возраста) в пределах > -2SD / < 2SD [20]. Дефицит массы тела устанавливали при величине Z-score WAZ < -2SD, избыточную массу тела — при Z-score WAZ > 2SD.

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 2 от 21.02.2017 г.).

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Количественные показатели представлены с указанием медианы (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение экскреции витаминов с мочой в группах детей дошкольного и школьного возраста выполнено с использованием точного критерия Фишера для оценки различий между долями двух выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование было включено 39 практически здоровых детей (20 девочек), из них 14 в возрасте 4–6 лет, 25 — 7–14 лет. Показатели физического развития соответствовали норме одновременно по WAZ, HAZ и BAZ у 37 (95%) участников исследования. У 2 детей были определены отклонения в физическом развитии — низкая (BAZ ≤ -2SD) и избыточная (BAZ ≥ 2SD) масса тела соответственно.

### Экскреция метаболитов витаминов с мочой

Сниженная экскреция аскорбиновой кислоты с мочой выявлялась у 1/3, рибофлавина — более чем у 40%, тиамина и 4-пиридоксильной кислоты — более чем у 60% обследованных детей (табл. 1). Нормальный уровень экскреции с мочой витамина В<sub>6</sub> был лишь у 2 (5%) детей. В целом по выборке низкая экскреция метаболитов хотя бы одного из четырех витаминов была обнаружена у 30 (77%), трех и более метаболитов одновременно — у 15 (39%) детей.

Статистически значимых различий между частотой выявления дефицита отдельных витаминов и их сочетанной недостаточности среди детей дошкольного и школьного возраста не выявлено (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Низкий уровень экскреции метаболитов водорастворимых витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub> с мочой обнаружен у большинства практически здоровых детей дошкольного и школьного возраста.

### Обсуждение основного результата исследования

Витамины и минеральные вещества — эссенциальные составляющие рациона питания. Содержание их в суточном рационе может значительно колебаться в связи с целым рядом причин, к которым относятся как выбор блюд и пищевые привычки, так и качество продуктов — условия и сроки их хранения, способы приготовления

**Таблица 1.** Часовая экскреция метаболитов витамина С и витаминов группы В с мочой у детей  
**Table 1.** One-hour urinary excretion of metabolites of vitamin C and B vitamins in children

Показатель	Значения		Низкая экскреция с мочой, абс. (%)
	Медиана (25-й; 75-й перцентили)	min-max	
Аскорбиновая кислота, мг/ч	0,37 (0,20; 0,68)	0,01–1,80	13 (33)
Тиамин, мкг/ч	8,2 (4,9; 23,8)	0,4–35,2	24 (62)
Рибофлавин, мкг/ч	12,2 (7,0; 13,9)	0,6–64,6	16 (41)
4-пиридоксильная кислота, мкг/ч	37,5 (28,2; 62,6)	1,9–119	26 (67)

**Таблица 2.** Низкая экскреция метаболитов витамина С и витаминов группы В с мочой у детей дошкольного и школьного возраста  
**Table 2.** Low urinary excretion of metabolites of vitamin C and B vitamins in preschool and school-age children

Показатель	Дети 4–6 лет, n = 14	Дети 7–14 лет, n = 25	p
Аскорбиновая кислота, абс. (%)	5 (36)	8 (32)	1,000
Тиамин, абс. (%)	6 (43)	18 (72)	0,095
Рибофлавин, абс. (%)	4 (29)	12 (48)	0,317
4-пиридоксильная кислота, абс. (%)	9 (64)	17 (68)	1,000
<b>Низкая экскреция</b>			
Хотя бы 1 метаболита, абс. (%)	4 (29)	5 (20)	0,696
1–2 метаболитов одновременно, абс. (%)	3 (23)	9 (36)	0,477
≥ 3 метаболитов одновременно, абс. (%)	4 (29)	11 (44)	0,496

*Примечание.* Критерии низкой экскреции для каждого метаболита витаминов с учетом возраста детей представлены в разделе МЕТОДЫ («Методы регистрации исходов»)  
*Note.* Criteria for low excretion for each metabolite of vitamins, taking into account the age of children, are presented in the METHODS section (Methods for registering study outcomes).

пищи и технологические процессы при производстве пищевых продуктов [21].

В 2003 г. была принята Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона и режима питания, физической активности и здоровья: консультативная встреча стран Европейского региона [22] и намечены пути по улучшению здоровья населения в глобальном масштабе, при этом особое значение придавалось проблеме недостаточности питания и дефицита микронутриентов. Ряд последующих инициатив Всемирной организации здравоохранения, посвященных питанию, также во многом акцентирует внимание на проблеме «скрытого голода» — микронутриентной недостаточности [23–25]. Было сформулировано понятие «программирование плода» — гипотеза пренатального программирования, которая предполагает, что изменения питания и эндокринного статуса беременной женщины и, соответственно, внутриутробно развивающегося ребенка приводят к адаптациям в процессе развития, имеющим долгосрочные последствия, предрасполагающим в дальнейшем к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям [24].

Для оценки обеспеченности организма витаминами используют различные способы. Расчетные методы потребления пищевых продуктов и пищевых веществ не учитывают степень усвояемости (т.е. биодоступность) конкретного витамина и размер фактически съеденной детьми порции того или иного блюда [21]. Между тем усвояемость витаминов группы В из разных продуктов может колебаться в значительных пределах [26]. Оценка витаминного статуса детей по содержанию витаминов и их метаболитов в крови или моче дает более объективную информацию по сравнению с результатами оценки по фактическому питанию, полученными анкетно-опросными методами [26]. Признанным неинвазивным методом является определение экскреции водорастворимых витаминов с мочой [26]. Уменьшение экскреции витаминов с мочой является чувствительным и ранним диагностическим маркером их недостаточности [10, 11], поскольку предшествует снижению их уровня в крови [12]. Проведенное в рамках настоящего исследования изучение обеспеченности детей витаминами С, В<sub>1</sub>,

В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub> с использованием определения витаминов и их метаболитов в моче показало недостаточную обеспеченность витамином С 1/3 детей, витамином В<sub>2</sub> — практически половины детей, а В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> — более чем половины детей. При этом сниженная экскреция 4-пиридоксильной кислоты могла быть обусловлена не только недостаточным содержанием витамина В<sub>6</sub> в рационе, но и функциональной недостаточностью вследствие дефицита витамина В<sub>2</sub> [27]. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного и школьного возраста не отличалась от таковой в начале 2000-х годов [28]. Сравнение результатов с полученными ранее данными при обследовании детей, посещающих детские образовательные учреждения Московской области и Екатеринбурга [6, 7, 9, 29], демонстрирует в целом практически одинаковую обеспеченность водорастворимыми витаминами детей обоих регионов.

Учитывая важность проблемы микронутриентной недостаточности, Союзом педиатров России была инициирована работа по формированию согласительного документа, в создании которого приняли участие эксперты из нескольких городов России — представители разных специальностей: педиатры, диетологи, клинические фармакологи, биохимики, неонатологи, гастроэнтерологи, аллергологи-иммунологи, психоневрологи и др. Представленная на съезде Союза педиатров России в феврале 2017 г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России включает анализ мировых и отечественных данных и современные рекомендации [21], предусматривает разные способы улучшения витаминной обеспеченности детей — от использования в питании обогащенных витаминами пищевых продуктов до применения витаминно-минеральных комплексов, в том числе содержащих витамины биологических активных добавок к пище [21], что должно быть широко внедрено в педиатрическую практику [21, 30, 31]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости продолжения работы как по изучению обеспеченности детей микронутриентами, так и по внедрению профилактических технологий ее улучшения.

### Ограничения исследования

Ограничением в настоящем исследовании являлось измерение концентрации метаболитов витаминов в утренней порции мочи, собранной не за несколько дней, а однократно. Ограничением послужили и включение в исследование детей не старше 14 лет, а также небольшой размер выборки, не позволяющий получить представление о популяционном распределении случаев низкой экскреции метаболитов изученных водорастворимых витаминов. При обследовании подростков (14–18 лет) доля детей со сниженной экскрецией витаминов могла быть больше, поскольку, с одной стороны, девочки-подростки чаще применяют ограничения в диете, с другой стороны, дети могут самостоятельно потреблять пищевые продукты с низкой пищевой плотностью, но высокой калорийностью.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют низкий уровень экскреции с мочой исследованных метаболитов водорастворимых витаминов. Полученные данные согласуются с результатами обследования детей дошкольного и школьного возраста из других населенных пунктов и свидетельствуют о необходимости работы по улучшению микронутриентной обеспеченности детей России, а также о повышении информированности педиатров и населения о необходимости дополнительной дотации витаминов детям.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 6 — С. 68–78. [Torshin IY, Gromova OA, Limanova OA, et al. Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large-scale sample of patients through data mining. *Pediatrriia*. 2015;94(6):68–78. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2015-94-6-68-78.
2. Garcia OP, Ronquillo D, del Carmen Caamano M, et al. Zinc, Iron and Vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in mexican school-aged children. *Nutrients*. 2013;5(12):5012–5030. doi: 10.3390/nu5125012.
3. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т. 21. — № 1 — С. 48–58. [Kuprienko NB, Smirnova NN. Vitamin D, obesity and cardiorenal risk in children. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015;21(1):48–58. (In Russ).]
4. Ued Fda V, Weffort VR. Antioxidant vitamins in the context of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(4):523–530. doi: 10.1590/S0103-05822013000400016.
5. Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Валина С.А., Ивашова Ю.А. Гигиеническая оценка риска развития у детей соматических нарушений здоровья, ассоциированных с дефицитом витаминов // *Анализ риска здоровью*. — 2015. — № 4 — С. 79–90. [Ustinova OJ, Luzhetskiy KP, Valina SA, Ivashova YA. Hygienic risk assessment of children with somatic health problems associated with vitamin deficiency. *Health Risk Analysis*. 2015;(4):79–90. (In Russ).]

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**С. Г. Макарова** — научный консультант компании «Нутриция».

**Т. В. Турти** — получение исследовательского гранта от компании Nutricia Advance на проведение научно-исследовательской работы «Оценка влияния специализированного детского молочного продукта для энтерального питания «Инфатрини» на нутритивный статус детей раннего возраста с задержкой физического развития (производство N. V. Nutricia, Нидерланды)».

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Svetlana G. Makarova** — scientific consultant of Nutricia company.

**Tatiana V. Turti** — receiving a research grant from Nutricia Advance for the research work «Assessing the Influence of Specialized Infant Milk Product for Enteral Nutrition Infatrin on the Nutritional Status of Young Children With Delayed Physical Development (production of N.V. Nutricia, The Netherlands).»

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

### ORCID

**С. Г. Макарова** <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

**О. А. Вржесинская** <https://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

**В. М. Коденцова** <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

**С. Н. Леоненко** <https://orcid.org/0000-0003-0048-4220>

**Т. В. Турти** <http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

**Д. С. Ясаков** <http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

6. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Старовойтов М.В., и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 1 — С. 114–120. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Starovoytov MV, et al. Assessment of vitamin supply in preschoolers. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(1):114–120. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-114-120.
7. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н. Обеспеченность витаминами детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения в разных регионах (Московская область, г. Екатеринбург) // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 5 — С. 49–53. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Pereverzeva OG, Leonenko SN. Vitamin sufficiency of children visiting preschool educational institutions from different regions (Moscow region, Ekaterinburg). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):49–53. (In Russ).] doi: 10.17816/PED8550-54.
8. Коденцова В.М. Обогащенные молочные напитки для коррекции витаминной недостаточности у детей преддошкольного и дошкольного возраста // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2 — С. 118–125. [Kodentsova VM. Enriched milk drinks for vitamin deficiency correction in toddlers and preschoolers. *Current Pediatrics*. 2017;16(2):118–125. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1712.
9. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И., и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 3 — С. 119–123. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Safronova AI, et al. Assessment of vitamins supply in preschool children by non-invasive method. *Pediatrriia*. 2016;95(3):119–123. (In Russ).]

10. Shibata K, Hirose J, Fukuwatari T. Relationship between urinary concentrations of nine water-soluble vitamins and their vitamin intakes in Japanese adult males. *Nutr Metab Insights*. 2014;7: 61–75. doi: 10.4137/NMI.S17245.
11. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., и др. Оценка обеспеченности витаминами С, В1 и В2 новорожденных детей, находящихся на различных видах вскармливания, по экскреции с мочой // *Вопросы питания*. — 2015. — Т. 84. — № 4. — С. 98–104. [Vrzhesinskaya OA, Kodentsova VM, Pereverzeva OG, et al. Evaluation of sufficiency with vitamins C, B1 and B2 of newborn infants feeding different types of nutrition, by means of urinary excretion determination. *Problems of nutrition*. 2015;84(4): 105–111. (In Russ).]
12. Shibata K, Sugita C, Sano M, et al. Urinary excretion of B-group vitamins reflects the nutritional status of B-group vitamins in rats. *J Nutr Sci*. 2013;2:e12. doi: 10.1017/jns.2013.3.
13. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., и др. *Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие*. — М.: Альтекс; 2001. — 68 с. [Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, et al. *Metody otsenki vitaminnoi obespechennosti naseleniya. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow: Altex; 2001. 68 p. (In Russ).]
14. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник В.В., и др. Выделение рибофлавинсвязывающего апобелка из белка куриных яиц и его использование для определения рибофлавина в биологических образцах // *Прикладная биохимия и микробиология*. — 1994. — Т. 30. — № 4–5 — С. 603–609. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik VV, et al. Isolation of a riboflavin-binding protein from egg white and its use for riboflavin detection in biological objects. *Applied biochemistry and microbiology*. 1994; 30(4–5):603–609. (In Russ).]
15. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Влияние приема поливитаминного комплекса на витаминную обеспеченность детей, посещающих детский сад // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6. — № 1 — С. 35–39. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Sokolnikov AA. Influence of the polyvitaminic complex intake on the vitamin provision of the kindergartners. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):35–39. (In Russ).]
16. Коденцова В.М., Сокольников А.А., Алексеева И.А., и др. Нормы часовой экскреции с мочой витаминов группы В для детей 5–7 лет // *Вопросы питания*. — 1994. — № 1–2 — С. 18–21. [Kodentsova VM, Sokolnikov AA, Alexeeva IA, et al. Normy chasovoi ekskretsii s mochoi vitaminov gruppy V dlya detei 5–7 let. *Problems of nutrition*. 1994;(1–2):18–21. (In Russ).]
17. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Денисова С.Н. и др. Нормы часовой экскреции с мочой витаминов группы В для детей 9–13 лет // *Биомедицинская химия*. — 1993. — Т. 39. — № 4 — С. 27–31. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Denisova SN, et al. Standards of hourly excretion of B group vitamins with urine for children aged 9 to 13 years. *Vopr Med Khim*. 1993;39(4):27–31. (In Russ).]
18. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., и др. Уточнение критериев обеспеченности взрослых и детей 12–14 лет витаминами В1 и В2 // *Вопросы медицинской химии*. — 1994. — Т. 40. — № 6 — С. 45–48. [Kodentsova VM, Kharitonchik LA, Vrzhesinskaya OA, et al. Refining criteria for providing adults and 12–14 year old children with vitamins B1 and B2. *Vopr Med Khim*. 1994;40(6):45–48. (In Russ).]
19. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., и др. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином С // *Вопросы медицинской химии*. — 1995. — Т. 41. — № 1 — С. 53–57. [Kodentsova VM, Kharitonchik LA, Vrzhesinskaya OA, et al. Refining criteria for supplying the body with vitamin C. *Vopr Med Khim*. 1995;41(1):53–57. (In Russ).]
20. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
21. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 152 с. [Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii (i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pediatricheskoi praktike). Moscow: Pediatr"; 2017. 152 p. (In Russ).]
22. Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона и режима питания, физической активности и здоровья: консультативная встреча стран Европейского региона. Отчет о консультативной встрече. Копенгаген, Дания, 2–4 апреля 2003 г. [Global'naya strategiya VOZ v oblasti ratsiona i rezhima pitaniya, fizicheskoi aktivnosti i zdorov'ya: konsul'tativnaya vstrecha stran Evropeiskogo regiona. Otchet o konsul'tativnoi vstreche, Kopenhagen, Daniya, 2–4 aprelya 2003. (In Russ).] Доступно по: <http://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/ukreplenie-zdorovya/920.html> Ссылка активна на 10.01.2018.
23. euro.who.int [Internet]. Food and health in Europe: a new basis for action. Ed by Robertson A, Tirado C, Lobstein T, et al. WHO Regional Office for Europe; 2004 [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/food-and-health-in-europe-a-new-basis-for-action>
24. Питание женщин до зачатия, в период беременности и грудного вскармливания. Доклад Секретариата ВОЗ. 16 марта 2012 г. [Pitanie zhenshchin do zachatiya, v period beremennosti i grudnogo vskarmlivaniya. Doklad Sekretariata VOZ. 16 marta 2012. (In Russ).] Доступно по: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_12-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_12-ru.pdf) Ссылка активна на 10.01.2018.
25. euro.who.int [Internet]. Vienna Declaration on Nutrition and Noncommunicable Diseases in the Context of Health 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2013/07/vienna-conference-on-nutrition-and-noncommunicable-diseases/documentation/vienna-declaration-on-nutrition-and-noncommunicable-diseases-in-the-context-of-health-2020>.
26. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., и др. Обеспеченность витаминами детей в санаторно-курортном учреждении // *Вопросы детской диетологии*. — 2005. — Т. 3. — № 4 — С. 8–15. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Pereverzeva OG, et al. Provision of children with vitamins in a sanatorium. *Pediatric Nutrition*. 2005;3(4):8–15. (In Russ).]
27. Коденцова В.М. Экскреция с мочой витаминов и их метаболитов как критерий обеспеченности витаминами организма человека // *Вопросы медицинской химии*. — 1992. — Т. 38. — № 4 — С. 33–37. [Kodentsova VM. Excretion of vitamins and their metabolites in urine as criteria of human vitamin status. *Vopr Med Khim*. 1992;38(4):33–37. (In Russ).]
28. Коденцова В.М., Бурбина Е.В., Вржесинская О.А., и др. Оценка обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами по данным о поступлении их с пищей и экскреции с мочой // *Вопросы питания*. — 2003. — Т. 72. — № 6 — С. 10–15. [Kodentsova VM, Burbina EB, Vrzhesinskaya OA, et al. Analysis of vitamin and mineral sufficiency in children using data of consumption with food and urinary excretion. *Problems of nutrition*. 2003;72(6):10–15. (In Russ).]
29. Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., и др. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного возраста (г. Екатеринбург) // *Вопросы детской диетологии*. — 2016. — Т. 14. — № 4 — С. 17–22. [Vrzhesinskaya OA, Levchuk LV, Kodentsova VM, et al. Provision of a group B of preschool children with vitamins (Ekaterinburg). *Problems of pediatric nutritiology*. 2016;14(4):17–22. (In Russ).]
30. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5 — С. 537–542. [Kodentsova VM, Gromova OA, Makarova SG. Micronutrients in children's diets and use of vitamin/mineral complexes. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):537–542. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1455.
31. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 4 — С. 63–69. [Zakharova IN, Sugyan NG, Dmitrieva YuA. Micronutrient deficiencies in children of preschool age. *Current pediatrics*. 2014;13(4):63–69. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1086.

Л.А. Осипова<sup>1</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1,2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,3</sup>, А.К. Геворкян<sup>1</sup>,  
Т.В. Подклетнова<sup>1</sup>, Н.А. Маянский<sup>1</sup>, Г.В. Ревуненков<sup>1</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование

## Контактная информация:

Осипова Лилия Александровна, врач-невролог консультативного отделения КДЦ НМИЦ здоровья детей

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

Статья поступила: 05.01.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Имеются ограниченные данные об эффективности длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у детей с мукополисахаридозами (МПС). **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность длительной ФЗТ у детей с МПС I, II и VI типов. **Методы.** Проанализированы результаты ФЗТ препаратами ларонидаза, идурсульфата и галсульфаза у детей с МПС I, II и VI типов, госпитализированных в федеральный научно-исследовательский центр с января 2007 по ноябрь 2016 г. Эффективность терапии оценивали по уровню нормализованной экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) с мочой (отношение концентрации ГАГ к креатинину мочи), пересчитанному в процентах (%) превышения верхней границы нормы для соответствующего возраста. Данные о проводимой терапии и ее результатах, включая нежелательные явления, извлечены из медицинских карт стационарных больных. **Результаты.** Результаты лечения (внутривенные инфузии, интервалы между введениями от 4 до 10 сут) изучены у 33 детей (из них 5 девочек) с МПС I ( $n = 4$ ; ларонидаза в дозе 0,58 мг/кг), II ( $n = 26$ ; идурсульфата в дозе 0,5 мг/кг) и VI ( $n = 3$ ; галсульфаза в дозе 1 мг/кг) типов. На фоне ФЗТ продолжительностью (медиана) 27 (14; 41) мес отмечено снижение нормализованной экскреции ГАГ с мочой с 376% (172; 791) до 54% (0; 146) превышения верхней границы возрастной нормы ( $p < 0,001$ ). Снижение нормализованной экскреции ГАГ ниже верхней границы возрастной нормы установлено у 12/33 (36%) пациентов. Связанные с ФЗТ нежелательные явления определены у 12 больных, в 1 случае потребовалось двукратное временное прекращение терапии. Впервые описано развитие на фоне ФЗТ нефротического синдрома у 2 пациентов с тяжелой формой МПС II. **Заключение.** Длительная ФЗТ у детей с МПС I, II и VI типов характеризуется приемлемой эффективностью и безопасностью.

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, ларонидаза, идурсульфата, галсульфаза, гликозаминогликаны.

**(Для цитирования:** Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Маянский Н.А., Ревуненков Г.В., Вашакмадзе Н.Д. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (1): 76–84. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1858)

## ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных лизосомных болезней накопления, развивающихся вследствие функционального дефицита специфических ферментов — участников процесса катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ). Последние являются компонентами экстраклеточного матрикса, присутствующего во всех тканях организма человека [1]. Частота встречаемости всех типов МПС варьирует в различных странах и регионах, составляя в среднем 1/25 000–52 000 новорожденных [1]. Для тяжелых форм МПС I, II, VII типов и МПС III типа характерно первичное поражение центральной нервной систе-

мы с регрессом когнитивных и двигательных функций, нарушениями поведения [2]. Выраженность и скорость прогрессирования клинических проявлений МПС со стороны различных систем и органов варьирует в значительной степени, отражая характерный для лизосомных болезней накопления клинический континуум. Причиной смерти пациентов с МПС в основном являются дыхательная и/или сердечная недостаточность [1–3].

В последние 15 лет для лечения экстраневральных проявлений МПС были зарегистрированы рекомбинантные ферментные препараты для специфического замещения дефектного белка [4]. Ферментозаместительная

терапия (ФЗТ) в настоящее время доступна для пациентов с МПС I (ларонидаза), II (идурсульфазы), IV (элосульфазы альфа, в России не зарегистрирована) и VI (галсульфазы) типов [4–6]. Предрегистрационные I/II [7–9] и II/III [10–12] фазы, а также открытые продолженные долгосрочные клинические исследования ФЗТ у больных с МПС I, II и VI типов [13–15] продемонстрировали уменьшение гепатоспленомегалии, улучшение/стабилизацию показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и показателей апноэ сна, повышение переносимости физических нагрузок, увеличение объема движений в суставах, уменьшение экскреции ГАГ с мочой, уменьшение выраженности болевого синдрома. Однако, за исключением I/II фазы рандомизированного двойного слепого исследования галсульфазы, включавшего только пациентов детского возраста (от 7 до 16 лет) [9], все выводы об эффективности и безопасности ФЗТ основаны на анализе данных смешанных групп пациентов, состоящих из детей в возрасте старше 5 лет и взрослых. Кроме того, во II/III фазу основного исследования [10] и в долгосрочное исследование ларонидазы [13], а также во все исследования идурсульфазы [8, 11, 14] были включены только пациенты с сохранными когнитивными функциями в связи с необходимостью выполнения тестов ФВД и 6-минутной ходьбы. Регистрационная информация о лечении пациентов с МПС II типа в возрасте до 5 лет отсутствует [16]. В связи с высокой стоимостью ФЗТ учреждениям здравоохранения, оказывающим помощь пациентам с МПС в различных странах, необходимо обеспечить точное определение и документирование эффекта лечения с целью оптимального распределения доступных ресурсов [17].

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии у детей с МПС I, II и VI типов.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое когортное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- дети в возрасте до 18 лет с диагностированными МПС I, II и VI типов;
- наличие данных о динамике на фоне ФЗТ экскреции ГАГ с мочой;
- непрерывная ФЗТ (пропуск не более 3 инфузий подряд).

### Диагностические критерии

Диагноз МПС I типа устанавливали на основании подтвержденного дефицита альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах крови, МПС VI типа — дефицита N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы в лейкоцитах крови, МПС II типа — дефицита идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах и/или плазме крови и результатов молекулярно-генетического метода исследования [2, 3].

### Условия проведения

В исследовании учитывали данные, полученные из медицинских карт стационарных больных с МПС I, II и VI типов, госпитализированных в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение восстановительного лечения для детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей, НЦЗД (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва) в период с января 2007 по ноябрь 2016 г.

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* уровень экскреции ГАГ с мочой.

Lilija A. Osipova<sup>1</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 3</sup>, Anait K. Gevorkyan<sup>1</sup>, Tatiana V. Podkletnova<sup>1</sup>, Nikolay A. Mayanskiy<sup>1</sup>, Grigoriy V. Revunenko<sup>1</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Efficacy and Safety of Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type I, II, and VI: A Single-Center Cohort Study

**Background.** There are limited data on the efficacy of long-term enzyme replacement therapy (ERT) in children with mucopolysaccharidosis (MPS). **Objective.** Our aim was to study the efficacy and safety of long-term ERT in children with MPS type I, II, and VI. **Methods.** We analyzed the results of ERT with laronidase, idursulfase, and galsulfase in children with MPS type I, II, and VI admitted to the federal research center from January 2007 to November 2016. The response rate was assessed by the level of normalized urinary excretion of glycosaminoglycans (GAGs) (the ratio of GAGs concentration to urine creatinine) recalculated in percent (%) exceedance of the upper limit of normal for the corresponding age. Data on the administered therapy and its results, including adverse events, is extracted from the medical records of in-patients. **Results.** The results of treatment (intravenous infusions, intervals between administrations from 4 to 10 days) were studied in 33 children (5 of them were girls) with MPS type I ( $n = 4$ ; laronidase at a dose of 0.58 mg/kg), II ( $n = 26$ ; idursulfase at a dose of 0.5 mg/kg), and VI ( $n = 3$ ; galsulfase at a dose of 1 mg/kg). A decrease in the normalized urinary excretion of GAGs from 376% (172; 791) to 54% (0; 146) exceedance of the upper limit of normal for the age ( $p < 0.001$ ) was noted in the course of ERT lasting (median) 27 (14; 41) months. A decrease in the normalized GAGs excretion below the upper limit of normal for the age was established in 12/33 (36%) patients. ERT-associated adverse events were identified in 12 patients; one case required a two-fold therapy interruption. The development of nephrotic syndrome in the course of ERT in patients with severe MPS II was first described. **Conclusion.** Long-term ERT in children with MPS type I, II, and VI is characterized by acceptable efficacy and safety.

**Key words:** children, mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, laronidase, idursulfase, galsulfase, glycosaminoglycans.

(For citation: Osipova Lilija A., Kuzenkova Ludmila M., Namazova-Baranova Leyla S., Gevorkyan Anait K., Podkletnova Tatiana V., Mayanskiy Nikolay A., Revunenko Grigoriy V., Vashakmadze Nato D. Efficacy and Safety of Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type I, II, and VI: A Single-Center Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 76–84. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1858)

*Дополнительные исходы исследования:* наличие гипертрансаминаземии, гепато- и спленомегалии, степень регургитации на клапанах сердца, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), связанные с инфузией ферментного препарата нежелательные явления.

#### Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ исходов исследования проведен в подгруппах пациентов с МПС II типа, у которых ФЗТ была начата в возрасте до или после 60 мес жизни.

#### Методы регистрации исходов

Данные о результатах обследования детей (анализ мочи, крови, ультразвуковые исследования) и информация о нежелательных явлениях извлечены из медицинских карт стационарных больных.

**Экскреция ГАГ с мочой.** В качестве лабораторного маркера успешности терапии учитывался показатель экскреции ГАГ с мочой [7–9]. Определение ГАГ в моче проводилось в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НЦЗД. Содержание ГАГ определялось в разовой утренней порции мочи количественным методом с использованием диметил-метиленового синего. Рассчитывали нормализованное содержание ГАГ как отношение абсолютной концентрации ГАГ к концентрации креатинина в образце мочи, выраженное в мг/ммоль креатинина. Так как в норме экскреция ГАГ с мочой снижается с возрастом [18], использовали выраженный в процентах (%) показатель превышения нормализованными значениями ГАГ у больных верхней границы нормы для соответствующего возраста:

- < 42 мг/ммоль креатинина для детей в возрасте 0–12 мес;
- < 25 мг/ммоль — в возрасте 1 года;
- < 19 мг/ммоль — в возрасте 2–3 лет;
- < 16 мг/ммоль — в возрасте 4–7 лет;
- < 13 мг/ммоль — в возрасте 8–14 лет;
- < 6 мг/ммоль — в возрасте  $\geq$  15 лет [18].

Например, если у ребенка в возрасте 6 мес нормализованное содержание ГАГ составляло 80 мг/ммоль креатинина, превышение верхней границы нормы (в%) рассчитывалось как  $(80 - 42)/42 \times 100\%$  и было равно 91%, где 42 — верхняя граница нормализованного значения экскреции ГАГ для соответствующего возраста.

**Трансаминазы.** Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выполнено в централизованной клинико-диагностической лаборатории НЦЗД. Из анализа исключали данные об активности АЛТ и АСТ в период острых инфекционных заболеваний, а также случаи впервые выявленного повышения активности трансаминаз (АЛТ > 40 Ед/л, АСТ > 42 Ед/л) на фоне введения антиэпилептической терапии. Активность трансаминаз изучали у пациентов с МПС I и II типа в связи с отсутствием динамических данных у детей с МПС VI типа. У каждого из пациентов, включенных в анализ динамики показателей трансаминаз, было проведено минимум по одному биохимическому анализу крови до (после госпитализации в НЦЗД, но до первой инфузии) и на фоне ФЗТ.

**Ультразвуковое исследование.** УЗИ органов брюшной полости и эхокардиография (ЭхоКГ) сердца выполнены в отделении ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического центра и в отделении ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии НЦЗД. Для целей исследования учитывали переднезадние и верхне-нижние размеры правой и левой долей печени, а также

длину и ширину селезенки [19, 20]. Из данных ЭхоКГ фиксировали показатели толщины МЖП и ЗСЛЖ в диастолу, а также степень регургитации на клапанах сердца (от 0-й до 4-й степени) [19, 21]. На основании полученных данных рассчитывали процент (%) превышения значениями толщины МЖП и ЗСЛЖ пациентов таковых у здоровых детей с соответствующим весом тела. В качестве верхней границы нормы для здоровых детей принимали значения выборочного среднего плюс одно стандартное отклонение (согласно [20]).

**Оценка нежелательных явлений.** Обусловленные инфузией нежелательные явления были определены как события, связанные со здоровьем пациентов и возникшие в день процедуры (на фоне инфузии или после ее окончания) или на следующие сутки, и, возможно или вероятно, связанные с введением препарата для ФЗТ [22]. Информация о нежелательных явлениях извлекалась из медицинских карт стационарных больных.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 совместного заседания Ученого совета и локального независимого этического комитета от 17 декабря 2013 г.).

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### Методы статистического анализа данных

Анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей использовали значения медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения порядковых и количественных показателей двух связанных групп (пациенты с МПС в различные временные периоды) использовали критерий Вилкоксона. Сравнение частот бинарных признаков в двух связанных группах проводилось с использованием критерия МакНемара. Сравнение порядковых и количественных показателей двух независимых групп (дети с МПС II типа, у которых ФЗТ была начата в возрасте до или после 5 лет) проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследование включено 33 ребенка (из них 5 девочек) с подтвержденным диагнозом МПС I, II и VI типов:

- 2 — с МПС I, синдромом Гурлер (МПС IГ);
- 1 — с МПС I, синдромом Гурлер–Шейе (МПС IГ/Ш);
- 1 — с МПС I, синдромом Шейе (МПС IШ);
- 20 — с тяжелой формой МПС II;
- 6 — с легкой формой МПС II;
- 3 — с МПС VI.

Возраст первого поступления в НЦЗД варьировал от 3 мес до 16 лет 1 мес, медиана 4 года 1 мес (2 года 7 мес; 8 лет 1 мес). Продолжительность наблюдения за пациентами после первой госпитализации в НЦЗД составляла от 1 мес до 8 лет 9 мес, медиана 2 года 10 мес (1 год 7 мес; 5 лет 6 мес).

**Ферментозаместительная терапия.** Пациенты с МПС I типа получали ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 0,58 мг/кг массы тела еженедельно внутривенно, пациенты с МПС II — препаратом идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг еженедельно внутривенно, пациенты с МПС VI — препаратом галсульфаза в дозе 1 мг/кг еже-

недельно внутривенно. Допускались интервалы между введениями от 4 до 10 дней. Данные о премедикации для настоящего исследования не фиксировали. Возраст начала ФЗТ варьировал от 6 до 193 мес, медиана 69 (36; 103) мес. Медиана продолжительности непрерывной ФЗТ для всех пациентов на момент последнего наблюдения в НЦЗД ( $n = 33$ ) составляла 34 мес (18; 57) — от 2 нед (2 инфузий) до 93 мес.

### Основные результаты исследования

#### Экскреция ГАГ с мочой на фоне ФЗТ

Анализ динамики экскреции ГАГ (нормализованной по креатинину) с мочой на фоне ФЗТ выполнен у 33 детей (табл. 1). При продолжительности ФЗТ от 1 до 90 мес, медиана 27 мес (14; 41), было установлено статистически значимое снижение уровня экскреции ГАГ в общей группе больных: медиана разницы значений ГАГ до и на фоне ФЗТ составила 345% (95% доверительный интервал 275–614%). Снижение нормализованной экскреции ГАГ с мочой ниже верхней границы возрастной нормы установлено у 12/33 (36%) пациентов.

Среди пациентов с МПС II типа ФЗТ препаратом идурсульфаза в возрасте до 60 мес была начата у 14 детей (у 10 — с тяжелой формой, у 4 — с легкой формой), после 60 мес — у 12 пациентов (у 10 — с тяжелой формой, у 2 — с легкой формой). Из сравнительного анализа

динамики ГАГ на фоне ФЗТ было исключено 7 пациентов, у которых первое значение уровня экскреции ГАГ было получено после начала ФЗТ. На фоне сопоставимой по продолжительности ФЗТ в обеих подгруппах было достигнуто примерно одинаковое снижение экскреции ГАГ с мочой (табл. 2).

### Дополнительные результаты исследования

#### Динамика гипертрансаминаземии на фоне ФЗТ.

Активность АЛТ и АСТ до и на фоне ФЗТ была определена у 30 пациентов: у 2 с МПС IГ, у 1 с МПС IГ/Ш, у 1 с МПС IШ, у 20 с тяжелой формой МПС II, у 6 с легкой формой МПС II. Исходно гипертрансаминаземия по АЛТ была установлена у 20/30 (67%) больных, по АСТ — у 19/30 (63%). В результате ФЗТ, продолжительность которой составила от 2 нед до 93 мес, медиана 32 мес (18; 64), высокие значения АЛТ сохранились у 4/30 (13%) больных, высокие значения АСТ — также у 4/30 (13%). Появление новых случаев гипертрансаминаземии (т. е. у больных с исходно нормальной активностью трансаминаз) на фоне терапии не отмечено. Интересно, что у 2 пациентов (1 мальчика с МПС IГ/Ш и 1 мальчика с МПС II) до начала ФЗТ на фоне повышенных АЛТ и АСТ по УЗИ отмечалось расширение вен печени, свидетельствующее о наличии в ней застойных явлений, возникших на фоне недостаточности кровообращения и, вероятно, частично обуславливающих

**Таблица 1.** Динамика показателей экскреции ГАГ с мочой у детей с МПС на фоне ФЗТ

**Table 1.** Dynamics of urinary GAGs excretion in children with MPS in the course of ERT

Показатели	Исходно*, $n = 33$	На фоне ФЗТ**, $n = 33$	$p$
Возраст на момент взятия образца мочи, мес мин–макс	57 (30; 95) 6–192	119 (63; 136) 13–208	0,001
Нормализованная экскреция ГАГ, %*** мин–макс	376 (172; 791) 21–1989	54 (0; 146) 0–440	0,001

*Примечание.* \* — точка, соответствующая времени первого взятия мочи для определения экскреции ГАГ (у 8 пациентов анализ мочи был выполнен после начала ФЗТ: у 4 пациентов с МПС II — после 1-й инфузии идурсульфазы, у 1 пациента с МПС II — после 1 мес терапии идурсульфазой, у 1 пациента с МПС II — после 3 мес ФЗТ, у 1 пациента с МПС II — после 5 мес ФЗТ, у 1 пациентки с МПС VI — после 6 мес ФЗТ); \*\* — через 27 мес (14; 41), мин — 1, макс — 90 мес ФЗТ; \*\*\* — величина превышения значениями ГАГ больных с МПС верхней границы нормы для соответствующего возраста (пример расчета см. раздел Методы). МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ГАГ — гликозаминогликаны.

*Note.* \* — the time point corresponding to the time of the first urine sampling to determine GAGs excretion (in 8 patients, the urine analysis was performed after the onset of ERT: in 4 patients with MPS II — after the first infusion of idursulfase, in 1 patient with MPS II — after 1 month of idursulfase therapy, in 1 patient with MPS II — after 3 months of ERT, in 1 patient with MPS II — after 5 months of ERT, in 1 patient with MPS VI — after 6 months of ERT); \*\* — after 27 months (14; 41), min — 1, max — 90 months of ERT; \*\*\* — the exceedance of the upper limit of normal for the corresponding age by GAGs values of patients with MPS (for an example of calculation, see Methods). МПС (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЗТ (ERT) — enzyme replacement therapy, ГАГ (GAGs) — glycosaminoglycans.

**Таблица 2.** Показатели экскреции ГАГ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до и после 60 мес

**Table 2.** GAGs excretion rates in children with MPS II who started to receive ERT at the age under and above 60 months

Показатели	Начало ФЗТ		$p$
	До 60 мес, $n = 11^*$	После 60 мес, $n = 8^{**}$	
Возраст начала ФЗТ, мес	36 (28; 50)	99 (70; 149)	0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	27 (8; 64)	29 (24; 41)	1,000
Нормализованная экскреция ГАГ (исходно), % <sup>#</sup>	398 (253; 791)	448 (209; 953)	0,934
Нормализованная экскреция ГАГ (на фоне ФЗТ), % <sup>##</sup>	94 (0; 146) <sup>§</sup>	22 (0; 203) <sup>§§</sup>	0,837

*Примечание.* \* — из них 8 пациентов с тяжелой формой, 3 — с легкой формой, \*\* — из них 7 пациентов с тяжелой формой, 1 — с легкой формой; <sup>#</sup> — точка, соответствующая времени первого взятия мочи для определения экскреции ГАГ, <sup>##</sup> — через указанный для показателя «продолжительность ФЗТ» период; <sup>§</sup> —  $p = 0,003$ , <sup>§§</sup> —  $p = 0,05$  в сравнении с исходным значением показателя. МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ГАГ — гликозаминогликаны.

*Note.* \* — 8 patients of them with a severe form, 3 — with a mild form, \*\* — 7 patients of them with a severe form, 1 — with a mild form; <sup>#</sup> — the time point corresponding to the time of the first urine sampling to determine GAGs excretion, <sup>##</sup> — after the period specified for the Duration of ERT indicator; <sup>§</sup> —  $p = 0.003$ , <sup>§§</sup> —  $p = 0.05$  as compared to the initial value of the indicator. МПС (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЗТ (ERT) — enzyme replacement therapy, ГАГ (GAGs) — glycosaminoglycans.

гипертрансаминаземию. На фоне ФЭТ у обоих пациентов отмечалась нормализация размера печеночных вен и показателей трансаминаз. У остальных пациентов гипертрансаминаземия не сопровождалась застойными явлениями по данным УЗИ печени.

**Динамика размеров печени и селезенки на фоне ФЭТ.** Анализ динамики гепато- и спленомегалии до и на фоне ФЭТ, продолжительность которой к моменту последнего обследования составляла от 4 до 75 мес, медиана 32 мес (17; 44), проведен у 27 пациентов: у 1 с МПС IШ, у 19 с тяжелой формой МПС II, у 5 с легкой формой МПС II, у 2 с МПС VI. Возраст начала терапии варьировал от 6 до 176 мес, медиана 54 мес (35; 95). Исходно гепатомегалия имела место у 25/27 (93%) больных. На фоне ФЭТ у 11/27 (41%) детей отмечалась нормализация размеров печени, у 14/27 (52%) гепатомегалия сохранялась, у 2/27 (7%) гепатомегалия впервые появилась на фоне ФЭТ (в сравнении с исходным показателем  $p = 0,027$ ). Спленомегалия исходно была выявлена у 21 (78%) из 27 больных; на фоне ФЭТ у 9/27 (33%) пациентов отмечалась нормализация размеров селезенки, у 12/27 (44%) — сохранение спленомегалии, у 6/27 (22%) — сохранение нормальных размеров селезенки; новых случаев спленомегалии не зафиксировано ( $p = 0,008$ ).

Из 14 пациентов с МПС II (10 — с тяжелой, 4 — с легкой формой), начавших ФЭТ в возрасте до 60 мес, медиана 35 мес (20; 46), мин — 6 мес, макс — 54 мес, до начала терапии гепатомегалия была у 12 детей, спленомегалия — у 11. На фоне ФЭТ, продолжительность которой составила от 4 до 75 мес, медиана 27 мес (7; 61), гепатомегалия определялась у 11 больных (у 2 — впервые зафиксированное увеличение размеров печени), спленомегалия сохранялась у 6.

Из 10 пациентов с МПС II (9 — с тяжелой, 1 — с легкой формой), начавших ФЭТ в возрасте после 60 мес, медиана 93 мес (70; 119), мин — 65 мес, макс — 176 мес, до начала терапии гепатомегалия была у всех, спленомегалия — у 9. На фоне ФЭТ, продолжительность которой составила от 4 до 70 мес, медиана 33 мес (21; 44), гепатомегалия сохранялась у 4, спленомегалия — у 5.

**Динамика ЭхоКГ-характеристик на фоне ФЭТ.** Анализ данных ЭхоКГ исследования выполнен у 31 больного: у 1 с МПС IГ/Ш, у 1 с МПС IШ, у 20 с тяжелой формой МПС II, у 6 с легкой формой МПС II, у 3 с МПС VI. Установлено, что на фоне ФЭТ, медиана продолжитель-

ности которой составила 32 мес (18; 44), изменений регургитации на клапанах сердца (кроме аортального клапана), а также изменений толщины МЖП и ЗСЛЖ не происходило (табл. 3).

**Показатели ЭхоКГ у пациентов с МПС II, начавших ФЭТ до 60 мес и после 60 мес.** В группе пациентов, начавших ФЭТ в возрасте старше 60 мес, статистически значимых изменений регургитации ни на одном из клапанов сердца на фоне ФЭТ не произошло. У пациентов, начавших ФЭТ в возрасте до 60 мес, статистически значимое нарастание регургитации отмечено на аортальном клапане (табл. 4). Статистически значимое уменьшение толщины МЖП отмечено только в группе пациентов, начавших терапию в возрасте старше 60 мес, что обусловлено наличием гипертрофии МЖП до начала ФЭТ у 8 пациентов в данной группе. Толщина ЗСЛЖ у больных в сравниваемых группах не различалась не только исходно, но и на фоне ФЭТ. Статистически значимых различий в динамике степени регургитации на клапанах сердца и толщины МЖП и ЗСЛЖ между пациентами с МПС II, начавшими терапию до и после 60 мес, не отмечено (см. табл. 4).

#### Нежелательные явления

Связанные с инфузией нежелательные явления отмечались у 12/33 (36%) пациентов, получавших ФЭТ ларонидазой, идурсульфазой или галсульфазой. Среди нежелательных явлений, связанных с инфузией, были судороги (у 3), тремор (у 3), эмоциональное возбуждение (у 3), повышение артериального давления (у 3), тахикардия (у 1), повышение температуры тела (у 11), озноб (у 3), бронхоспазм (у 1), кашель (у 1), одышка (у 2), гиперемия лица (у 5), отек лица (у 3), онемение языка (у 1), конъюнктивит (у 1), крапивница (у 3), сыпь (у 10), кожный зуд (у 2), рвота (у 1), диарея (у 1). Все нежелательные явления, связанные с инфузией, были купированы ее приостановлением или полным прекращением, введением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикостероидов, а также проведением другой посиндромной терапии по показаниям (парентеральными противосудорожными препаратами при судорогах, бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикостероидами при бронхоспазме, сорбентами при диарее и т. д.). Лишь у 1 пациента с тяжелой формой МПС II нежелательные явления, связанные с инфузией, потребовали двукратного приостановления терапии на срок 9 и 19 нед соответственно.

**Таблица 3.** Динамика ЭхоКГ-показателей на фоне ФЭТ у детей с МПС I, II и VI типов  
**Table 3.** Dynamics of EchoCG indices in the course of ERT in children with MPS type I, II and VI

Показатели	До начала ФЭТ*, n = 31	На фоне ФЭТ**, n = 31	p
Регургитация, степень			
• на аортальном клапане	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,005
• на клапане легочной артерии	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0,638
• на митральном клапане	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,179
• на трикуспидальном клапане	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0,616
Толщина МЖП, % <sup>#</sup>	1 (0; 27)	8 (0; 15)	0,657
Толщина ЗСЛЖ, % <sup>#</sup>	0 (0; 17)	9 (0; 20)	0,269

**Примечание.** \* — у 4 пациентов первое обследование было проведено после начала ФЭТ (у 1 пациента с МПС II после 1 мес ФЭТ, у 1 пациента с МПС IГ/Ш и 1 пациента с МПС II после 2 мес, у 1 пациентки с МПС VI после 4 мес ФЭТ); \*\* — медиана продолжительности ФЭТ 32 мес (18; 44), мин — 4 мес, макс — 91 мес; <sup>#</sup> — превышение верхней границы нормы по весу (в %). МПС — мукополисахаридоз, ФЭТ — ферментозаместительная терапия, ЭхоКГ — эхокардиография, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

**Note.** \* — in 4 patients, the first examination was performed after the onset of ERT (in 1 patient with MPS II after 1 month of ERT, in 1 patient with MPS I/II, and 1 patient with MPS II after 2 months, in 1 patient with MPS VI after 4 months of ERT); \*\* — median ERT duration of 32 months (18; 44), min — 4 months, max — 91 months; <sup>#</sup> — exceedance of the upper limit of normal by weight (in %). MPS (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЭТ (ERT) — enzyme replacement therapy, ЭхоКГ (EchoCG) — echocardiography, МЖП (IVS) — interventricular septum, ЗСЛЖ (PLW) — posterior left ventricular wall.

**Таблица 4.** Сравнение динамики регургитации на клапанах сердца и динамики толщины МЖП и ЗСЛЖ у пациентов с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до и после 60 мес

**Table 4.** Comparison of the regurgitation dynamics on heart valves and the dynamics of IVS and PLVW thickness in patients with MPS II who started to receive ERT at the age under and above 60 months

Показатели	Начало ФЗТ		p
	До 60 мес, n = 14	После 60 мес, n = 10	
Возраст начала ФЗТ, мес мин–макс	35 (20; 46) 6–54	93 (70; 119) 65–176	0,001
Продолжительность ФЗТ, мес мин–макс	27 (7; 61) 4–75	35 (21; 44) 4–91	0,845
Регургитация на аортальном клапане:			
• до начала ФЗТ	0 (0; 0)	0,5 (0; 2)	0,043
• на фоне ФЗТ	0 (0; 1)*	1 (1; 2)	0,033
• изменение	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,977
Регургитация на клапане легочной артерии			
• до начала ФЗТ	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,977
• на фоне ФЗТ	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,364
• изменение	0 (-1; 0)	0 (-1; 1)	0,558
Регургитация на митральном клапане			
• до начала ФЗТ	1 (0; 1)	2 (1; 2)	0,208
• на фоне ФЗТ	1,5 (1; 2)	2 (1; 2)	0,306
• изменение	0 (0; 1)	0 (-1; 1)	0,930
Регургитация на трикуспидальном клапане			
• до начала ФЗТ	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,640
• на фоне ФЗТ	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,033
• изменение	0 (-1; 0)	0 (-1; 1)	0,292
Толщина МЖП:			
• до начала ФЗТ	0 (0; 1)	37 (19; 38)	0,004
• на фоне ФЗТ	2 (0; 15)	6 (0; 11)**	0,953
• изменение	2 (0; 15)	-25 (-31; 0)	0,011
Толщина ЗСЛЖ:			
• до начала ФЗТ	0 (0; 2)	9 (0; 48)	0,169
• на фоне ФЗТ	2 (0; 11)	9 (0; 17)	0,396
• изменение	2 (-2; 11)	0 (-14; 9)	0,362

*Примечание.* В группе больных, у которых ФЗТ была начата в возрасте до 60 мес, было 10 пациентов с тяжелой формой, 4 — с легкой формой МПС II; в группе больных, у которых ФЗТ была начата в возрасте старше 60 мес, было 9 пациентов с тяжелой и 1 с легкой формой МПС II. Значения размеров МЖП и ЗСЛЖ рассчитаны в % превышения верхней границы нормы по весу. \* —  $p = 0,043$ ; \*\* —  $p = 0,024$  в сравнении с исходным значением показателя. МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

*Note.* In the group of patients who started ERT at the age under 60 months, there were 10 patients with a severe form and 4 with a mild form of MPS II; in the group of patients who started ERT at the age above 60 months, there were 9 patients with a severe form and 1 with a mild form of MPS II. Values of IVS and PLVW sizes are calculated as % exceedance of the upper limit of normal by weight. \* —  $p = 0.043$ ; \*\* —  $p = 0.024$  as compared to the initial value of the indicator. МЖП (IVS) — interventricular septum, ЗСЛЖ (PLVW) — posterior left ventricular wall, МПС (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЗТ (ERT) — enzyme replacement therapy.

Во время ФЗТ, кроме нежелательных явлений, которые могли быть отнесены к течению основного заболевания, у 2 пациентов с тяжелой формой МПС II, начавших лечение в возрасте 34 и 27 мес соответственно, через 14 и 15 мес от начала терапии идурсульфазой возникли лабораторные изменения в виде макро- и микрогематурии, протеинурии, гипоальбуминемии, гипопроteinемии. У первого пациента также имело место повышение артериального давления. Следует отметить, что оба пациента испытывали повторные нежелательные явления, связанные с инфузией, требующие назначения глюкокортикостероидов. У первого пациента в связи с нежелательными явлениями, связанными с инфузией, ФЗТ прерывалась дважды на сроки 10 и 19 нед. Обоим пациентам в связи с возникшими проявлениями нефротического синдрома и гематурией были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; у первого пациента в связи с сопутствующими нежелательными явлениями, связанными с инфузией, ФЗТ была приостановлена, второму пациенту был назначен преднизолон.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Длительно проводимая ФЗТ у детей с МПС I, II и VI типов приводит к снижению нагрузки ГАГ, обратному развитию органомегалии, нивелированию синдрома цитолиза, стабилизации регургитации на клапанах сердца и стабилизации толщины миокарда. Регургитация на аортальном клапане у детей с МПС на фоне проводимой ФЗТ нарастает. Впервые описано развитие на фоне ФЗТ нефротического синдрома у 2 пациентов с тяжелой формой МПС II.

### Обсуждение основного результата исследования

Описанное в настоящем исследовании динамическое снижение уровня ГАГ на фоне ФЗТ (продолжительностью до 90 мес) у детей с МПС I, II и VI подчеркивает эффективность длительно проводимой терапии, направленной на снижение нагрузки патологическим субстратом, и представляет наиболее длительное наблюдение данного параметра у детей с МПС в настоящее время. На длительный эффект ФЗТ в отношении снижения экскреции ГАГ ранее указывали R. Parini и соавт., описавшие

динамику проявлений у 17 пациентов (дети и взрослые) с МПС II на фоне длительной (в среднем около 8 лет) ФЗТ [23]. Следует отметить, что в настоящем исследовании более половины пациентов составляли дети с нейропатическими формами МПС, что свидетельствует об эффективности ФЗТ в отношении снижения уровня патологического субстрата у пациентов детского возраста с МПС и прогрессирующим поражением ЦНС. Настоящие данные соответствуют данным С. Lampe и соавт. о снижении экскреции ГАГ в смешанной по возрасту группе пациентов с тяжелой формой МПС II на фоне ФЗТ [24].

Вместе с тем уровень ГАГ достиг нормальных значений лишь у 36% пациентов, что свидетельствует о сохранении резидуальной активности заболевания на фоне ФЗТ. Отсутствие нормализации показателя ГАГ в моче на фоне ФЗТ у пациентов с МПС показано R. Giugliani и соавт. после 53 нед терапии у 27 пациентов с МПС II, начавших ФЗТ в возрасте 1,4–7,5 лет [25]. Результаты открытого исследования ларонидазы также продемонстрировали отсутствие нормализации показателя экскреции ГАГ через 3,5 года терапии у 72% пациентов [9]. M. Kilic и соавт. указывают, что у 6 пациентов с тяжелой формой МПС VI, начавших ФЗТ в возрасте от 33 до 154 мес, ни после 6, ни после 12 мес терапии уровни ГАГ не достигли нормальных значений [26].

Данные о нарушении функции печени при МПС в литературе противоречивы и немногочисленны. Так, о повышении ферментов печени у пациентов с МПС сообщают лишь единичные публикации: на данные изменения указывали Г. Дворяковская и соавт., P. Krawiec и соавт. [27, 28]. В то же время J. Wraith и соавт. (2008) утверждают, что у пациентов с МПС II отложение ГАГ в печени не приводит к нарушению функции органа [29]. Динамика показателей трансаминаз на фоне ФЗТ у пациентов с МПС ранее в литературе не описана. Факт положительного влияния ФЗТ на показатели ферментов печени чрезвычайно важен для пациентов с данными лизосомными болезнями накопления в отношении безопасности назначения сопутствующей симптоматической медикаментозной терапии с потенциальным гепатотоксическим действием, в том числе противосудорожной терапии.

Несмотря на полученные в настоящем исследовании статистически значимые показатели нормализации размеров печени и селезенки у детей с МПС на фоне ФЗТ, сохраняющиеся гепатомегалия (у 59%) и спленомегалия (у 44%) свидетельствуют о невозможности достижения обратного развития органомегалии у всех пациентов. По нашему мнению, объяснением этому может быть факт преобладания пациентов с тяжелыми формами болезни. Предположение о генезе подобного ответа на терапию поддерживается данными литературы. Так, нормализация размеров печени описана у пациентов с более мягким в рамках непрерывного клинического континуума фенотипом [11, 12, 30]. В группах пациентов, большинство из которых относилось к более тяжелому течению заболевания, положительное влияние ФЗТ на размеры паренхиматозных органов выражено в меньшей степени [31–33].

Описания динамики патологических проявлений со стороны сердца на фоне ФЗТ у пациентов с МПС в литературе включают малое количество пациентов, в большинстве случаев основаны на наблюдении смешанных групп, состоящих из пациентов детского и взрослого возраста, и в основном не содержат статистического подтверждения полученных результатов. Данные о динамике изменений со стороны сердца на фоне длительной ФЗТ у пациентов детского возраста с МПС II в литературе имеют место в двух публикациях [33, 34].

#### **Развитие на фоне ФЗТ нефротического синдрома.**

Изменения в лабораторных данных, соответствующие нефротическому синдрому, у пациентов с МПС II на фоне ФЗТ описаны впервые. В литературе имеют место единичные описания аллоиммунной нефропатии на фоне проведения ФЗТ при других лизосомных болезнях накопления. Обратимый нефротический синдром описан у пациента с болезнью Помпе во время высокодозной экспериментальной ФЗТ рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой. Патогенетической основой данного состояния у пациента являлась подтвержденная гистологически мембранозная нефропатия с отложением в гломерулах иммунных комплексов с рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой [35]. Мембранозная нефропатия с положительным окрашиванием на антитела к агаксидазе, клинически проявляющаяся протеинурией, липидурией и периферическими отеками, описана у пациента с болезнью Фабри на фоне ФЗТ [36]. Развитие резистентного к стероидной терапии нефротического синдрома, артериальной гипертензии и микрогематурии на фоне аллоиммунной мембранозной нефропатии с отложением иммунных комплексов, включающих рекомбинантную человеческую арилсульфатазу В, описано у пациента с МПС VI через 19 мес после начала ФЗТ и через 1 нед после ортопедической операции [37]. Нельзя исключить, что лабораторные и клинические проявления у описанных нами пациентов также свидетельствуют об аллоиммунном поражении почек на фоне введения чужеродного рекомбинантного белка.

#### **Влияние сроков начала ФЗТ на течение МПС.**

В нашем исследовании различия между снижением уровня ГАГ в моче на фоне длительно проводимой ФЗТ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ до и после 60 мес, не обнаружено. Кроме того, факт выраженного снижения уровня ГАГ в моче в группе детей в возрасте до 5 лет, для которых в настоящее время идурсульфаз не зарегистрирована к применению, является чрезвычайно важным в свете доказательства эффекта терапии на снижение нагрузки патологическим субстратом у пациентов в возрасте до 5 лет. Данные Международного регистра больных с синдромом Хантера (Hunter Outcome Survey) также свидетельствуют о снижении уровня экскреции ГАГ с мочой на фоне 6 мес ФЗТ как у пациентов, начавших получать терапию после 6 лет, так и до 6 лет [31].

В настоящем исследовании показано положительное влияние ФЗТ на миокард левого желудочка в виде стабилизации толщины МЖП и ЗСЛЖ в группах пациентов с различными типами МПС, стабилизации толщины ЗСЛЖ у пациентов с МПС II различного возраста, а также в виде обратного развития гипертрофии МЖП у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ после 60 мес, и стабилизации нормальной толщины МЖП у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ до 60 мес. Описанное нами уменьшение гипертрофии МЖП у детей с МПС II, начавших терапию после 60 мес, сходно с ранее описанными данными о положительном влиянии ФЗТ на гипертрофию миокарда у пациентов с МПС I, II и VI, что соответствует концепции возможности обратного развития отложений ГАГ в миокарде [34, 38, 39].

Отсутствие статистически значимой динамики регургитации на клапане легочной артерии, митральном и трикуспидальном клапане у пациентов с МПС II, начавших терапию до 5 лет, а также на всех клапанах сердца у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ после 5 лет, демонстрирует стабилизацию данных структур на фоне ФЗТ, что подтверждается данными литературы [38, 40]. С другой стороны, данная особенность может быть обусловлена недостаточным периодом наблюдения в нашем исследовании и в данных литературы.

В свете последнего предположения стоит учитывать достигающее статистической значимости нарастание регургитации на аортальном клапане на фоне ФЗТ в группе пациентов с различными типами МПС и у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ до 5 лет. Нарастание регургитации на митральном и/или аортальном клапанах у детей и взрослых с МПС I, II и VI на фоне ФЗТ описано и, по мнению некоторых авторов, может быть объяснено бедностью васкуляризации клапанных структур [34, 39, 40].

Данные о положительной динамике в отношении экскреции ГАГ и стабилизации показателей ЭхоКГ (за исключением регургитации на аортальном клапане) у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ до 5 лет, дополняют имеющиеся в литературе немногочисленные результаты по эффективности лечения пациентов данной группы, что является чрезвычайно важным в свете отсутствия до настоящего времени регистрационной информации о лечении пациентов данного возраста [23, 26, 33].

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования являются его ретроспективный характер и малое число пациентов, включенных в анализ различных показателей. Учитывая редкость описываемой патологии, в сравнительный динамический анализ лабораторных и инструментальных показателей были включены пациенты с различными типами МПС, что не позволяет оценить эффективность препаратов для ФЗТ изолированно для каждого типа МПС. В связи с невозможностью вычисления объемов печени и селезенки на основании данных УЗИ не был проведен точный анализ изменения размеров данных органов на фоне ФЗТ, и суждение о динамике размеров паренхиматозных органов основано на использовании качественного бинарного признака, что могло привести к недооценке положительного влияния терапии. Большая доля пациентов с тяжелым фенотипом, включенных в исследование, не позволила провести исследования показателей выносливости и функции внешнего дыхания, являющихся важным отражением эффективности ФЗТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании на фоне длительной ФЗТ в группе детей с различными типами МПС, большинство из которых имели тяжелый фенотип, и в группе пациентов с МПС II, начавших получать ФЗТ до 5 лет, продемонстрированы снижение экскреции ГАГ с мочой, предотвращение гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, стабилизация регургитации на клапанах сердца, кроме аортального (отмечено нарастание регургитации). У детей с МПС II, начавших получать ФЗТ после 5 лет, отмечено уменьшение гипертрофии МЖП, в группе детей с различными типами МПС наблюдалась нормализация ферментов

печени и разрешение гепато- и спленомегалии. Таким образом, подтверждена эффективность длительной ФЗТ у детей с МПС, в том числе с нейронопатическими формами, а также у детей с МПС II, начавшими терапию до 5 лет. Прогрессирование регургитации на аортальном клапане на фоне ФЗТ указывает на необходимость назначения препаратов с кардиопротекторным действием. Выявленные у 2 пациентов лабораторные признаки нефротического синдрома диктуют необходимость контроля показателей биохимического анализа крови и общего анализа мочи у всех пациентов с МПС, получающих ФЗТ.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Л. С. Намазова-Баранова** — конфликт интересов доступен по ссылке <http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/НамазоваКонфинт.pdf>

**Н. А. Маянский** — получение исследовательских грантов, а также гонораров за выступление в качестве спикера от фармацевтических компаний Pfizer и GlaxoSmithKline.

**Л. М. Кузенкова, А. К. Геворкян, Т. В. Подклетнова, Н. Д. Вашакмадзе** читают лекции для компаний «Санofi Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

**Л. А. Осипова** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Leyla S. Namazova-Baranova** — conflict of interests is available at <http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/НамазоваКонфинт.pdf>

**Nikolay A. Mayanskiy** — receiving research grants as well as speaker fees from pharmaceutical companies Pfizer and GlaxoSmithKline.

**Ludmila M. Kuzenkova, Anait K. Gevorkyan, Tatiana V. Podkletnova, Nato D. Vashakmadze** give lectures for Sanofi Genzyme, Shayer, and BioMarin.

**Liliia A. Osipova** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Л. А. Осипова** <https://orcid.org/0000-0002-6545-4121>

**Л. М. Кузенкова** <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

**Л. С. Намазова-Баранова** <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Н. А. Маянский** <https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

**Н. Д. Вашакмадзе** <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Braunlin EA. *Cardiac involvement in the mucopolysaccharide disorders*. In: Moller JH, Hoffman JI, editors. *Pediatric cardiovascular medicine*. 2nd ed. NY: Wiley-Blackwell; 2012. pp. 982–991.
- Neufeld E, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5.
- Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: 10.1590/S1415-47572010005000093.

- Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev Per*. 2014;12 Suppl 1:141–151.
- Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 10.02.2018.
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182–188. doi: 10.1056/Nejm200101183440304.
- Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.

9. Harmatz P, Kramer W, Hopwood J, et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr.* 2005;94(0):61–68. doi: 10.1080/08035320510028139.
10. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr.* 2004;144(5):581–588. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.046.
11. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8(8):465–473. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb.
12. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005;115(6):e681–e689. doi: 10.1542/peds.2004-1023.
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123(1):229–240. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
14. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med.* 2011;13(2):95–101. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459.
15. Harmatz P, Giugliani R, Schwarz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533–539. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014.
16. *Elaprased (idursulfase) solution for intravenous infusion.* Cambridge: Shire Human Genetic Therapies; 2011.
17. Mehta A, Winchester B. *Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide.* NY: Wiley-Blackwell; 2012.
18. Маянский Н.А., Блинова Т.А., Подклетнова Т.В., и др. Количественное определение гликозаминогликанов в моче у референсных индивидов и пациентов с мукополисахаридозом с помощью диметилметиленового синего // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2013. — Т. 5. — № 1 — С. 21–26. [Mayansky NA, Blinova TA, Podkletnova TV, et al. Quantative determination of urinary glycosaminoglycans in reference individuals and patients with mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylen blue assay. *Pediatric diagnostics.* 2013;5(1):21–26. (In Russ).]
19. *Детская ультразвуковая диагностика / Под общей ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина.* — М.: Видар-М; 2001. [*Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika.* Ed by M.I. Pykov, K.V. Vatolin. Moscow: Izdatel'skii dom Vidar-M; 2001. (In Russ).]
20. *Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: дифференциально-диагностические критерии. Практическое руководство / Под ред. И.В. Дворяковского, Г.М. Дворяковской.* — М.: Атмосфера; 2012. — 172 с. [*Ul'trazvukovaya diagnostika v neonatologii i pediatrii: differentsial'no-diagnosticheskie kriterii. Prakticheskoe rukovodstvo.* Ed by I.V. Dvoryakovskii, G.M. Dvoryakovskaya. Moscow: Atmosfera; 2012. 172 p. (In Russ).]
21. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография.* — М.: Видар-М; 2008. [Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Ekho-kardiografiya.* Moscow: Vidar-M; 2008. (In Russ).]
22. Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, et al. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):50. doi: 10.1186/s13023-015-0265-2.
23. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: up to 9 years experience with 17 patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:65–74. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.011.
24. Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):823–829. doi: 10.1007/s10545-014-9686-7.
25. Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4–7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2014;16(6):435–441. doi: 10.1038/gim.2013.162.
26. Kilic M, Dursun A, Coskun T, et al. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):2954–2967. doi: 10.1002/ajmg.a.38459.
27. Дворяковская Г.М., Журкова Н.В., Сильнова И.В., и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния внутренних органов у детей с мукополисахаридозами // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2010. — № 3 — С. 34–42. [Dvoryakovskaya GM, Zhurkova NV, Sil'nova IV, et al. Ultrasound assessment of internal organs in children with mucopolysaccharidosis. *Ultrasound & functional diagnostics.* 2010; (3):34–42. (In Russ).]
28. Krawiec P, Pac-Kozuchowska E, Melges B, et al. From hypertransaminasemia to mucopolysaccharidosis IIIA. *Ital J Pediatr.* 2014;40:97. doi: 10.1186/s13052-014-0097-z.
29. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.
30. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007.
31. Muenzer J, Beck M, Giugliani R, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2011;13(2):102–109. doi: 10.1097/GIM.0b013e318206786f.
32. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Laronidase). *Pediatrics.* 2007;120(1):e37–e46. doi: 10.1542/peds.2006-2156.
33. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1). doi: 10.1186/s13023-014-0129-1.
34. Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, et al. Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):227–234. doi: 10.1007/s10545-011-9444-z.
35. Hunley TE, Corzo D, Dudek M, et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):e532–e535. doi: 10.1542/peds.2003-0988-L.
36. asn-online.org [Internet]. Lathara Z, Ambruzs JM, Cohen EP. Alloimmune membranous nephropathy in Fabry Disease. *Kidney Week 2015. Abstract Supplement [cited 2017 Oct 12].* Available from: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/>.
37. Debiec H, Valayannopoulos V, Boyer O, et al. Allo-immune membranous nephropathy and recombinant aryl sulfatase replacement therapy: a need for tolerance induction therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):675–680. doi: 10.1681/Asn.2013030290.
38. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA, and VI. *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):431–437. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.02.003.
39. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):416–418. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.047.
40. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme (R)) therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):385–394. doi: 10.1007/s10545-012-9481-2.

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания

## Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 19.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Атопический дерматит является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризуется рецидивирующим течением и прогрессирующим снижением качества жизни. Последние исследования в этой области демонстрируют многогранность патогенеза атопического дерматита. Взаимодействие таких факторов, как эпидермальная дисфункция, нарушения иммунной системы и последствия генетических мутаций, способствует не только развитию болезни, но и ее прогрессированию и хроническому течению. В статье представлены различные звенья этиопатогенеза атопического дерматита, описана роль липидов, благодаря чему перед специалистами открываются новые «мишени» для терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** дети, атопический дерматит, эпидермальный барьер, микробиом.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 85–88. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1859)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Атопический дерматит является распространенным воспалительным заболеванием кожи, которое поражает все большее число детей младенческого возраста [1]. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости атопическим дерматитом в развитых странах. В 2016 г. заболеваемость атопическим дерматитом у детей в США увеличилась на 17,2%, в Европе — на 15,6% [2]. В России показатель заболеваемости атопическим дерматитом в тот же период времени составил от 6,2 до 15,5% в зависимости от региона [3].

По некоторым данным, атопический дерматит в первый год жизни развивается примерно у 60% детей, до 5 лет жизни — у 85% [2]. J. Kim и соавт. [4], обобщив результаты 45 исследований, в которых участвовало более 110 тыс. пациентов из 15 стран, показали, что у детей старше 8 лет в 80% случаев уже отсутствовали симптомы атопического дерматита, и лишь менее чем у 5% признаки болезни сохранялись через 20 лет наблюдения. Вместе с тем у детей с дебютом атопического дерматита до двухлетнего возраста отмечен более низкий риск хронизации дерматоза в отличие от пациентов,

Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

# The Role of Epidermal Barrier Impairments in Atopic Dermatitis: Modern Concepts of Disease Pathogenesis

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease characterized by a recurring course and progressive decrease in the quality of life. Recent studies in this area demonstrate the multifaceted pathogenesis of atopic dermatitis. Interaction of such factors as epidermal dysfunction, immune system disorders, and the consequences of genetic mutations contributes not only to the development of the disease but also to its progression and chronic course. The article presents various components of the etiopathogenesis of atopic dermatitis, describes the role of lipids, thereby the new therapeutic targets are revealed to specialists.

**Key words:** children, atopic dermatitis, epidermal barrier, microbiome.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Materikin Alexander I., Epishev Roman V. The Role of Epidermal Barrier Impairments in Atopic Dermatitis: Modern Concepts of Disease Pathogenesis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 85–88. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1859)

у которых первые патологические проявления возникли в более старшем возрасте [4].

Кожный покров ребенка с первых минут жизни постоянно подвергается воздействию внешних факторов. Нарушение барьерной функции кожи приводит к транскутанному проникновению внешних аллергенов, что индуцирует каскад иммуновоспалительных реакций в коже. J. Spergel и A. Paller, изучая механизмы развития atopического марша, показали связь нарушения барьерной функции кожи с развитием аллергических заболеваний, таких как atopический дерматит, астма, пищевая аллергия и аллергический ринит [5]. В исследовании D. Gustafsson и соавт. у 87% детей с atopическим дерматитом течение заболевания стабилизировалось к 7-летнему возрасту, характеризуясь менее выраженным поражением кожного покрова и более длительными периодами ремиссии. Однако к этому возрасту у 43% детей уже развивалась астма, у 45% — аллергический ринит [6]. Эти результаты находят подтверждение в исследовании D. Pegoni и соавт.: среди детей, страдающих atopическим дерматитом, в возрасте от 3 до 5 лет аллергический ринит развился в 32% случаев, симптомы бронхиальной астмы — в 24% [7].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

С учетом значительного увеличения распространенности хронических аллергических заболеваний, в том числе atopического дерматита, усилия исследователей в последние годы направлены на изучение возможных методов профилактики дерматоза. В этой связи большая роль в развитии заболевания отводится взаимодействию генетических факторов и факторов окружающей среды. Подобные наблюдения приблизили к пониманию влияния экспосома\* на патогенез atopических заболеваний, теорию которого обосновал C. Wild в 2005 г. [8]. Концепция представляется совокупностью воздействий экологических факторов, образа жизни, социально-экономического статуса, уровня социальной среды, а также биологических реакций, начиная с периода зачатия плода. Одним из примеров влияния экспосома является увеличение распространенности аллергических заболеваний, особенно в США и Западной Европе, в период, когда значительно изменилась экология, глобально улучшились санитарные условия и повысился уровень иммунизации общества. Накапливаются доказательства влияния экспосома на микробиом человека, особенно в ранний период жизни, в результате чего меняется риск возникновения иммуноопосредованных заболеваний, каким является atopический дерматит [9].

В последнее время появляется все больше работ об изучении роли микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом. Установлено, что при прохождении через родовые пути у ребенка формируется микробиом кожи, содержащий лактобактерии и другие микроорганизмы, который стимулирует иммунный ответ [10]. Результаты метаанализа, выполненного J. Penders и соавт., показывают, что младенцы, рожденные путем кесарева сечения, были склонны к колонизированию кишечника флорой, богатой стафилококками, коринебактериями, кластри-

диями. И именно этих детей отличал более высокий риск аллергических заболеваний в отличие от детей, родившихся вагинальным путем [11].

Уже сегодня проведенные исследования отражают особенности микробиома кишечника младенцев с atopией. В частности, известно, что младенцев с высоким риском atopического дерматита и аллергического ринита характеризует скудное разнообразие микроорганизмов. У детей, страдающих atopическим дерматитом, была выявлена меньшая колонизация кишечника лакто-/бифидобактериями, бактероидами и повышенная — кластридиями [12]. Обильное обсеменение различными видами лактобактерий представляет собой алергопротективный фактор, в то время как избытие кластридий ассоциируется с atopическими заболеваниями [13]. Стоит отметить, что метод вскармливания ребенка также влияет на риск возникновения atopических заболеваний у ребенка: так, при грудном вскармливании у младенцев в микробиоме кишечника обнаружен высокий уровень бифидобактерий и низкий уровень кластридий [14].

В исследованиях по изучению микробиома кожи выявлено, что *Staphylococcus aureus* составляет менее 5% микробиома у здоровых людей, тогда как у пациентов с atopическим дерматитом отмечено преобладание золотистого стафилококка, которое еще более выражено в области очагов поражения кожи и прямо коррелирует с тяжестью заболевания [15]. Изменения в микробиоме кожи часто наблюдаются одновременно с повышением pH поверхности кожи, вследствие чего возникает активация сериновых протеаз, приводящая к деградации рогового слоя и нарушениям его функции [16–18].

Особое внимание специалисты уделяют изучению генетических факторов в этиологии atopического дерматита. Генетические исследования выявили более 40 полиморфизмов, ассоциированных с риском развития atopического дерматита [19]. Особый интерес представляет кластер генов на хромосоме 1q21, которые участвуют в регуляции эпидермального гомеостаза [19]. В локусе комплекса эпидермального дифференцирования (Epidermal differentiation complex, EDC) содержится множество генов, кодирующих белки, включая лорикрин, инволюкрин и др., мутации которых связаны с дисфункцией кожного барьера. Белком, участвующим в формировании естественного увлажняющего фактора (Natural moisturizing factor, NMF), является филаггрин, который играет решающую роль в барьерной функции кожи. При мутациях гена филаггрина повышается активность протеаз и снижается синтез липидных ламелей, что приводит к дисфункции эпидермального барьера кожи [20, 21]. Для пациентов с мутацией филаггрина характерны раннее начало и более тяжелое течение atopического дерматита [22, 23]. В дополнение к этому филаггрин является наиболее распространенным геном, связанным с риском развития atopического дерматита, а также других atopических заболеваний, включая астму и ринит. С развитием atopического дерматита связаны также мутации гена лимфоэпителиального ингибитора сериновой протеазы — *LEKTI* или *SPINK5*, что подтверждено на примере японских и европейских популяций [24]. Ген *SPINK5* участвует в регулировании структуры и функции рогового

\* Экспосом (англ. exposome) — совокупность факторов окружающей среды, влияющей на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов.

слоя дермы [25]. A. Walley и соавт., идентифицировав различные полиморфизмы гена *SPINK5*, показали, что полиморфизм p.Glu420Lys ассоциирует с повышенным риском развития атопии [26].

Одним из основных векторов изучения этиопатогенетических аспектов атопического дерматита являются исследования структурно-функциональных нарушений эпидермального барьера. Особого внимания заслуживают ранние формы болезни, дебютирующие в младенческом возрасте, для которых типична незрелость иммунной системы и эпидермального барьера. В США и Великобритании было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором участвовало 124 новорожденных с отягощенным наследственным анамнезом по атопическим заболеваниям и высоким риском развития атопического дерматита в младенческом периоде [27]. Главным критерием включения в исследование являлось наличие у одного из родителей участников проявлений атопии. Пациенты были рандомизированы в группу применения наружных увлажняющих средств не реже 1 раза в день, начиная с 3-й недели после рождения, и контрольную группу, в которой средства наружного ухода не использовали. По истечении 6 месяцев в группе, использующей наружные увлажняющие средства, проявления атопического дерматита наблюдались в 22% случаев, что было в 2 раза меньше, чем в контрольной. Результаты этого исследования показали, что базовый уход за кожей наружными увлажняющими средствами с одного месяца жизни представляет собой эффективный метод профилактики атопического дерматита, снижающий риск заболевания до 50%. Точные механизмы, благодаря которым смягчающие средства оказали положительный эффект, не были изучены, но, вероятнее всего, данный эффект обусловлен коррекцией субклинической дисфункции эпидермального барьера кожи и последующего воспаления путем увлажнения кожи и снижения ее проницаемости. Базовый уход с использованием эмолентов позволяет предотвратить сухость кожи, а также препятствует транскутанному проникновению потенциальных инициаторов дермального воспаления кожи [28].

### ПРОФИЛАКТИКА ДЕРМАТОЗОВ

Важную роль в нормальном функционировании эпидермального барьера кожи играют липиды, которые представлены церамидами, холестерином, а также жирными кислотами [29]. Липиды составляют до 20% рогового слоя дермы, и основная их функция заключается в предотвращении трансэпидермальной потери воды и обеспечении эластичности кожи. Установлено, что при атопическом дерматите изменяется количество и фракции церамидов, которые представляют собой основу липидного слоя [30]. Жирные кислоты играют роль в синтезе церамидов и фосфолипидов, которые являются важными компонентами клеточной мембраны [31]. Комбинация трех полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая, линоленовая и арахидоновая (витамин F), является основой для синтеза собственных церамидов [32]. При помощи фермента дельта-6-десатураза линолевая кислота превращается в гамма-линолеовую, затем в дигомо-гамма-линоленовую [33]. В результате этого процесса нормализуется несколько функций, а именно: синтез фосфолипидов, укрепление структу-

ры клеточных мембран, противовоспалительное и антиаллергическое действие; тем самым осуществляется поддержка барьерных свойств кожи [34]. Ферментная дисфункция приводит к нарушению формирования дигомо-гамма-линоленовой кислоты — предшественника простагландина E1 (Prostaglandin E1, PGE1), обладающего противовоспалительной способностью [35]. Также необходимо отметить, что линолевая и линоленовая кислоты обладают высокой антимикробной активностью [36]. Это свойство имеет значение при выборе наружной терапии, предназначенной для атопичной кожи, которая более подвержена вторичному инфицированию. Учитывая факт сохраняющегося субклинического воспаления кожи в период ремиссии атопического дерматита, противовоспалительные и противозудные свойства витамина F делают его предпочтительным топическим средством базового ухода за кожей пациента, начиная с первых дней жизни [37]. Продукты, содержащие витамин F в высоких концентрациях, такие как средства линии «Витамин F Либридерм» по уходу за сухой и чувствительной кожей, обладают хорошими органолептическими свойствами. Использование подобных средств — недорогой и целесообразный метод профилактики дерматоза в семьях с повышенным риском аллергических заболеваний.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последнего времени во многом изменили наши взгляды на этиологию и патогенез атопического дерматита. Согласно современным представлениям, атопический дерматит является результатом структурно-функциональных дисфункций эпидермального барьера. В этой связи использование эмолентов в терапии атопического дерматита представляется не только как способ поддержания ремиссии, но и как вариант патогенетического лечения, предупреждающего дебют и хронизацию заболевания в детском возрасте.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Зелдис-Фарма».

### FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Zeldis-Pharma LLC.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly; получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Bayer, Meda, Jansen, Pfizer, ООО «Зелдис-Фарма».

**Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев** подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо заявить.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly; receiving fees for scientific consulting from Galderma, Bayer, Meda, Jansen, Pfizer, Zeldis-Pharma LLC.

**Eduard T. Ambarchian, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Н. Н. Мурашкин** <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

**Э. Т. Амбарчян** <https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

**А. И. Материкин** <https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

**Р. В. Епишев** <https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dinulos JG, Trickett A, Crudele C. New science and treatment paradigms for atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(1):161–168. doi: 10.1097/Mop.0000000000000560.
2. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. — М.; 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s atopicheskim dermatitom. Moscow; 2016. (In Russ).]
4. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JL. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028.
5. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118–127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
6. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240–245. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x.
7. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, et al. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):539–543. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08344.x.
8. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1847–1850. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.
9. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.010.
10. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol*. 2014;104–105:12–19. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.006.
11. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511–521. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
12. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.
13. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601–607. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.043.
14. Sordillo JE, Zhou YJ, McGeachie MJ, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):482–491. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.045.
15. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprócz A, et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):448–455. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02210.x.
16. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
17. Mauro T, Grayson S, Gao WN, et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(4):215–222. doi: 10.1007/s004030050293.
18. Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol*. 2005;125(3):510–520. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23838.x.
19. 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.
20. Palmer CNA, 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.
21. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
22. Barker JN, Palmer CN, Zhao YW, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):564–567. doi: 10.1038/sj.jid.5700587.
23. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):965–972. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03522.x.
24. Catherine Mack Correa M, Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:836931. doi: 10.1155/2012/836931.
25. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
26. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet*. 2001;29(2):175–178. doi: 10.1038/ng728.
27. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
28. Tiplica GS, Boralevi F, Konno P, et al. The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Forthcoming 2018. doi: 10.1111/jdv.14849.
29. Barba C, Alonso C, Marti M, et al. Skin barrier modification with organic solvents. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(8):1935–1943. doi: 10.1016/j.bbame.2016.05.009.
30. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(1):27–30. doi: 10.1080/00015559850135788.
31. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(4):215–223. doi: 10.2165/00128071-200506040-00002.
32. Breiden B, Gallala H, Doering T, Sandhoff K. Optimization of submerged keratinocyte cultures for the synthesis of barrier ceramides. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(11–12):657–673. doi: 10.1016/j.jeb.2007.02.006.
33. Andreassi M, Forleo P, DiLorio A, et al. Efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res*. 1997;25(5):266–274. doi: 10.1177/030006059702500504.
34. Amagai Y, Oida K, Matsuda A, et al. Dihomo-gamma-linolenic acid prevents the development of atopic dermatitis through prostaglandin D1 production in NC/Tnd mice. *J Dermatol Sci*. 2015;79(1):30–37. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.010.
35. Simon D, Eng PA, Borelli S, et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther*. 2014;31(2):180–188. doi: 10.1007/s12325-014-0093-0.
36. Desbois AP, Lawlor KC. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Mar Drugs*. 2013;11(11):4544–4557. doi: 10.3390/md11114544.
37. Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, dihommo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:77–86. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1860

М.Ю. Рыков<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## «Клинические маски» костных сарком у детей: шесть клинических случаев

### Контактная информация:

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России по ЦФО

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: wordex2006@rambler.ru

Статья поступила: 14.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

**Обоснование.** Солидные опухоли у детей занимают второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, уступая гемобластозам. Среди солидных опухолей приблизительно 5% составляют саркомы костей — остеосаркомы (3%) и саркомы Юинга (2%). Атипичность течения этих заболеваний затрудняет их раннюю диагностику. **Описание клинических случаев.** Статья содержит описание шести клинических наблюдений пациентов с костными саркомами. Показаны сложности диагностики заболеваний данной группы, обусловленные отсутствием специфичных симптомов и характерной клинической картиной. **Заключение.** Педиатрам и детским хирургам в своей работе необходимо учитывать возможность атипичного течения костных сарком у детей. Недостаточная онкологическая осторожность является причиной существенного увеличения сроков, затрачиваемых на установление правильного диагноза, что способствует генерализации опухолевого процесса и снижает шансы на достижение ремиссии, одновременно увеличивая затраты на лечения таких больных.

**Ключевые слова:** дети, злокачественные новообразования, солидные опухоли, костные саркомы, остеосаркома, саркома Юинга, клинический случай.

(Для цитирования: Рыков М. Ю. «Клинические маски» костных сарком у детей: шесть клинических случаев. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 89–93. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1860)

### ОБОСНОВАНИЕ

Костные саркомы у детей составляют порядка 7% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Наиболее распространенными опухолями являются остеосаркома и саркома Юинга [1, 2].

**Остеосаркома** развивается из костьформирующей мезенхимы [1], составляет 3% всех злокачественных опухолей у детей, встречается с частотой 0,4 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, преобла-

дает в возрастной группе 12–17 лет [2]. Гендерное соотношение (мальчики/девочки) составляет 1,3–1,6:1 [1–3]. В 50% случаев опухоль локализуется в проекции коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные отделы большеберцовой кости). Второе место в структуре локализаций остеосаркомы занимает поражение проксимального метадиафиза плечевой кости. Поражение аксиального скелета (таз, позвоночный столб) составляет 12–15% [1–3]. Наиболее

Maxim Yu. Rykov<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Clinical Masks of Bone Sarcomas in Children: Six Clinical Cases

**Background.** Solid tumors in children are one of the most common childhood malignancy, second only to hemoblastosis. Among solid tumours, about 5% are bone sarcomas: osteosarcoma (3%) and Ewing's sarcoma (2%). Atypicality of the these diseases course makes an early diagnosis a real challenge. **Case Reports.** The article presents six clinical observations of patients with bone sarcomas. We demonstrate the difficulties in diagnosing of this disease group which is associated with the absence of both specific symptoms and distinct clinical picture. **Conclusion.** Pediatricians and pediatric surgeons should take into account the possibility of atypical course of bone sarcomas in children. Low cancer alertness is the reason for a significant delay in establishing the correct diagnosis which contributes to the tumour process generalization and reduces the chances of achieving remission while increasing the cost of treating such patients.

**Key words:** children, malignant neoplasms, solid tumours, bone sarcomas, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, clinical case.

(For citation: Rykov Maxim Yu. Clinical Masks of Bone Sarcomas in Children: Six Clinical Cases. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 89–93. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1860)

частым клиническим признаком остеосаркомы является тупая нарастающая боль над пораженной областью. У 2/3 пациентов отмечается мягкотканый компонент: конечность увеличена в объеме, отека [3]. На начальных стадиях лихорадка и снижение веса отмечаются редко. Клиническая картина пневмонии, плеврита развивается при наличии метастатического поражения легких [2].

Лечение пациентов с остеосаркомой продолжительное (порядка 12 мес) и комбинированное: включает до 10 курсов химиотерапии (различные комбинации препаратов цисплатина, доксорубицина, метотрексата, ифосфамида, доцетаксела, гемцитабина) и хирургический этап. При хирургическом лечении наиболее часто выполняются органосохраняющие операции — замещение дефекта эндопротезом. По нашим наблюдениям (статистические данные отсутствуют), лишь в 10% случаев выполняются калечащие операции — ампутации, показанием для которых являются прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии или невозможность радикального удаления опухоли. Разумеется, хирургический этап лечения не проводится при локализации опухолевого очага в позвонке или костях таза, поскольку такая реконструкция крайне затруднительна, что объясняется продолжающимся ростом пациента.

**Опухоли семейства саркомы Юинга** включают костную саркому Юинга, внескелетную саркому Юинга, периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль кости и злокачественную мелкоклеточную опухоль торакопульмональной зоны (опухоль Аскина) [2]. Родство перечисленных новообразований подтверждается наличием единой хромосомной транслокации  $t(11;22)(q12;q24)$ , повреждающей ген саркомы Юинга *EWS*, или ее варианта  $t(21;22)$  [3]. Наиболее распространенная из этих опухолей — костная саркома Юинга (впервые описана Джеймсом Юингом в 1921 г.) — злокачественная опухоль костной ткани, состоящая из широких полей небольших округлых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим хроматин и базофильные нуклеолы [4, 5]. В отличие от остеосаркомы саркома Юинга не продуцирует остеоид [4].

Саркома Юинга является второй по частоте первичной злокачественной опухолью кости и составляет 2% в общей структуре онкологической заболеваемости, встречается с частотой 0,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет. Пик заболеваемости отмечается в возрастной группе 12–15 лет, преобладают мальчики в соотношении 1,5:1 [5, 6].

Клиническими признаками саркомы Юинга являются нарастающий болевой синдром, отек над пораженной областью, нарушение функции конечности, лихорадка различной степени. Как правило, опухоль болезненная при пальпации. Мягкотканый компонент опухоли может быть выражен значительно, чем деструкция кости. Неврологическая симптоматика обусловлена поражением периферических нервов. Повышение местной температуры, объясняемое развитием в опухоли геморрагий и некрозов, трактуется как неспецифическое воспаление, что затрудняет диагностику. Описанная клиническая картина позволяет предположить наличие остеомиелита, с которым и следует проводить дифференциальную диаг-

ностику [4]. Наиболее часто саркома Юинга локализуется в костях таза, бедренной, большеберцовой, малоберцовой, плечевой костях, ребрах, лопатке, позвонках. Таким образом, в отличие от остеосаркомы саркома Юинга наиболее часто поражает плоские кости [4].

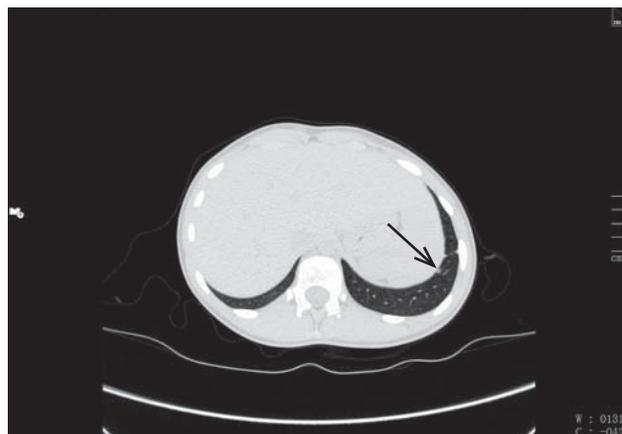
Лечение пациентов с саркомой Юинга является комбинированным и включает до 10 курсов химиотерапии (винкристин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, ифосфамид, топотекан, иринотекан, доцетаксел), хирургический этап и лучевую терапию. Принципы хирургического лечения аналогичны принятым при остеосаркоме. Лучевая терапия проводится как на область первичного опухолевого очага (суммарная очаговая доза — 45 Гр), так и на область отдаленных метастазов (при их наличии).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

#### «клиническая маска» — травма

Пациент У., 15 лет. Ребенок от второй беременности, вес при рождении 3000 г, рост — 54 см. До 1 года наблюдался у невролога в связи с отставанием в массе. Рос и развивался без особенностей. В июле 2016 г. отметил появление слабости в области правого плеча, обратился к травматологу по месту жительства. Диагностировано растяжение связок. Получал консервативное лечение без эффекта. В августе повторно обратился к врачу по месту жительства. После выполнения рентгенографии плечевой кости установлен диагноз: «Патологический перелом, фиброзная дисплазия, киста головки плечевой кости». Рекомендовано динамическое наблюдение. В сентябре 2016 г. появилось опухолевидное образование в области верхней трети правого плеча: ребенок направлен в онкологический диспансер по месту жительства. Выполнена открытая биопсия правой плечевой кости, гистологически верифицирована хондросаркома. При пересмотре гистологических препаратов в медицинской организации федерального подчинения установлен диагноз остеосаркомы проксимального отдела правой плечевой кости. При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости выявлены метастазы в легкие (рис. 1). В октябре 2016 г. (т.е. через 4 мес после манифестации заболевания) начато специализированное лечение,

**Рис. 1.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки  
**Fig. 1.** Chest CT scan



*Примечание.* Стрелкой указан метастаз остеосаркомы в легкое.  
*Note.* The arrow indicates osteosarcoma metastasis to the lung.

которое было завершено в ноябре 2017 г. после достижения ремиссии (здесь и далее — отсутствие рентгенологических и иных признаков опухолевого поражения).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

#### («клиническая маска» — травма)

Пациент Б., 14 лет. Ребенок от второй беременности, вес при рождении 3300 г, рост — 58 см. Рос и развивался без особенностей. В апреле 2017 г. после травмы появилась припухлость в области правого голеностопного сустава, обратился в поликлинику по месту жительства. Диагностирован ушиб. По причине отсутствия эффекта от консервативной терапии в июне 2017 г. выполнена открытая биопсия правой большеберцовой кости, гистологически верифицирована недифференцированная саркоматозная опухоль. Направлен на консультацию в медицинскую организацию федерального подчинения, где при пересмотре гистологических препаратов установлен диагноз остеосаркомы правой большеберцовой кости. После выполнения рентгенографии голеностопного сустава установлен диагноз: «Острый гематогенный остеомиелит правой большеберцовой кости»; пациент направлен в детскую краевую больницу. В медицинской организации федерального подчинения при пересмотре гистологических препаратов, выполнении рентгенографии (рис. 2) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 3) установлен диагноз остеосаркомы правой большеберцовой кости. В августе 2017 г. (через 5 мес после манифестации заболевания) начато специализированное лечение, которое продолжается в настоящее время.

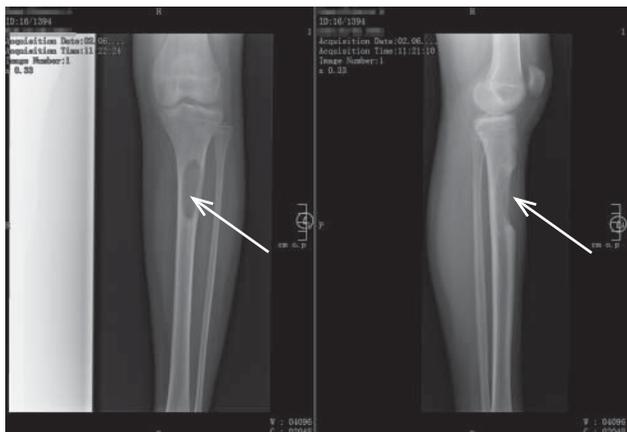
### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

#### («клиническая маска» — травма)

Пациентка Б., 13 лет. Ребенок от первой беременности, вес при рождении 2900 г, рост — 49 см. Росла и развивалась без особенностей. В сентябре 2017 г.

**Рис. 2.** Рентгенограмма пациента с остеосаркомой правой большеберцовой кости (отмечена стрелкой)

**Fig. 2.** X-ray of the patient with right tibial bone osteosarcoma (marked with an arrow)



Примечание. Слева — фронтальная проекция, справа — сагиттальная.

Note. Left — coronal view, right — sagittal view.

во время занятий карате получила травму левой ноги, после чего появились боли в области левого коленного сустава. Обратилась в поликлинику по месту жительства. Диагностирован ушиб. На фоне проводимой терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (местно, *per os*) отмечала отрицательную динамику: усиление болевого синдрома, появление припухлости в области нижней трети левого бедра. Повторно обратилась к врачу по месту жительства, выполнена МРТ левой бедренной кости, заподозрено злокачественное новообразование, направлена на консультацию в медицинскую организацию федерального подчинения, где в декабре 2017 г. выполнена открытая биопсия левой бедренной кости. Диагностирована остеосаркома левой бедренной кости. Специализированное лечение начато в декабре 2017 г. (через 4 мес после манифестации заболевания) и продолжается в настоящее время.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

#### («клиническая маска» — миозит)

Пациент Г., 10 лет. Ребенок от второй беременности. Вес при рождении 2500 г, рост — 45 см. Рос и развивался без особенностей. В августе 2016 г. отметил появление болей в области правого бедра, хромоту на правую ногу. Эти симптомы не были ассоциированы с травмой и возникли спонтанно. Обратился в областную детскую клиническую больницу. Диагностирован миозит. Проводилась локальная терапия мазями (без уточнения в выписном эпикризе международного непатентованного или торгового наименования). В январе 2017 г. симптомы усилились: выполнена рентгенография правого бедра, заподозрено опухолевое образование. Направлен на консультацию в медицинскую организацию федерального подчинения, где в марте выполнена трепанбиопсия правой бедренной кости. Диагностирована саркома Юинга правой бедренной кости. В марте 2017 г.

**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма пациента с остеосаркомой правой большеберцовой кости (отмечена стрелкой)

**Fig. 3.** MR-scan of the patient with right tibial bone osteosarcoma (marked with an arrow)



Примечание. Слева — фронтальная проекция, справа — аксиальная. 1 — деструкция кости, 2 — мягкотканый компонент

Note. Left — coronal view, right — axial view. 1 — bone destruction, 2 — soft-tissue component.

(через 8 мес после манифестации заболевания) начато специализированное лечение, которое было завершено в декабре 2017 г. после достижения ремиссии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 5

#### («клиническая маска» — посттравматический остеомиелит)

Пациент Х., 16 лет. Ребенок от первой беременности, вес при рождении 4100 г, рост — 53 см. В мае 2014 г. после ушиба появились боли в области нижней трети левой голени, которые усиливались в ночные часы и купировались приемом анальгетиков. Пациент обратился в приемное отделение областной детской клинической больницы. Выставлен предварительный диагноз: «Посттравматический остеомиелит. Изолированный абсцесс нижней трети левой большеберцовой кости с прорывом в мягкие ткани, вторичный контактный остеомиелит». Ребенок был госпитализирован. Выполнены ультразвуковое исследование, рентгенография, остеосцинтиграфия (рис. 4), КТ голени и грудной полости, МРТ. Консультирован фтизиатром, онкологом. В мае 2014 г. выполнена открытая биопсия. Диагностирована саркома Юинга левой большеберцовой кости. В июне 2014 г. (через 2 мес после манифестации заболевания) начато специализированное лечение, которое завершилось в марте 2015 г. после достижения ремиссии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 6

#### («клиническая маска» — травма)

Пациент П., 12 лет. Ребенок от первой беременности, вес при рождении 2700 г, рост — 52 см. Рос и развивался без особенностей. В сентябре 2016 г. после травмы появились боли при движении в правом локтевом суставе. Обратился к хирургу по месту жительства. Диагностирован острый гематогенный остеомиелит. В июне 2017 г. получал лазеротерапию, грязелечение, физиотерапию на область локтевого сустава. В октябре 2017 г. выполнены МРТ (рис. 5) и открытая биопсия. Диагностирована саркома Юинга правой локтевой кости. Специализированное лечение начато в ноябре 2017 г. (через 15 мес после манифестации заболевания). В настоящее время лечение продолжается.

### ОБСУЖДЕНИЕ

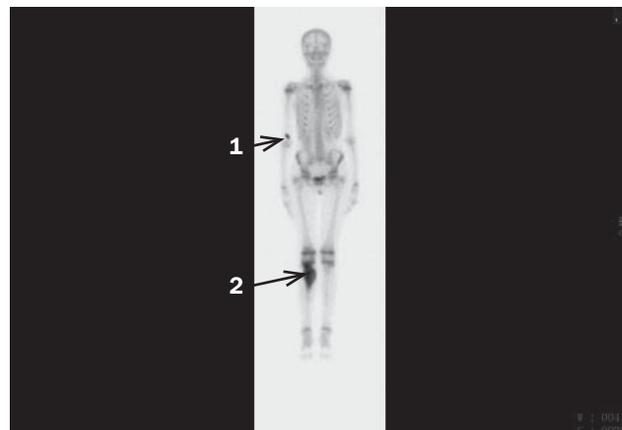
Описанная серия клинических наблюдений иллюстрирует атипичность течения костных сарком. Как следствие — длительное время, затрачиваемое на верификацию диагноза, и генерализация процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что у 4 из 6 пациентов в анамнезе отмечалась травма, что находит отражение в данных литературы [1]. У всех пациентов опухоль развилась во втором десятилетии жизни, на которое приходится пик заболеваемости [2, 3, 5].

Наиболее часто врачи ошибочно трактовали данные анамнеза и результаты инструментальных методов обследования в пользу ушибов или остеомиелита [7, 8].

Костные саркомы диагностируются в России лишь у ~200 пациентов в год [2]. При таком числе первичных пациентов педиатрам и детским хирургам крайне сложно сохранять онкологическую настороженность. Тем не менее всех пациентов с неясной клинической карти-

**Рис. 4.** Результаты остеосцинтиграфического исследования пациента с саркомой Юинга

**Fig. 4.** Bone scanning results of the patient with Ewing's sarcoma



*Примечание.* 1 — экстравазат радиофармпрепарата, 2 — накопление радиофармпрепарата в области опухоли.  
*Note.* 1 — radiopharmaceutical extravasation, 2 — radiopharmaceutical accumulation in the tumour region.

**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томограмма пациента с саркомой Юинга правой плечевой кости

**Fig. 5.** MR-scan of the patient with Ewing's sarcoma of the right humerus



*Примечание.* Аксиальная проекция: 1 — кость, 2 — мягкотканый компонент.  
*Note.* Axial view: 1 — bone, 2 — soft-tissue component.

ной следует тщательно обследовать и без достоверного исключения опухолевого процесса не назначать заведомо ошибочную тактику лечения, способную привести к прогрессированию заболевания.

Подобную настороженность следует проявлять и врачам-патологоанатомам при исследовании гистологических препаратов, а также врачам лучевой диагностики, помня основные рентгенологические признаки костных сарком: деструкция кости («изъеденная моль») без четких границ с тенденцией к распространению по костномозговому каналу; «луковичный периостит» — многослойный линейный периостит, который может сочетаться с игольчатым; патологический перелом [7]. В ряде случаев отмечаются признаки общего опухолевого симптомокомплекса: снижение массы тела, отсутствие аппетита, слабость, вялость, гиподинамия. Таким образом, лишь

нарушение функции конечности и увеличение ее в объеме за счет развития мягкотканного компонента, что отмечается на поздних стадиях заболевания, побуждают педиатров заподозрить опухолевый процесс и направить пациента на консультацию к врачу детскому онкологу.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Описанные клинические наблюдения иллюстрируют сложность диагностики злокачественных новообразований костей у детей, обусловленную отсутствием специфических признаков этих заболеваний. Столь длительные сроки, затраченные на установление диагнозов, свидетельствуют об отсутствии онкологической настороженности у педиатров и детских хирургов.

#### **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

От пациентов (законных представителей) письменные добровольные информированные согласия на публикацию описания клинического случая не запрашивались, поскольку настоящая статья не содержит персональных данных и изображений пациентов.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, Mertens F, editors. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Vol. 5. 4th ed. WHO; 2013.
2. *Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011–2016 гг.* / Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2017. — 208 с. [*Epidemiology of malignant tumors in children: the main indicators in 2011–2016*. Ed by M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov. Moscow: Izdatel'stvo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenova; 2017. 208 p. (In Russ).]
3. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2014;120(12):1763–1774. doi: 10.1002/cncr.28657.
4. Соловьев Ю.Н. Саркома Юинга // *Вопросы онкологии*. — 2002. — Т. 48. — № 1 — С. 7–16. [Solov'ev YuN. Sarkoma Yuinga. *Vopr Onkol*. 2002;48(1):7–16. (In Russ).]
5. Ewing J. The classic: diffuse endothelioma of bone. *Proceedings of the New York Pathological Society*. 1921;12:17.

#### **ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ**

Автор выражает благодарность врачу рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Д.Д. Севрюкову за предоставленные изображения.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

Not declared.

#### **ORCID**

**М. Ю. Рыков** <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

*Clin Orthop Relat Res*. 2006;450:25–27. doi: 10.1097/01.blo.0000229311.36007.c7.

6. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 7):320–325. doi: 10.1093/annonc/mdq276.

7. Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5 — С. 370–382. [Rykov MYu, Sevryukov DD, Vilkova AS. Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis. *Current pediatrics*. 2017;16(5):370–382. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1801.

8. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика // *Практическая онкология*. — 2010. — Т. 11. — № 1 — С. 45–52. [Semenova AI. Sarkoma Yuinga: kharakteristika zabolevaniya, osobennosti diagnostiki, lechbnaya taktika. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11(1):45–52. (In Russ).]

# XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

16–18 февраля 2018 г. проходил XX Конгресс педиатров России, в рамках которого состоялись VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», VII Евразийский форум по редким болезням, XI Международный форум детских хирургов и VIII Форум детских медицинских сестер.

**В** работе юбилейного Конгресса участвовало более 9500 делегатов из 173 городов Российской Федерации: руководители органов управления и учреждений здравоохранения, научные работники, детские специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения, в числе которых 408 детских медицинских сестер. В мероприятиях Конгресса приняли участие 302 иностранных делегата из 18 государств, что в 2 раза (!) больше, чем в прошлом году.

Трансляцию симпозиумов в сети Интернет посмотрели 10 114 человек из 28 стран, а общее количество участников составило почти 20 000.

XX Конгресс педиатров аккредитован Координационным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России, и члены профессиональной ассоциации получили соответствующие свидетельства, а также международные сертификаты Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Программа Конгресса педиатров была представлена и в виде мобильного приложения для Android и iOS.

Приветствие участникам Конгресса прислала министр здравоохранения России В.И. Скворцова. Поздравили собравшихся с открытием столь значимого для педиатрической общестественности мероприятия первый заместитель Председателя Комитета Государственной Думы РФ по образованию и науке академик РАН Г.Г. Онищенко и президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рoshаль. Добрые пожелания Патриарха Московского и Всея Руси Кирилла от Его имени огласил священник Фёдор Лукьянов — консультант пресс-службы Патриарха Московского и Всея Руси по биоэтике. От Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гостей и делегатов XX Конгресса педиатров России приветствовали глава представительства ВОЗ в Российской Федерации доктор Мелита Вуйнович и глава Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними доктор Жоао Бреда.

Основные результаты работы Союза педиатров России в 2017 году были представлены в фильме «СПР — Итоги 2017», ярко отразившего научные и профессиональные достижения ассоциации детских врачей за этот период.

На пленарном заседании директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации Е.Н. Байбарина осветила принципиально важные задачи органов здравоохранения по охране здоровья детей в России на ближайший период.



Награды конкурсантам вручает Г.Г. Онищенко



С приветственным словом к делегатам обратился Л.М. Рoshаль



Делегатов Конгресса приветствует Ж. Бреда



Обращение члена президиума академика А.А. Баранова к участникам Конгресса (слева от выступающего Е.Н. Байбарина, справа — Л.С. Намазова-Баранова)

Председатель Исполкома Союза педиатров России, заместитель директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России академик Л.С. Намазова-Баранова обнародовала результаты первого года работы по проекту содействия здоровью детей и развитию сети школ здоровья в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Доклад произвел глубокое впечатление: это был не формальный перечень сухих статистических данных, а профессиональный и масштабный анализ ситуации со здоровьем школьников в стране. Так, сообщалось, что, не обращая должного внимания на состояние здоровья детей школьного возраста, мы программируем серьезные проблемы социального плана, поскольку это поколение в скором будущем станет активной частью общества. Особый акцент был сделан на необходимость ведения профилактической работы с привлечением родителей, которые зачастую не знают о формировании хронического патологического процесса у своего ребенка, не уделяют достаточного внимания соблюдению здорового образа жизни в семье.

Союз педиатров России постоянно возвращается к истории педиатрии, чтобы новые поколения детских врачей не забывали имена своих великих предшественников и их вклад в современные достижения: 100-летию возникновения службы охраны материнства и детства в нашей стране был посвящен доклад проф. В.Ю. Альбицкого.

Научная программа XX Конгресса стартовала двумя мастер-классами:



Лекцию читает Т.В. Куличенко

- Детский аллерголог-иммунолог;
- Применение высокореалистичной симуляции в педиатрической практике.

Одним из ключевых событий Конгресса педиатров России стало совещание главных педиатров, главных детских специалистов по профилактической медицине, главных специалистов по гигиене детей и подростков, главных детских ревматологов, а также руководителей службы охраны материнства и детства органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации с участием директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е.Н. Байбариной, главного специалиста-педиатра Минздрава России академика РАН А.А. Баранова, главного детского специалиста по профилактической медицине Минздрава России академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, главного специалиста по гигиене детей и подростков Минздрава России члена-корреспондента РАН В.Р. Кучмы, главного специалиста детского ревматолога Минздрава России члена-корреспондента РАН Е.И. Алексеевой.

Эксперты ответили на сложные вопросы, связанные с аккредитацией специалистов здравоохранения, обсудили роль профессиональных стандартов в подготовке практических врачей.

Самыми актуальными на сегодняшний день остаются вопросы аудита качества медицинской помощи детям: здесь как нигде важна обратная связь. Многообещающими результатами этого проекта, начатого в 2015 г., поделились ведущие специалисты ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и представители 5 регионов, добившихся наиболее впечатляющих показателей (ХМАО — Югра, Ростовская и Тюменская области, Чеченская Республика и Республика Хакасия).

Огромный интерес вызвали симпозиумы и мероприятия, посвященные модернизации национального календаря профилактических прививок и пилотному проекту Минздрава России «Современная модель охраны здоровья детей в образовательных организациях». Уже ясно, что это — два основных направления в реализации программы «Десятилетие детства», и за ними — будущее.

Было также отмечено существенное улучшение снабжения детей с ревматическими болезнями патогенетическими препаратами; обсуждены новые критерии и правила присвоения инвалидности детям; представлены результаты исследования, доказывающие эффективность и безопасность вакцинации иммунокомпрометированных детей, в том числе с ревматическими заболеваниями.

Одним из важных результатов Конгресса стало обновление Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, утвержденной Союзом педиатров России в 2009 г.: проведено всестороннее обсуждение дискуссионных вопросов, в документ внесены некоторые изменения и дополнения.

Решение демографической проблемы требует бережного сохранения каждой жизни, и одними из первых с ней сталкиваются неонатологи. Эффективность и безопасность пассивной иммунизации паливизумабом у детей групп высокого риска тяжелого течения респираторной синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) определяет высокий интерес представителей практического здравоохранения и организаторов здравоохранения в регионах к данной проблеме. На симпозиуме обсуждалась воз-



В перерывах между симпозиумами

возможность включения месяца апреля в эпидемический сезон РСВИ в РФ в связи с участвовавшими в весенние месяцы вспышками заболеваемости, обусловленной данным возбудителем, у детей до 2 лет жизни, недоношенных или имеющих тяжелую кардиореспираторную патологию. Особенно актуальной данная проблема остается для группы недоношенных детей до 6 месяцев жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела, поскольку затраты здравоохранения на их реанимацию, выхаживание и восстановительное лечение уже настолько велики, что летальность на фоне тяжелых РСВИ-бронхиолитов в первом полугодии жизни является недопустимой.

На многих симпозиумах особое внимание было уделено профилактике и ранней диагностике хронических болезней, дебютирующих в детском возрасте. Так, например, коллегами из Екатеринбурга было представлено приложение на платформе программы Microsoft Office Excel для автоматического расчета риска раннего дебюта артериальной гипертензии. Выявление групп риска крайне важно, так как позволяет организовать целенаправленную раннюю профилактику артериальной гипертензии у детей. Ученые из Санкт-Петербурга

провели исследование, показавшее преобладание алиментарного ожирения и, как следствие, отсутствие необходимости всем детям с ожирением проводить исследование широкого спектра гормонов в случаях, когда нет нарушений (задержки или ускорения) роста, известен анамнез (исключено гипоталамическое ожирение) или отсутствуют неврологические симптомы. А в работе из Иркутска убедительно показано, что социальный стресс в детстве может играть определенную роль в раннем развитии хронического заболевания в дальнейшей жизни, в том числе сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, дети, страдающие от хронического стресса, как правило, характеризуются низкой приверженностью к ведению здорового образа жизни.

На XI Международном форуме детских хирургов широкая возможность выступить была предоставлена молодым ученым. Особый интерес вызвали сообщения о внедрении в детской хирургии малоинвазивных методов — эндолюминального способа лечения гидронефроза, дистанционной ударно-волновой литотрипсии, лечения рубцовых стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе путем баллонной дилатации. Специалисты ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России информировали о начале операций по пересадке почки, а также о первой операции по одномоментному разделению пальцев кисти у ребенка с рубцовыми контрактурами и псевдосиндактилией на фоне буллезного эпидермолиза.

VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» под председательством проф. Л.М. Рошалья отличалась мультидисциплинарным подходом и включала вопросы хирургического лечения репродуктивной сферы, нейрохирургии, реабилитации, использования цифровых технологий, борьбы с раневой инфекцией, политравмой.

На церемонии торжественного открытия XX Конгресса педиатров Почетной награды Союза педиатров России — медали «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», посвященной выдающемуся российскому детскому врачу академику Георгию Несторовичу Сперанскому, — были удостоены Арсентьев Вадим Геннадьевич, главный педиатр Министерства обороны России, участвующий в оказании помощи детям в районе боевых действий, профессор Военно-медицинской академии, и Володин Николай Николаевич, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАН, ведущий специалист в области неонатологии в нашей стране.



Освоение навыков отоскопии: интерактивный мастер-класс для педиатров (слева — лектор Ю.Ю. Русецкий, справа — практическое применение знаний)



Сфотографироваться с легендой: мечты сбываются...



Профессионалы среднего медицинского звена  
с Л.С. Намазовой-Барановой (слева)

Знаком Почета и грамотой Союза педиатров России награждены заслуженный деятель науки РФ, заместитель главного редактора Российского педиатрического журнала, почетный профессор Научного центра здоровья детей, один из создателей патофизиологической школы в отечественной педиатрии доктор медицинских наук, профессор Смирнов Иван Евгеньевич и отличник здравоохранения, заслуженный врач Республики Татарстан, почетный гражданин г. Набережные Челны, победитель конкурса «Детский врач 2004 года», кавалер ордена «Знак почета» и медали «За доблестный труд», один из старейших педиатров нашей страны кандидат медицинских наук Ахмерова Флюра Гариповна.

Лауреатами ежегодного Конкурса Союза педиатров России «Лучший детский врач» по итогам 2017 года стали:

- 1) заведующая педиатрическим отделением Кинешемской ЦРБ (Кинешма, Ивановская обл.) Кудрявцева Надежда Викторовна в номинации «Педиатр центральной районной больницы»;
- 2) заведующая отделением новорожденных детей с инфекционной патологией перинатального центра Краевой клинической больницы № 2 (Краснодар) Анастасиади Людмила Анатольевна в номинации «Специалист-неонатолог»;
- 3) заведующая педиатрическим отделением Областной детской клинической больницы № 1 (Екатеринбург) Бахарева Людмила Ивановна в номинации «Организатор здравоохранения»;

- 4) заведующая педиатрическим отделением Ивановской областной детской клинической больницы» (Иваново) Иванущик Галина Николаевна в номинации «За верность профессии».

В Конкурсе Союза педиатров России «Детская медицинская сестра 2017 года» победили:

- 1) Копытова Лариса Александровна, участковая медицинская сестра педиатрического отделения поликлиники Областной больницы № 14 (село Казанское, Тюменская область), в номинации «Участковая медсестра»;
- 2) Борисова Виктория Викторовна, старшая медсестра педиатрического отделения Ухтинской детской больницы (Ухта, Республика Коми), в номинации «Старшая медицинская сестра педиатрического отделения»;
- 3) Петайкина Елена Юрьевна, старшая медсестра отделения анестезиологии и реанимации Детской республиканской клинической больницы (Саранск, Республика Мордовия), в номинации «Старшая медицинская сестра отделения анестезиологии и реанимации»;
- 4) Минкина Галина Адольфовна, старшая медсестра детского поликлинического отделения городской поликлиники № 37 (Санкт-Петербург), в номинации «За верность профессии»;
- 5) Гончар Наталья Владимировна, палатная медсестра Северодвинского специализированного дома ребенка для детей с поражением ЦНС (Северодвинск, Архангельская область), в номинации «За мужество и милосердие».

Лауреатами Конкурса Союза педиатров России «Лучшее лечебно-профилактическое учреждение педиатрического профиля 2017» стали:

- 1) ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 39» Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач Павлова Светлана Викторовна);
- 2) МБУЗ «Молочная кухня», г. Нижний Новгород (директор Бугрова Ирина Станиславовна);
- 3) ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (главный врач Шавалиев Рафаэль Фирнаялович).

Подведены итоги Конкурса «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»:

- Диплом I степени получил Ким Андрей Вячеславович за очерк «Сто лет на страже детского здоровья: Детская поликлиника № 12 г. Санкт-Петербурга, история и современность», г. Санкт-Петербург.
- Диплом II степени вручен Н.С. Кольцовой, Д.В. Печурову, Г.А. Маковецкой, Л.И. Захаровой,



Преемственность поколений: победители Конкурса молодых ученых с корифеями педиатрии

Г.Ю. Порецковой (Самара) за работу «Детский доктор из «глубинки» — трудом и милостью божьей...».

На церемонии вручения наград с музыкальным приветствием выступили студенты Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н. Огарёва.

В заключительный день работы Конгресса были подведены итоги Конкурса научных работ молодых ученых:

- 1-е место присуждено Лебедеву Владиславу Витальевичу (врач функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва) за работу «Исследование нарушения дыхания во время сна при широком спектре этиологических факторов у детей».
- 2-е место поделили:
  - Тупыленко Артём Викторович (аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва) с работой «Внутрипросветное лечение стриктур пищевода у детей при буллезном эпидермолизе»;
  - Рупп Регина Александровна (аспирант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург) с работой «Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки».
- 3-е место заняли:
  - Богдашова Дарья Сергеевна, Евсеев Станислав Игоревич (студенты ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск) за работу «Влияние перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) на психомоторное развитие детей раннего возраста»;
  - Козловский Денис Александрович, Козловская Ирина Анатольевна (студенты Гомельского государственного медицинского университета, Республика Беларусь) за работу «Некоторые аспекты питания детей раннего возраста в Гомельском регионе»;



Музыкальное приветствие от студентов медицинского института из Саранска



Переполненные залы Конгресса, и, конечно же, по давней традиции — Гимн педиатров

- Николаева Кристина Игоревна (аспирант Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург) за работу «Партиципативная модель профилактики дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, среди детей-сирот и детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации».

Победителями постерной сессии научных работ детских медицинских сестер стали:

- 1-е место получил коллектив сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за работы:
  - Шенцева Е.В., Лашнева М.А., Орешина М.Л. «Эффективность массажа у детей младенческого возраста с перинатальным поражением ЦНС»;
  - Котельников П.С., Гончаров Р.В. «Массаж у детей при лечении плоскостопия от 3 до 7 лет»;
  - Семикина М.Г., Орешина М.Л. «Методика лечебной гимнастики для детей с несовершенным остеогенезом»;
  - Маевский Ю.С., Орешина М.Л. «Методика ЛФК при мышечной дистрофии Дюшена»;
  - Аштаева О.В., Янчич Я.В., Орешина М.Л. «Эффективность дифференцированного массажа и корригирующей лечебной гимнастики при неврите лицевого нерва от 0 до 12 с различными способами вскармливания»;
  - Гварамия Н.А., Варфоломеева Е.Ю., Орешина М.Л. «Методика ЛФК для стимуляции мышц сводов стопы».
- 2-е место: Букина Т.А., Попова Л.А. «Патронажная паллиативная помощь» (Новокузнецк, Кемеровская обл.) и Попова Л.А., Букина Т.А. «Роль волонтеров в работе детского хосписа» (Новокузнецк, Кемеровская обл.).
- 3-е место поделили Хитяева Ю.Н. «Современный подход к решению проблем семей, имеющих детей с орфанными заболеваниями, в рамках проекта «Координаторы здоровья» (Чита, Забайкальский край) и Зыкова Т.В. «Сестринский взгляд на проблему ухода за пациентами с буллезным эпидермолизом» (Москва).

XX Конгресс педиатров определил пути развития профессиональной ассоциации и наметил новые точки отсчета для решения стоящих перед детскими врачами задач по реализации программы «Десятилетие детства».



## Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2018 г.

Мероприятие	Дата проведения	Основные организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Обучающий практический мастер-класс «Тактика ведения пациентов детского возраста с патологией носа, околоносовых пазухи и глотки. Введение в педиатрическую эндоскопическую риносинусофарингохирургию»	19–22 марта	1. Союз педиатров России 2. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей	Москва	Русецкий Юрий Юрьевич <a href="mailto:rusetski@inbox.ru">rusetski@inbox.ru</a>
III Съезд педиатров Республики Саха (Якутия), СПР РС(Я)	22–23 марта	1. Региональная общественная организация СПР РС(Я) 2. Министерство здравоохранения РС(Я) 3. Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова 4. Управление здравоохранения МЗ РС(Я)	Якутск	Маркова Сардана Валерьевна <a href="mailto:saramark@mail.ru">saramark@mail.ru</a>
Фармакотерапия и диетология в педиатрии	Сентябрь	1. Министерство здравоохранения Республики Татарстан 2. Союз педиатров Тюркского мира 3. Детская республиканская клиническая больница	Казань	Шавалиев Рафаэль Фирнаялович <a href="mailto:Rafael.Shavaliyev@tatar.ru">Rafael.Shavaliyev@tatar.ru</a>
Поволжский межрегиональный научный форум «Мы и наши дети»	17–19 апреля	1. Министерство здравоохранения Самарской области 2. Самарский государственный медицинский университет 3. Самарская областная ассоциация врачей 4. Региональное отделение Союза педиатров России	Самара	Борисова Ольга Вячеславовна <a href="mailto:sovetsamsmu@mail.ru">sovetsamsmu@mail.ru</a>
XII Российский Форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний»	19–20 апреля	1. Санкт-Петербургское региональное отделение Союза педиатров России 2. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга 3. Комитет по здравоохранению Ленинградской области 4. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a>  Шабалов Александр Михайлович <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	27 апреля	1. Департамент здравоохранения Приморского края 2. Институт педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ 3. Приморское отделение Союза педиатров России 4. Академия педиатрии 5. Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения г. Хабаровска	Хабаровск	Шуматова Татьяна Александровна Григорян Ламара Артуриковна (секретарь) <a href="mailto:lamara_grig@mail.ru">lamara_grig@mail.ru</a>
Краевая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» мероприятие на регулярной основе	Май	1. КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого 2. Министерство здравоохранения Красноярского края 3. Красноярское отделение Союза педиатров России	Красноярск	Таранушенко Татьяна Евгеньевна <a href="mailto:tetar@rambler.ru">tetar@rambler.ru</a>
III Российский Форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи – 2018»	13–14 июня	1. Санкт-Петербургское региональное отделение Союза педиатров России 2. Полномочное представительство Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе 3. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга 4. Комитет по здравоохранению Ленинградской области 5. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a>  Шабалов Александр Михайлович <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>
IV Дерматологические чтения в педиатрии	Ноябрь	1. Союз педиатров России 2. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей	Москва	Мурашкин Николай Николаевич 8 (499) 134-08-89 <a href="mailto:murashkin@nczd.ru">murashkin@nczd.ru</a>
X Юбилейная Российская научно-практическая конференция с международным участием «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века. Санкт-Петербург – 2018»	14–15 декабря	1. Санкт-Петербургское региональное отделение Союза педиатров России 2. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга 3. Комитет по здравоохранению Ленинградской области 4. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна <a href="mailto:bulatova2008@gmail.com">bulatova2008@gmail.com</a>  Шабалов Александр Михайлович <a href="mailto:aleks-shabalov2007@yandex.ru">aleks-shabalov2007@yandex.ru</a>

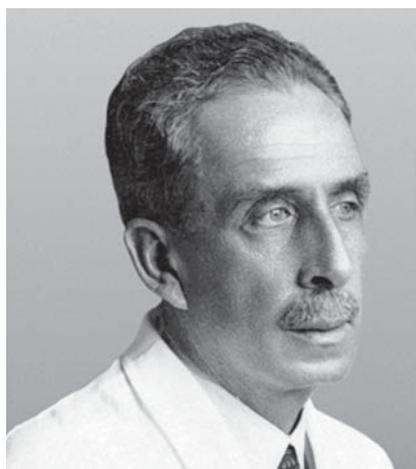


**Под эгидой Союза педиатров России в 2018 г. будет проведена серия региональных образовательных мероприятий «Школа педиатра: орфанные болезни»**

Город	Дата	Место проведения	Специальности
Воронеж	17 мая	Воронежская областная клиническая больница №1	Педиатры
Тула	Дата уточняется	Тульская детская областная больница	Педиатры
Красноярск	31 мая–1 июня	Краевой клин. центр охраны материнства и детства	Педиатры, смежные специальности
Новосибирск	6 сентября	Государственная Новосибирская ОКБ	Педиатры, смежные специальности
Сыктывкар	5–6 октября	Республиканская детская клиническая больница	Педиатры, смежные специальности
Тюмень	1 ноября	Областная клиническая больница № 1	Педиатры, смежные специальности
Уфа	22 ноября	Выставочный комплекс ВДНХ-ЭКСПО	Педиатры, неонатологи, акушеры-гинекологи
Ростов-на-Дону	26 сентября	Ростовский государственный медицинский университет	Педиатры, смежные специальности

Технический организатор школ — Некоммерческое партнерство «Общество по развитию медицины и здравоохранения» (контактное лицо от технического организатора — **Цыганок Наталья**: 8-963-961-64-12, info@ormiz.ru)

## Из истории медицины



### ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ: БОЛЕЗНЬ ШАГАСА, ИЛИ ЧЕМ СТРАДАЛ ЧАРЛЬЗ ДАРВИН

Окончив медицинский институт в Рио, Карлуш Шагаш поступил работать в Институт сывороточной медицины к ведущему паразитологу и микробиологу страны Освалду Крузу. Именно Круз стал руководителем диссертации Шагаша, посвященной гематологическим аспектам малярии. В 1903 г. Карлуш стал специалистом со степенью и отправился в портовую администрацию г. Сантус, чтобы бороться с темой своей научной работы — комарами-переносчиками малярии, предложив опрыскивать инсектицидами рабочие кварталы. Метод Шагаша оказался действенным: заболеваемость заметно снизилась, и этот способ стали

использовать по всей Бразилии. Среди других открытий ученого — впервые описанный им род паразитических грибов *Pneumocystis*, позже признанный возбудителем пневмоцистной пневмонии.

В триатомовом клопе («целующийся жук») Шагаш обнаружил неизвестный ранее вид простейших — трипаносому, которую он назвал в честь своего босса и научного руководителя *Trypanosoma cruzi*. Шагаш сразу же проверил, что будет, если клоп укусит обезьяну, и наблюдал увеличение лимфатических узлов, затем — желудочков сердца и сердечную недостаточность. Обследовав местное население, Шагаш нашел все эти симптомы и у бедных бразильцев. В 1909 г. вышла статья ученого, в которой он единолично полностью и целиком — от возбудителя и пути передачи до клинической картины, симптомов и эпидемиологии — описал неизвестную ранее болезнь. Это уникальный случай в истории медицины: до этого человечество не знало о существовании мощного заболевания, постоянно уносящего тысячи человек в год, а после одной единственной статьи узнало о ней практически все, кроме того, как ее лечить.

В одной из латиноамериканских стран болезнь называется немного иначе — Шагаса–Мацца: в Аргентине эту болезнь изучал Сальвадор Мацца, который только в 1926 г. подтвердил все выводы Шагаса на материале родной страны.

Заболевание в Латинской Америке существовало многие тысячи лет. В 2004 г. в журнале *Proceedings of National Academy of Science* появилась статья с результатами исследований 283 мумифицированных тел, найденных на территории север-

ной части Чили и южной части Перу. Некоторым из этих мумий было не менее 9000 лет. Проведенная ПЦР на кусочек из 300 «букв генетического кода», характерной для трипаносомы Круза последовательности нуклеотидов, дала положительный результат для 115 останков.

Известен минимум один клинический случай болезни еще до открытия этого заболевания: 26-летний Чарльз Дарвин участвовал в кругосветном плавании и записал в своем дневнике 25 марта 1835 г.: «Этой ночью я пережил атаку (иначе и не скажешь) Бенчуки (вид рода *Reduvius*) — великого черного клопа пампасов. Это самое отвратительное ощущение — чувствовать, как мягкие бескрылые насекомые в дюйм длиной ползают по твоему телу. Перед тем, как насытаться крови, они довольно тонкие, но после того, как напьются, — разбухают, и их легко раздавить. Я находил их в северной части Чили и Перу». К слову, неврологические и гастроэнтерологические симптомы, характерные для болезни Шагаса, создатель теории эволюции испытывал потом всю жизнь.

Болезнь Шагаса (Шагаша) и сейчас распространена в Мексике, Центральной и Южной Америке. Так, по данным журнала *Lancet*, в 2015 г. «шагасом» болело 6,6 млн человек, умерло — 8000. Несмотря на некоторые успехи в борьбе с острой и хронической формами болезни, вакцины от заболевания до сих пор нет, а антибиотики от паразита не помогают, поэтому прибегают к антипаразитарной химиотерапии.

использованы материалы с сайта: <https://www.livejournal.com/>